



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5757-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 15 de Julio de 2022

Referencia: 1-47-2002-000183-21-0

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000183-21-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto NEXVIAZYME®/ AVALGLUCOSIDASA ALFA, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la Disposición ANMAT Nro. 7075/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que, asimismo el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA, 2) que en atención a que se trata de una NUEVA ENTIDAD deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4)

presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcritos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial NEXVIAZYME® y nombre genérico AVALGLUCOSIDASA ALFA, la que de acuerdo a lo solicitado será comercializada en la República Argentina por GENZYME DE ARGENTINA S.A. de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Autorízanse los textos de los proyectos rótulos; etiquetas y prospectos que constan como documentos IF-2022-56590485-APN-DECBR#ANMAT, IF-2022-56591735-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-56592775-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber que el titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11º. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 12º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 13º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-000183-21-0

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.07.15 15:33:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.15 15:33:59 -03:00

NEXVIAZYME
AVALGLUCOSIDASA ALFA 100 mg
Polvo para concentrado para solución para infusión

Industria Irlandesa
Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es NEXVIAZYME y para que se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar NEXVIAZYME?
3. ¿Cómo usar NEXVIAZYME?
4. Posibles efectos adversos de NEXVIAZYME
5. ¿Cómo conservar NEXVIAZYME?
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Nexviazyme y para qué se utiliza?

Nexviazyme se utiliza para tratar a adultos, niños y adolescentes de todas las edades que tienen un diagnóstico confirmado de la enfermedad de Pompe.

Las personas con la enfermedad de Pompe tienen niveles bajos de una enzima llamada alfa-glucosidasa. Esta enzima ayuda al cuerpo a controlar los niveles de glucógeno (un tipo de carbohidrato). El glucógeno proporciona energía al organismo, pero en la enfermedad de Pompe los niveles de glucógeno pueden ser demasiado elevados.

Nexviazyme contiene una enzima sintética llamada avalglucosidasa alfa, que puede sustituir a la enzima natural que es insuficiente en la enfermedad de Pompe.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar Nexviazyme?

No use Nexviazyme si:

Ha experimentado reacciones alérgicas (hipersensibilidad) al principio activo avalglucosidasa alfa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (descritos en la sección 6) que hayan puesto en riesgo su vida y la reexposición al medicamento no ha tenido éxito.

Informe a su médico o farmacéutico si:

Si usted es tratado con Nexviazyme, puede experimentar reacciones alérgicas o reacciones asociadas a la infusión (RAIs) mientras se le administra el medicamento o durante las horas posteriores a la infusión. Las reacciones alérgicas pueden incluir síntomas como dificultad para respirar, presión en el pecho, enrojecimiento generalizado, tos, mareos, náuseas, enrojecimiento de las palmas de las manos, hinchazón del labio inferior y de la lengua, disminución de los sonidos respiratorios, enrojecimiento de los pies, picor en las palmas de las manos y en los pies, bajo nivel de oxígeno en la sangre y erupción cutánea. Las RAIs pueden incluir síntomas como molestias en el pecho, aumento de la presión arterial, escalofríos, tos,

diarrea, enrojecimiento de la piel, fatiga, dolor de cabeza, enfermedad similar a la gripe, náuseas, enrojecimiento de los ojos, dolor en las extremidades, picor en la piel, erupción cutánea, sarpullido rojo, aumento del ritmo cardíaco, urticaria, vómitos, mareos, sudoración anormalmente excesiva, hinchazón de los labios y/o la lengua, dolor, bajo nivel de oxígeno en la sangre, enrojecimiento de las palmas de las manos o temblores. (Véase la sección de efectos secundarios). La mayoría de las RAIs fueron de leves a moderadas. Si usted experimenta una reacción similar a éstas, debe informar a su médico inmediatamente. Es posible que tenga que recibir medicamentos antes del tratamiento para prevenir una reacción alérgica (por ejemplo, antihistamínicos y/o corticosteroides) o para reducir la fiebre (antipiréticos).

Si experimenta hinchazón de las extremidades inferiores o hinchazón generalizada, informe a su médico. Su médico debe considerar la interrupción de la administración de Nexviazyme e iniciar el tratamiento médico adecuado. Su médico debe considerar los riesgos y beneficios de volver a administrar avalglucosidasa alfa.

Otros medicamentos y Nexviazyme

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Hable con su médico antes de usar Nexviazyme si está embarazada o en período de lactancia, cree que puede estar embarazada o está planeando tener un bebé. No hay experiencia con el uso de Nexviazyme en mujeres embarazadas. No utilice Nexviazyme durante el embarazo a menos que su médico lo recomiende específicamente. Usted y su médico debe decidir si debe utilizar Nexviazyme si está amamantando.

Niños y adolescentes

La seguridad y la eficacia de avalglucosidasa alfa se evaluaron en 19 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD) (de 1 a 12 años de edad) y en 1 paciente pediátrico con enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD) (16 años de edad) en 2 estudios clínicos diferentes.

Se ha estudiado el uso de Nexviazyme en pacientes mayores de 6 meses de edad. No hay estudios disponibles en pacientes menores de 6 meses de edad.

Conducción y uso de máquinas

Tenga cuidado al conducir o utilizar cualquier herramienta o máquina poco después de la infusión de Nexviazyme dado que puede experimentar mareos.

3. ¿Cómo usar Nexviazyme?

Nexviazyme se le administrará bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Pompe.

La dosis que recibe se basa en su peso corporal y se le administrará una vez cada dos semanas. Enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD) - La dosis recomendada de Nexviazyme es de 20 mg/kg de peso corporal.

Enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD) - La dosis recomendada de Nexviazyme es de 40 mg/kg de peso corporal.

Infusión a domicilio

Su médico tratante puede considerar que la infusión de Nexviazyme se realice en su domicilio si está tolerando bien sus infusiones. Esta decisión de pasar a la infusión domiciliaria debe tomarse después de la evaluación y recomendación de su médico tratante. Si experimenta un

acontecimiento adverso durante una perfusión de Nexviazyme, el miembro del personal de infusión a domicilio puede detener la infusión e iniciar el tratamiento médico adecuado.

Instrucciones de uso

Nexviazyme se administra a través de un goteo en una vena (por infusión intravenosa). Se suministra en forma de polvo que se mezclará con agua estéril antes de su administración.

Si se le da más Nexviazyme de lo que debería

No hay experiencia con sobredosis de Nexviazyme.

Si se olvida de utilizar Nexviazyme

Si ha olvidado una infusión, póngase en contacto con su médico. Si tiene alguna otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, éste medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos secundarios se observaron principalmente mientras se administraba el medicamento a los pacientes o poco tiempo después ("reacciones asociadas a la infusión"). La mayoría de las RAIs fueron de leves a moderadas. Si experimenta alguna reacción similar a éstas, informe a su médico inmediatamente. Es posible que tenga que recibir medicamentos antes del tratamiento para prevenir una reacción alérgica (por ejemplo, antihistamínicos y/o corticosteroides) o para reducir la fiebre (antipiréticos).

Común: puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- Dolor de cabeza
- Mareos
- Tos
- Dificultad para respirar
- Náuseas
- Diarrea
- Vómitos
- Picor en la piel
- Urticaria
- Erupción
- Enrojecimiento de la piel
- Calambres
- Dolores musculares
- Fatiga
- Escalofríos
- Molestias en el pecho
- Dolor

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Puede informar efectos secundarios al laboratorio a través del número de teléfono 4708-6900 o a ANMAT a través de la página web <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿Cómo almacenar Nexviazyme?

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. No utilice Nexviazyme después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes.

Después de la dilución, se recomienda su uso inmediato. El producto reconstituido puede conservarse hasta 24 horas si se refrigera a una temperatura de 2°C a 8°C, y el producto diluido puede conservarse hasta 24 horas si se refrigera a una temperatura de 2°C a 8°C, y hasta 9 horas (incluyendo el tiempo de infusión) si se almacena a temperatura ambiente hasta 27°C protegiéndolo de la luz.

No tire ningún medicamento a través de las aguas residuales o de los residuos domésticos. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo deshacerse de los medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

El principio activo es la avalglucosidasa alfa. Un vial contiene 100 mg de avalglucosidasa alfa. Tras la reconstitución, la solución contiene 10 mg de avalglucosidasa alfa por mL, y tras la dilución la concentración varía de 0,5 mg/mL a 4 mg/mL.

Otros ingredientes son

- L-Histidina
- L-Histidina HCl monohidrato
- Glicina
- Manitol
- Polisorbato

Nexviazyme está disponible en

- Envases conteniendo 1, 5, 10, 25 viales.

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado por:

Genzyme Ireland Ltd.

Waterford, Irlanda.

Importado en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.

Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),

Boulogne, Buenos Aires - Argentina

Tel: 011-4708-6900

Dir. Téc.: Pilar Barrera, Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de salud, Certificado N° XX.XXX

Ref: CCDS v2 - LRC 17-dic-20

Última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE NEXVIAZYME

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.06 10:46:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.06 10:46:57 -03:00

PROYECTO DE ROTULO
NEXVIAZYME
AVALGLUCOSIDASA ALFA 100 mg
Polvo para concentrado para solución para infusión

Industria Irlandesa
Venta bajo receta archivada

COMPOSICION

Cada vial de polvo liofilizado contiene:

Principio activo: Avalglucosidasa alfa 100 mg. Excipientes: L-Histidina 10,7 mg, L-Histidina clorhidrato monohidrato 6,5 mg, glicina 200 mg, manitol 200 mg y polisorbato 80 1,0 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C. No utilizar Nexviazyme luego de la fecha de vencimiento que figura en el vial.

Solución reconstituida

La solución reconstituida y diluida debe administrarse inmediatamente luego de la preparación. El producto reconstituido puede almacenarse hasta 24 horas cuando se refrigera a 2°C y 8°C y el producto diluido puede almacenarse hasta 24 horas cuando se refrigera a 2°C a 8°C y hasta 9 horas (incluyendo el tiempo de infusión) cuando se almacena a temperatura ambiente (hasta 27°C).

Presentaciones

Envases conteniendo 1, 5, 10, 25 viales.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado por:

Genzyme Ireland Ltd.
Waterford, Irlanda.

Importado en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires - Argentina
Tel: 011-4708-6900
Dir. Téc.: M. Pilar Barrera, Farmacéutica
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de salud, Certificado N° XX.XXX



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULO NEXVIAZYME

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.06 10:44:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.06 10:44:36 -03:00

NEXVIAZYME

AVALGLUCOSIDASA ALFA 100 mg

Polvo para concentrado para solución para infusión

Industria Irlandesa
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada vial contiene: Principio activo: Avalglucosidasa alfa 100 mg. Excipientes: L-Histidina 10,7 mg, L-Histidina clorhidrato monohidrato 6,5 mg, glicina 200 mg, manitol 200 mg y polisorbato 80 1,0 mg.

El polvo para infusión se reconstituye con 10 mL de agua estéril para inyectables.

Tras la reconstitución, cada vial contiene 10,3 mL de solución reconstituida y un volumen total extraíble de 10,0 mL con una concentración de 10 mg/mL de Nexviazyme. Cada vial contiene un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Este sobrellenado garantiza que, tras la dilución con todo el contenido, haya una solución que contenga 10 mg/mL de Nexviazyme.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para infusión.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Productos del tracto alimentario y del metabolismo - enzimas.
Código ATC: no otorgado

INDICACIONES

Nexviazyme está indicado para la terapia de sustitución enzimática a largo plazo para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Pompe (deficiencia de α -glucosidasa ácida).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

La enfermedad de Pompe (también conocida como enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II, deficiencia de maltasa ácida y glucogenosis tipo II) es una enfermedad metabólica muscular rara heredada de forma autosómica recesiva definida por una deficiencia de α -glucosidasa ácida (GAA), necesaria para la degradación del glucógeno lisosomal. La GAA escinde los enlaces alfa-1,4 y alfa-1,6 del glucógeno en las condiciones ácidas del lisosoma. La enfermedad de Pompe provoca en varios tejidos una acumulación intralisosomal de glucógeno, especialmente en los músculos cardíacos y esqueléticos, lo que lleva al desarrollo de cardiomiopatía, debilidad muscular progresiva y deterioro de la función respiratoria.

La avalglucosidasa alfa es una α -glucosidasa ácida humana recombinante (rhGAA) que proporciona una fuente exógena de GAA. La avalglucosidasa alfa es una modificación de la alglucosidasa alfa en la que aproximadamente 7 estructuras de hexamano, cada una de las cuales contiene 2 moléculas terminales de manosa-6-fosfato (bis-M6P), se conjugan con residuos oxidados de ácido siálico de la alglucosidasa alfa. En comparación con la alglucosidasa alfa, la avalglucosidasa alfa tiene 15 veces más moléculas de manosa-6-fosfato (M6P). Aumentar el nivel de bis-M6P en la rhGAA proporciona un mecanismo para impulsar la captación en el diafragma y otros músculos esqueléticos a través del receptor M6P independiente de cationes, donde puede degradar el glucógeno y minimizar el daño tisular. Se ha demostrado que la unión a los receptores de M6P en la superficie celular se produce a través de grupos carbohidratos de

la molécula de GAA, tras lo cual se internaliza y se transporta a los lisosomas, donde se somete a una escisión proteolítica que da lugar a una mayor actividad enzimática.

Propiedades farmacodinámicas

En pacientes LOPD de entre 16 y 78 años sin tratamiento, el cambio en tetrasacáridos hexosa urinarios porcentual medio (SD) a partir del basal en pacientes tratados con Nexviazyme 20 mg/kg cada dos semanas y alglucosidasa alfa 20 mg/kg cada dos semanas fue de -53,90% (24,03) y -10,8% (32,33), respectivamente, en la semana 49.

En pacientes pediátricos con IOPD (<18 años de edad) tratados con Nexviazyme 40 mg/kg cada dos semanas que demostraron ya sea un deterioro clínico (cohorte 2) o una respuesta clínica subóptima (cohorte 3) mientras estaban en tratamiento con alglucosidasa alfa, el cambio porcentual medio (SD) en los tetrasacáridos de hexosa en orina con respecto al valor inicial fue de -40,97% (16,72) y -37,48% (17,16), respectivamente, después de 6 meses. En los pacientes con deterioro clínico previo tratados con Nexviazyme 20 mg/kg cada dos semanas, el cambio porcentual medio fue del 0,34% (42,09).

Propiedades farmacocinéticas

Pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD)

La farmacocinética de la avalglucosidasa alfa se evaluó en un análisis poblacional de 75 pacientes con LOPD de entre 16 y 78 años que recibieron entre 5 y 20 mg/kg de avalglucosidasa alfa cada dos semanas durante un máximo de 5 años.

Pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD)

Se caracterizó la farmacocinética de la avalglucosidasa alfa en 16 pacientes de 1 a 12 años de edad que fueron tratados con avalglucosidasa alfa, que incluyó 6 pacientes tratados con 20 mg/kg y 10 pacientes tratados con dosis de 40 mg/kg cada dos semanas durante un máximo de 25 semanas.

Absorción

La exposición a la avalglucosidasa alfa aumentó de forma proporcional a la dosis entre 5 y 20 mg/kg en los pacientes con LOPD y entre 20 y 40 mg/kg en los pacientes con IOPD. No se observó acumulación tras la dosificación cada dos semanas.

En los pacientes con LOPD, para una infusión intravenosa de 4 horas de 20 mg/kg cada dos semanas, la media de la $C_{m\acute{a}x}$ y la media del AUC_{2w} fueron 273 $\mu\text{g/mL}$ (24%) y 1220 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (29%), respectivamente.

En los pacientes con IOPD, para una infusión intravenosa de 4 horas de 20 mg/kg cada dos semanas y una infusión intravenosa de 7 horas de 40 mg/kg cada dos semanas, la media de $C_{m\acute{a}x}$ osciló entre 175 y 189 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 20 mg/kg y 205 y 403 $\mu\text{g/mL}$ para la dosis de 40 mg/kg. La media del AUC_{2w} osciló entre 805 y 923 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ para la dosis de 20 mg/kg y entre 1720 y 2630 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ para la dosis de 40 mg/kg.

Distribución

En los pacientes con LOPD, el modelo farmacocinético poblacional típico predijo que el volumen de distribución del compartimento central de avalglucosidasa alfa fue de 3,4 L.

En los pacientes con IOPD tratados con avalglucosidasa alfa 20 mg/kg y 40 mg/kg cada dos semanas, el volumen medio de distribución en estado estacionario osciló entre 3,5 y 5,4 L.

Metabolismo

No se ha caracterizado la vía metabólica de la avalglucosidasa alfa. Como glicoproteína, se espera que la avalglucosidasa alfa se degrade en pequeños péptidos o aminoácidos a través de vías catabólicas no saturables.

Eliminación

En pacientes con LOPD, el aclaramiento lineal predicho por el modelo farmacocinético típico poblacional fue de 0,87 L/h. Después de 20 mg/kg cada dos semanas, la vida media de eliminación en plasma fue de 1,55 horas.

En los pacientes con IOPD tratados con avalglucosidasa alfa 20 mg/kg y 40 mg/kg cada dos semanas, el aclaramiento plasmático medio osciló entre 0,53 y 0,70 L/h, y la vida media de eliminación plasmática entre 0,60 y 1,19 horas.

Inmunogenicidad

En el estudio 1, EFC14028/COMET, el 96,1% (49 de 51 pacientes) que recibieron Nexviazyme desarrollaron ADA (anticuerpos anti-medicamento) emergente al tratamiento. Como sólo 2 pacientes eran ADA negativos, se evaluó el impacto de los ADA en la farmacocinética (PK) clasificando a los pacientes ADA positivos en 3 grupos según sus títulos máximos: ≤ 800 , 1.600-6.400, y ≥ 12.800 . Cinco pacientes tuvieron un cambio de $\geq 50\%$ en el AUC en la semana 49 con respecto al inicio, pero no hubo un patrón evidente en los títulos. La comparación del AUC entre pacientes en el día 1 o 2 y en la semana 49 apoyó el análisis general del cambio porcentual en el AUC y la positividad de ADA categorizados por títulos de ADA. La evaluación in vitro de los anticuerpos neutralizantes que inhibían la actividad enzimática o la captación celular no demostró una relación clara de la positividad del ensayo con el AUC (véase la sección REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes con IOPD que habían recibido tratamiento tenían títulos ≤ 6.400 , y como no se observaron cambios en la PK, no se evaluó la relación con los ADA para este grupo.

Poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con LOPD mostraron que el peso corporal, la edad y el sexo no influyen significativamente en la farmacocinética de la avalglucosidasa alfa.

Deterioro hepático

No se ha estudiado la farmacocinética de la avalglucosidasa alfa en pacientes con insuficiencia hepática.

Deterioro renal

No se ha realizado ningún estudio formal sobre el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la avalglucosidasa alfa. Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional de los datos de 75 pacientes con LOPD que recibieron 20 mg/kg, incluidos 6 pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular: 60 a 89 mL/min; al inicio), no se observó ningún efecto relevante de la insuficiencia renal sobre la exposición a la avalglucosidasa alfa.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad de una sola dosis

No se han realizado estudios de toxicidad no clínica de dosis única con Nexviazyme.

Toxicidad por repetición de la dosis

En un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 26 semanas, se administró Nexviazyme a monos mediante una infusión intravenosa de 6 horas a una dosis de 0, 50 o 200 mg/kg cada dos semanas. No se observaron efectos adversos. El nivel de exposición sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 200 mg/kg cada dos semanas, la dosis más alta probada. La exposición media tras la infusión 13^ª en el NOAEL fue de 28 162 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$).

Genotoxicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad con Nexviazyme.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Nexviazyme.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

Todos los estudios de toxicidad reproductiva en ratones incluyeron un tratamiento previo con DPH (difenhidramina) para prevenir o minimizar las reacciones de hipersensibilidad. Los efectos

de Nexviazyme se evaluaron en base a la comparación con un grupo control tratado sólo con DPH. Los conejos sometidos a estudios de toxicidad reproductiva no fueron pretratados con DPH porque no se observaron reacciones de hipersensibilidad.

Fertilidad

En un estudio de fertilidad en ratones de ambos sexos, se evaluaron los efectos de Nexviazyme (0, 10, 20 o 50 mg/kg día por medio por vía intravenosa) sobre el rendimiento del apareamiento, la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano tras la administración antes de la cohabitación (ratones machos: 10 semanas, ratones hembras: 2 semanas), a través de la concepción, hasta el Día Gestacional (DG) 7. Se encontraron 4, 7 y 3 ratones machos y 2, 3 y 1 ratón hembra muertos en los grupos de 10, 20 y 50 mg/kg/dosis, respectivamente. La causa de la muerte se consideró relacionada con una respuesta inmunológica (incluyendo una respuesta anafilactoide). En los ratones machos, no hubo efectos sobre el índice de apareamiento, el índice de fertilidad, el peso de los órganos, las observaciones macroscópicas o los hallazgos microscópicos, y no hubo cambios en los parámetros espermáticos (motilidad y densidad de los espermatozoides). En los ratones hembra, no hubo efectos sobre el índice de apareamiento, el índice de fertilidad, el peso de los órganos, los parámetros ováricos y uterinos o las evaluaciones microscópicas. El NOAEL de fertilidad en hombres y mujeres fue de 50 mg/kg/dosis.

Desarrollo embrionofetal

Se administró Nexviazyme a ratones hembras preñadas en dosis de 0, 10, 20 o 50 mg/kg/día por vía intravenosa una vez al día en los días 6 a 15 del calendario general. Las cesáreas se realizaron en el GD18. Los estudios de transferencia placentaria determinaron que la avalglucosidasa alfa no se transporta desde la circulación materna a la fetal. Hubo 2 ratones en el grupo de 50 mg/kg/día que se encontraron muertos en GD14 y que se consideraron relacionados con una respuesta inmunológica (incluyendo una respuesta anafilactoide). Dos muertes con 10 mg/kg/día estuvieron relacionadas con el procedimiento de extracción de sangre. No hubo efectos relacionados con el medicamento en estudio en el peso corporal materno, las observaciones macroscópicas, la tasa de embarazo, el número medio de cuerpos lúteos, el número de implantes, los fetos vivos masculinos o femeninos, el número de fetos vivos, el número de fetos muertos, el número total de fetos, el peso corporal fetal, el recuento de lugares de osificación fetal o los exámenes externos, viscerales o esqueléticos del feto. Se observó un aumento de la pérdida post implantación y del número medio de reabsorciones tardías en el grupo de 50 mg/kg/día. El NOAEL materno fue de 50 mg/kg/día por vía intravenosa ($AUC_{0-24} = 2080 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), y el NOAEL de desarrollo fue de 20 mg/kg/día por vía intravenosa ($AUC_{0-24} = 582 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$).

Se administró Nexviazyme a conejas preñadas en dosis de 0, 30, 60 y 100 mg/kg/día por infusión intravenosa una vez al día desde el GD6-19. Se observó una pérdida estadísticamente significativa del peso corporal medio, desde el GD19-20 con 100 mg/kg/día y se observó una menor ganancia media de peso corporal y consumo de alimentos en los grupos de 60 y 100 mg/kg/día durante el intervalo GD13-20; el consumo medio de alimentos en estos grupos también fue menor cuando se evaluó todo el periodo de tratamiento (GD6-20). El crecimiento intrauterino y la supervivencia no se vieron afectados por la administración materna del medicamento en estudio y no se observaron malformaciones o variaciones en el desarrollo relacionadas con el producto en estudio. El NOAEL materno fue de 30 mg/kg/día por vía intravenosa ($AUC_{0-24} = 1260 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) y el NOAEL embrionofetal fue de 100 mg/kg/día por vía intravenosa ($AUC_{\text{materno } 0-24} \text{ en GD19} = 7910 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$).

Desarrollo prenatal y postnatal

Se administró Nexviazyme a ratones hembras preñadas en dosis IV de 0, 10, 20 o 50 mg/kg/dosis una vez al día, día por medio desde el GD6 hasta el PPD 20. La DPH se administró antes de la

administración de Nexviazyme a partir de la quinta dosis. No hubo muertes relacionadas con el medicamento en estudio en los ratones F0 y F1. La mortalidad o la eutanasia temprana que se produjo en las hembras F0 incluyó 2 con 10 mg/kg/dosis (GD18 y Día de Lactancia (LD) 12), 1 con 20 mg/kg/dosis (LD20) y 1 con 50 mg/kg/dosis (GD16). La mortalidad o la eutanasia temprana que se produjo en los ratones F1 incluyó 1 macho con 0/5 mg/kg/dosis de DPH (PPD 29), 1 hembra con 0/0 (PPD 23) y 1 hembra con 20 mg/kg/dosis (PPD71). No hubo ningún efecto sobre la maduración sexual de la F1, los parámetros neuroconductuales (actividad motora, habituación al sobresalto acústico o rendimiento en un paradigma de evitación pasiva), los parámetros de apareamiento y fertilidad, las observaciones macroscópicas, el peso de los testículos y los epidídimos, los parámetros de la cesárea y la camada, o los exámenes embrionarios externos. El NOAEL materno y el NOAEL para la reproducción en las madres y para la viabilidad y el crecimiento en las crías fueron de 50 mg/kg/dosis IV.

Otros estudios de toxicidad

Tolerancia local

El examen de los lugares de infusión intravenosa en los monos no mostró efectos adversos relacionados con la administración de Nexviazyme.

Toxicidad juvenil

Se evaluó la toxicidad potencial de Nexviazyme en ratones jóvenes, (0, 20, 50 o 100 mg/kg cada dos semanas por vía intravenosa en las hembras y 0, 25, 50 o 100 mg/kg cada dos semanas por vía intravenosa en los machos) tras su administración durante aproximadamente 9 semanas desde el día postnatal (DPN) 21 hasta el DPN77 o el DPN91 (sólo para los ratones machos de la cohorte de fertilidad). Se administró DPH (5 mg/kg) a los ratones de los grupos tratados debido al potencial de hipersensibilidad. Hubo 25 muertes no programadas, incluyendo 15 ratones machos (1, 10, 3 y 1 con 0, 25, 50 y 100 mg/kg cada dos semanas, respectivamente) y 10 ratones hembras (1, 7 y 2 con 0, 20 y 50 mg/kg cada dos semanas, respectivamente). Cuatro de estas muertes (1 ratón macho y 1 hembra con 0 mg/kg cada dos semanas, 1 macho con 25 mg/kg cada dos semanas y 1 hembra con 50 mg/kg cada dos semanas) no estaban relacionadas con la administración de Nexviazyme. La causa de la muerte en el resto de los ratones no fue determinada, pero probablemente estaba relacionada con una respuesta inmunológica (incluida una respuesta anafilactoide). Se observó un aumento del recuento total de leucocitos, linfocitos, monocitos, neutrófilos segmentados, basófilos (20, 50 y 100 mg/kg cada dos semanas) y eosinófilos (50 y 100 mg/kg cada dos semanas) en los machos que sobrevivieron, lo que es coherente con una respuesta inmunológica (anafilactoide). No hubo efectos relacionados con la avalglucosidasa alfa en las observaciones clínicas, el peso corporal, la longitud del fémur, el consumo de alimentos, la química clínica, la densidad ósea, el peso de los órganos, las observaciones macroscópicas o los hallazgos microscópicos. No hubo efectos en las pruebas funcionales de desarrollo neuroconductual realizadas (campo abierto, evitación pasiva, habituación al sobresalto auditivo o actividad motora), ni en la maduración sexual, la ciclicidad estral, los índices de apareamiento y fertilidad, o el peso corporal de la madre o el consumo de alimentos. Además, no hubo efectos en los parámetros ováricos y uterinos; en el peso de los órganos reproductores masculinos; ni en los parámetros espermáticos (motilidad de los espermatozoides, densidad de espermatozoides y morfología de los mismos). El NOAEL en ratones jóvenes fue de 100 mg/kg cada dos semanas, la dosis más alta evaluada. La exposición en PND77 al NOAEL fue de 8140 y 5400 µg.h/mL (AUC₀₋₂₄) en ratones macho y hembra, respectivamente.

Clasificación de la pureza

El aumento de las concentraciones del glicano (Genz-669342) en la dosis de avalglucosidasa alfa administrada a monos durante 13 semanas no tuvo ningún efecto sobre la toxicidad hasta en la dosis más alta de 50 mg/kg de avalglucosidasa alfa/12,55 mg/kg de Genz-669342 cada dos

semanas. Genz-669342 no fue genotóxico en la prueba de mutación inversa bacteriana in vitro en *Salmonella typhimurium* (hasta 5000 µg/placa) y en la prueba de aberración cromosómica in vitro en linfocitos humanos (hasta 500 µg/mL).

Riesgo potencial de abuso de medicamentos

No se realizaron estudios de evaluación de riesgo por abuso de medicamentos. No hubo señales de dependencia o potencial de abuso, ni similitudes con drogas de abuso conocidas según la estructura química, la farmacología, el mecanismo de acción y los datos no clínicos y clínicos. Por lo tanto, no se prevén riesgos para la salud pública como resultado del abuso.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Nexviazyme es sólo para infusión intravenosa (IV).

Posología

Pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD):

La dosis recomendada de Nexviazyme es de 20 mg/kg de peso corporal administrada cada dos semanas.

Pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD):

La dosis recomendada de Nexviazyme es de 40 mg/kg de peso corporal administrada cada dos semanas.

Método de administración

La infusión debe administrarse de forma incremental, según la respuesta y el confort del paciente, durante aproximadamente 4 horas para los pacientes con LOPD y 6 horas para los pacientes con IOPD. Para los pacientes con IOPD y LOPD, se recomienda que la infusión comience a una velocidad inicial de 1 mg/kg/hora y se aumente gradualmente en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos si no hay signos de reacciones asociadas a la infusión (RAI) hasta alcanzar un máximo de 7 mg/kg/hora (para pacientes con LOPD) y 10 mg/kg/hora (para pacientes con IOPD). Se deben obtener los signos vitales en cada paso, antes de aumentar la velocidad de infusión. Los pacientes pueden recibir un tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides para prevenir o reducir las reacciones alérgicas.

En caso de anafilaxia o reacción de hipersensibilidad grave o reacciones asociadas a la infusión (RAI) graves, interrumpir inmediatamente la administración de Nexviazyme e iniciar el tratamiento médico adecuado. En caso de reacciones de hipersensibilidad de leves a moderadas o RAI, la velocidad de infusión puede reducirse o detenerse temporalmente y/o iniciar el tratamiento médico adecuado (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO).

Los síntomas pueden persistir a pesar de suspender temporalmente la infusión; por lo tanto, el médico tratante debe esperar al menos 30 minutos para que los síntomas de las reacciones se resuelvan antes de decidir suspender la infusión por el resto del día. Si los síntomas disminuyen, reanudar la velocidad de infusión durante 30 minutos a la mitad de la velocidad, o menos, de la velocidad a la que se produjeron las reacciones, seguido de un aumento de la velocidad de infusión en un 50% durante 15 a 30 minutos. Si los síntomas no reaparecen, aumentar la velocidad de infusión hasta la velocidad a la que se produjeron las reacciones y considerar la posibilidad de seguir aumentando la velocidad de forma escalonada hasta alcanzar la velocidad máxima.

Infusión a domicilio

Puede considerarse la infusión de Nexviazyme en el domicilio para los pacientes que toleran bien sus infusiones y no tienen antecedentes de RAI moderadas o graves. La decisión de que un

paciente pase a la infusión domiciliaria debe tomarse después de una evaluación y por recomendación del médico tratante. Las comorbilidades subyacentes de un paciente y su capacidad para cumplir los requisitos de la infusión a domicilio deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar la elegibilidad del paciente para recibir la infusión a domicilio. Hay que tener en cuenta los siguientes criterios:

- El paciente no debe tener ninguna condición concurrente en curso que, según la opinión del médico, pueda afectar a la capacidad del paciente para tolerar la infusión.
- El paciente debe considerarse médicamente estable. Antes de iniciar la infusión domiciliaria debe realizarse una evaluación exhaustiva.
- El paciente debe haber recibido infusiones en un entorno clínico durante varios meses. La documentación de un patrón de infusiones bien toleradas sin RAIs, o RAIs leves que han sido controladas con premedicación, es un prerrequisito para el inicio de la infusión en casa.
- El paciente debe tener un historial de cumplimiento del programa de infusión prescrito.
- La infraestructura, los recursos y los procedimientos de la infusión domiciliaria, incluida la formación, deben estar establecidos y a disposición del personal de infusión a domicilio. El personal de infusión domiciliaria debe permanecer en el domicilio del paciente durante la duración de la infusión y un tiempo determinado después de la misma, dependiendo de la tolerancia del paciente antes de iniciar la infusión domiciliaria.

Si el paciente experimenta reacciones adversas durante la infusión domiciliaria, detenga inmediatamente el proceso de infusión e inicie el tratamiento médico adecuado (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO). Es posible que las infusiones posteriores deban realizarse en un hospital hasta que no se produzca dicha reacción adversa. La dosis y la velocidad de infusión no deben modificarse sin consultar al médico responsable.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de Nexvzyme se han establecido en pacientes pediátricos con la enfermedad de Pompe mayores de 6 meses. No hay datos disponibles en pacientes de 6 meses de edad y menores. La seguridad y la eficacia de avalglucosidasa alfa se evaluaron en 19 pacientes con IOPD (de 1 a 12 años de edad) y en 1 paciente pediátrico con IOPD (16 años de edad) en 2 estudios clínicos diferentes (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con Nexvzyme incluyeron 14 pacientes de entre 65 y 75 años y 3 pacientes mayores de 75 años. No se recomienda ajuste de dosis para pacientes mayores de 65 años (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

Deterioro hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Nexvzyme en pacientes con insuficiencia hepática.

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Nexvzyme no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (ver sección FARMACOCINÉTICA).

Condiciones especiales de manipulación

Los viales son de un solo uso. Cualquier producto no utilizado debe ser desechado.

Reconstitución, dilución y preparación

Utilizar una técnica aséptica durante la preparación.

1. Determinar el número de viales a reconstituir en función del peso de cada paciente y de la dosis recomendada de 20 mg/kg o 40 mg/kg.
-Peso del paciente (kg) x dosis (mg/kg) = dosis del paciente (en mg). Dosis del paciente (en mg) dividida por 100 mg/vial = número de viales a reconstituir.
Si el número de viales incluye una fracción, redondear al siguiente número entero.
Ejemplo: Peso del paciente (16 kg) x dosis (20 mg/kg) = dosis del paciente (320 mg). 320 mg divididos por 100 mg/vial = 3,2 viales; por lo tanto, deben reconstituirse 4 viales.
Ejemplo: Peso del paciente (16 kg) x dosis (40 mg/kg) = dosis del paciente (640 mg). 640 mg divididos por 100 mg/vial = 6,4 viales; por lo tanto, deben reconstituirse 7 viales.
2. Sacar de la heladera el número necesario de viales para la infusión y apartarlos durante unos 30 minutos para que alcancen temperatura ambiente.
3. Reconstituir cada vial inyectando lentamente 10 mL de agua estéril para inyectables en cada uno. Cada vial tendrá un contenido de 100 mg/10 mL (10 mg/mL). Evite el impacto fuerte del agua de inyección sobre el polvo y la formación de espuma. Esto se lleva a cabo mediante la adición lenta, en forma de gota, del agua por la pared del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado. Incline y haga rodar cada vial suavemente. No invierta, ni agite. Evitar la introducción de aire en la bolsa de infusión durante la dilución del producto.
4. Realizar una inspección visual inmediata de los viales reconstituidos en busca de partículas y decoloración. Si tras una inspección inmediata se observan partículas opacas o si la solución está descolorida, no la utilice. Dejar que la solución se disuelva.
5. La solución reconstituida debe diluirse en dextrosa al 5% en agua hasta una concentración final de 0,5 mg/mL a 4 mg/mL. Consulte la Tabla 7 para conocer el volumen total de infusión recomendado en función del peso del paciente.
6. Extraer lentamente el volumen de solución reconstituida de cada vial (calculado según el peso del paciente).
7. Añadir la solución reconstituida lenta y directamente en la solución de dextrosa al 5%. Evite la formación de espuma o la agitación de la bolsa de infusión. Evitar la introducción de aire en la bolsa de infusión.
8. Invierta o masajee suavemente la bolsa de infusión para mezclar. No agitar. La solución de infusión reconstituida y diluida debe protegerse de la luz.
9. Se recomienda utilizar un filtro de baja adsorción a proteínas, de 0,2 µm, en la guía de suero para administrar Nexviazyme. Una vez finalizada la infusión, enjuagar con solución de dextrosa al 5%.
10. No infundir Nexviazyme en la misma línea intravenosa con otros productos.

Tabla 7 - Volúmenes de infusión intravenosa proyectados para la administración de <TM> por peso del paciente a 20 y 40 mg/kg Dosis

Rango de peso del paciente (kg)	Volumen total de infusión para 20 mg/kg (mL)	Volumen total de infusión 40 mg/kg (mL)
1.25 to 10	50	100
10.1 to 20	100	200
20.1 to 30	150	300
30.1 to 35	200	400
35.1 to 50	250	500
50.1 to 60	300	600
60.1 to 100	500	1000
100.1 to 120	600	1200
120.1 to 140	700	1400
140.1 to 160	800	1600
160.1 to 180	900	1800
180.1 to 200	1000	2000

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad con riesgo de vida al principio activo o a cualquiera de los excipientes cuando la reexposición a menores dosis y menor velocidad de infusión que la recomendada no ha tenido éxito (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con Nexviazyme. En los estudios clínicos, 60 (43,5%) pacientes experimentaron reacciones de hipersensibilidad, incluidos 6 pacientes que informaron reacciones de hipersensibilidad graves y 2 pacientes que experimentaron anafilaxia. Algunas de las reacciones de hipersensibilidad fueron mediadas por IgE. Los síntomas de anafilaxia incluían dificultad respiratoria, presión en el pecho, enrojecimiento generalizado, tos, mareos, náuseas, enrojecimiento de las palmas de las manos, hinchazón del labio inferior, disminución de los ruidos respiratorios, enrojecimiento de los pies, hinchazón de la lengua, picor en las palmas de las manos y los pies y desaturación de oxígeno. Los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad graves incluyeron insuficiencia respiratoria, dificultad respiratoria y erupción cutánea.

Las medidas de apoyo médico apropiadas, incluido el equipo de reanimación cardiopulmonar, especialmente para los pacientes con hipertrofia cardíaca y los pacientes con una función respiratoria significativamente comprometida, deben estar fácilmente disponibles cuando se administre Nexviazyme.

Si se desarrolla hipersensibilidad grave o anafilaxia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Nexviazyme y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado. Deben tenerse en cuenta los riesgos y los beneficios de volver a administrar Nexviazyme tras una reacción anafiláctica o una reacción de hipersensibilidad grave. Algunos pacientes han sido reexpuestos al medicamento utilizando velocidades de infusión más lentas y con una dosis inferior a la recomendada. En pacientes con hipersensibilidad severa, se puede considerar el procedimiento de desensibilización a Nexviazyme. Si se decide volver a administrar el producto, se debe extremar la precaución, disponiendo de las medidas de reanimación adecuadas. Una vez que el paciente tolera la infusión, la dosis puede aumentarse hasta alcanzar la dosis aprobada. Si se producen reacciones de hipersensibilidad leves o moderadas, la velocidad de infusión puede reducirse o detenerse temporalmente.

Reacciones asociadas a la infusión (RAIs)

En los estudios clínicos, se informó que las RAIs se producían en cualquier momento durante y/o en las horas siguientes a la infusión de Nexviazyme y eran más probables a velocidades de infusión más altas. Se notificaron RAIs en aproximadamente el 30,4% de pacientes tratados con Nexviazyme en estudios clínicos. La mayoría de las RAIs se evaluaron como leves o moderadas e incluían síntomas como escalofríos, tos, diarrea, eritema, fatiga, cefalea, enfermedad similar a la gripe, náuseas, hiperemia ocular, dolor en las extremidades, prurito, erupción cutánea, erupción eritematosa, taquicardia, urticaria, vómitos, molestias en el pecho, mareos, hiperhidrosis, hinchazón de labios, disminución de la saturación de oxígeno, dolor, eritema palmar, hinchazón de lengua y temblor. En los estudios clínicos, 3 (2,2%) pacientes informaron RAIs graves, incluyendo síntomas de malestar en el pecho, náuseas y aumento de la presión arterial.

Los pacientes con una enfermedad aguda subyacente parecen tener un mayor riesgo de RAIs en el momento de la infusión de Nexviazyme. Los pacientes con enfermedad de Pompe avanzada pueden tener comprometida la función cardíaca y respiratoria, lo que puede predisponerlos a un mayor riesgo de complicaciones graves por las RAIs. Pueden administrarse antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides para prevenir o reducir las RAIs. Sin embargo, estas reacciones pueden seguir ocurriendo en los pacientes aún después de recibir el tratamiento previo.

Si se producen RAIs graves, debe considerarse la interrupción inmediata de la administración de Nexviazyme y debe iniciarse el tratamiento médico adecuado. Después de una RAI grave deben considerarse los beneficios y los riesgos de volver a administrar Nexviazyme. A algunos pacientes se les ha administrado nuevamente Nexviazyme utilizando velocidades de infusión más lentas y con una dosis inferior a la recomendada. Una vez que el paciente tolera la infusión, la dosis puede aumentarse hasta alcanzar la dosis aprobada. Si se produce una RAI leve o moderado independientemente del tratamiento previo, la disminución de la velocidad de infusión o la interrupción temporal de la infusión puede mejorar los síntomas.

Inmunogenicidad

Se notificaron anticuerpos anti-avalglucosidasa alfa (ADA) emergentes del tratamiento tanto en pacientes sin tratamiento (95%) como en pacientes con experiencia en el tratamiento (49%) (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

Las reacciones de hipersensibilidad y las RAIs pueden producirse independientemente del desarrollo de los ADA. La mayoría de las RAI y las reacciones de hipersensibilidad fueron leves o moderadas y se trataron con las prácticas clínicas habituales. En los pacientes sin tratamiento, se observó una tendencia al aumento de la incidencia de RAI con el aumento de los títulos de ADA, con la mayor incidencia de RAI (61,5%) registrada en el rango de títulos máximos de ADA ≥ 12.800 , en comparación con una incidencia del 24,1% en los pacientes con títulos intermedios de ADA 1.600-6.400, una incidencia del 7,1% en los que tenían títulos bajos de ADA 100-800 y una incidencia del 33,3% en los que eran negativos para ADA. En los estudios clínicos, el desarrollo de la ADA no tuvo impacto en la eficacia clínica (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

Se puede considerar realizar pruebas de ADA si los pacientes no responden a la terapia. Se puede considerar realizar pruebas inmunológicas basadas en eventos adversos, incluyendo ADA IgG e IgE, en pacientes con riesgo de reacción alérgica o reacción anafiláctica previa a la alglucosidasa alfa.

Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda

Se debe tener precaución cuando se administre Nexviazyme a pacientes susceptibles de sufrir una sobrecarga de volumen de líquidos o a pacientes con enfermedades respiratorias agudas subyacentes o con la función cardíaca y/o respiratoria comprometida para los que está indicada

la restricción de líquidos. Estos pacientes pueden correr el riesgo de sufrir una exacerbación grave de su estado cardíaco o respiratorio durante la infusión. Durante la infusión de Nexviazyme debe disponerse fácilmente de medidas de apoyo y monitorización médica adecuadas, y algunos pacientes pueden requerir tiempos de observación prolongados que deben basarse en las necesidades individuales del paciente.

Arritmia cardíaca y muerte súbita durante la anestesia general para la colocación de catéteres venosos centrales

Se debe tener precaución cuando se administre anestesia general para la colocación de un catéter venoso central o para otros procedimientos quirúrgicos en pacientes con IODP con hipertrofia cardíaca.

Arritmias cardíacas, incluyendo la fibrilación ventricular, taquicardia ventricular y bradicardia, que provocan un paro cardíaco o la muerte, o que requieren reanimación cardíaca o desfibrilación, se han asociado al uso de la anestesia general en pacientes con hipertrofia cardíaca.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamento/Medicamento

No se han realizado estudios sobre la interacción entre Nexviazyme y otros medicamentos.

Medicamento/Alimentos

No se han realizado estudios sobre la interacción entre Nexviazyme y otros medicamentos.

Incompatibilidades farmacéuticas

En ausencia de estudios de compatibilidad, Nexviazyme no debe mezclarse con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de Nexviazyme en mujeres embarazadas. No se pueden extraer conclusiones sobre si el uso de Nexviazyme es seguro o no durante el embarazo.

Nexviazyme debe utilizarse durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del bebé.

Todos los estudios de toxicidad reproductiva en ratones incluyeron el tratamiento previo con difenhidramina (DPH) para prevenir o minimizar las reacciones de hipersensibilidad. Los efectos de Nexviazyme se evaluaron en base a la comparación con un grupo de control tratado sólo con DPH. Los conejos utilizados en los estudios de toxicidad reproductiva no fueron pretratados con DPH porque no se observaron reacciones de hipersensibilidad.

Los estudios de toxicidad embriofetal realizados en ratones hembras preñadas a dosis de 0, 10, 20 o 50 mg/kg/día administradas por vía intravenosa una vez al día en los días de gestación 6 a 15 dieron lugar a una respuesta inmunológica, incluida una respuesta anafilactoide, en algunas madres a la dosis más alta de 50 mg/kg/día (1,7 veces el área bajo la curva (AUC) en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 20 mg/kg para pacientes con LOPD). En este grupo se observó un aumento de la pérdida post implantación y del número medio de reabsorciones tardías. Los estudios de transferencia placentaria determinaron que la avalglucosidasa alfa no se transporta de la circulación materna a la fetal en ratones, lo que sugiere que los efectos embriofetales se debieron a la toxicidad materna relacionada con la respuesta inmunológica. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) materno fue de 50 mg/kg/día IV (AUC₀₋₂₄ = 2080 µg·h/mL) y el NOAEL de desarrollo fue de 20 mg/kg/día IV (AUC₀₋₂₄ = 582 µg·h/mL) (ver sección DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD).

Los estudios de toxicidad embriofetal realizados en conejos a dosis de 0, 30, 60 y 100 mg/kg/día administradas por vía intravenosa una vez al día en los días de gestación 6 a 19 no produjeron efectos adversos en los fetos a la dosis más alta (100 mg/kg/día; 6,4 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 20 mg/kg para pacientes con

LOPD). Además, la administración de Nexviazyme por vía intravenosa día por medio en ratones desde el día de gestación 6 hasta el día postparto (PPD) 20 no produjo efectos adversos en las crías a la dosis más alta de 50 mg/kg (exposición materna no evaluada) (ver sección DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD).

Lactancia

No hay datos disponibles sobre la presencia de Nexviazyme en la leche humana o sus efectos en la producción de leche o en el lactante. No se pueden extraer conclusiones sobre si Nexviazyme es seguro o no para su uso durante la lactancia. Nexviazyme sólo debe utilizarse durante la lactancia si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del lactante. (ver sección DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD).

Fertilidad

Los efectos de Nexviazyme sobre la fertilidad se evaluaron en ratones machos y hembras tras la administración de 0, 10, 20 o 50 mg/kg por vía intravenosa día por medio antes de la cohabitación, hasta el día 7 de gestación. No hubo efectos sobre la fertilidad. El NOAEL fue de 50 mg/kg/dosis. (ver sección DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Debido a que se ha notificado mareo como RAI, esto puede afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas el día de la perfusión (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

REACCIONES ADVERSAS

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS, cuando corresponde:

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $< 1\%$; Raro ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy raro $< 0.01\%$; Desconocido (no puede ser estimado con los datos disponibles).

ENSAYOS CLÍNICOS

Resumen del perfil de seguridad

El análisis de seguridad agrupado de 4 estudios clínicos (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO y LTS13769/NEO-EXT) incluyó un total de 138 pacientes (118 adultos y 20 pacientes pediátricos) tratados con Nexviazyme.

Las reacciones adversas graves notificadas en pacientes tratados con Nexviazyme fueron dolor de cabeza, disnea, dificultad respiratoria, náuseas, decoloración de la piel, escalofríos, molestias en el pecho, pirexia, aumento de la presión arterial, aumento de la temperatura corporal, aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la saturación de oxígeno. Un total de 2 pacientes que recibieron Nexviazyme en estudios clínicos interrumpieron el tratamiento de forma permanente, de ellos 1 paciente interrumpió el tratamiento debido a un acontecimiento adverso grave. Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con mayor frecuencia ($>5\%$) fueron cefalea, náuseas, prurito, erupción cutánea, urticaria, fatiga y escalofríos. El 30,4% de los pacientes presentaron RAIs. Las RAIs notificadas en más de un paciente incluyeron escalofríos, tos, diarrea, eritema, fatiga, cefalea, enfermedad similar a la gripe, náuseas, hiperemia ocular, dolor en las extremidades, prurito, erupción cutánea, erupción eritematosa, taquicardia, urticaria, vómitos, molestias en el pecho, mareos, hiperhidrosis, hinchazón de los labios, disminución de la saturación de oxígeno, dolor, eritema palmar, hinchazón de lengua y temblor. La mayoría de las RAIs fueron evaluadas como leves o moderadas (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO).

Las reacciones adversas notificadas en al menos 3 pacientes ($\geq 2\%$) tratados con Nexviazyme en el análisis conjunto de los estudios clínicos se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1 Reacciones adversas que se produjeron en al menos 3 pacientes ($\geq 2\%$) tratados con Nexviazyme en el análisis conjunto de estudios clínicos

Clase de órgano del sistema	Frecuencia	Pacientes <TM> (N = 138)	
		Término preferido	Número de pacientes, n (%)
Trastornos del sistema nervioso	Común	Dolor de cabeza	10 (7.2)
		Mareos	4 (2.9)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común	Tos	3 (2.2)
		Disnea	3 (2.2)
Trastornos gastrointestinales	Común	Náuseas	8 (5.8)
		Diarrea	3 (2.2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Prurito	13 (9.4)
		Erupción	11 (8.0)
		Urticaria	9 (6.5)
		Eritema	4 (2.9)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común	Espasmos musculares	4 (2.9)
		Mialgia	4 (2.9)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Común	Fatiga	9 (6.5)
		Escalofríos	7 (5.1)
		Molestias en el pecho	3 (2.2)
		Dolor	3 (2.2)

Fuente: Módulo 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, sección 3.1.1.2 Efectos adversos emergentes del tratamiento relacionados con el medicamento de estudio

En un estudio comparativo, EFC14028/COMET, 100 pacientes con LOPD de entre 16 y 78 años que no habían recibido tratamiento de reemplazo enzimático fueron tratados con 20 mg/kg de Nexviazyme (n=51) o con 20 mg/kg de alglucosidasa alfa (n=49). Se notificaron reacciones adversas graves en el 2% de los pacientes tratados con Nexviazyme y en el 6,1% de los tratados con alglucosidasa alfa. Un total de 4 pacientes que recibieron alglucosidasa alfa en el estudio interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas; ninguno de los pacientes del grupo Nexviazyme interrumpió permanentemente el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes ($>5\%$) fueron cefalea, náuseas, prurito, urticaria y fatiga.

Se notificaron RAIs en el 25,5% de los pacientes tratados con Nexviazyme, en comparación con el 32,7% de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa. Todas las RAIs notificadas en más de 1 paciente fueron de leves a moderadas e incluyeron cefalea, escalofríos, mareos, disnea, eritema, rubor, diarrea, náuseas, prurito, erupción cutánea, urticaria y sensación de calor. Se notificaron RAIs graves en 2 pacientes tratados con alglucosidasa alfa; no hubo informes de RAIs graves en pacientes tratados con Nexviazyme.

Las RAM notificadas en al menos 2 pacientes ($\geq 2\%$) tratados con Nexviazyme en el estudio EFC14028/COMET se enumeran en la Tabla 2. Las reacciones adversas notificadas en otros estudios clínicos con pacientes de LOPD fueron mareos, tos, disnea, eritema, espasmos musculares, mialgia, escalofríos, molestias en el pecho y dolor.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en al menos 2 pacientes ($\geq 2\%$) tratados con Nexviazyme en el estudio COMET

Clase de órgano del sistema	Término preferido	<TM> (N=51) Nº de pacientes n (%)	Alglucosidasa alfa (N=49) Nº de pacientes n (%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	3 (5.9)	6 (12.2)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	3 (5.9)	5 (10.2)
	Diarrea	2 (3.9)	0 (0)
	Vómitos	2 (3.9)	0 (0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	4 (7.8)	4 (8.2)
	Urticaria	3 (5.9)	1 (2.0)
	Erupción	2 (3.9)	3 (6.1)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Fatiga	3 (5.9)	3 (6.1)

Fuente: EFC14028 (COMET): CSR 16.2.7.2.3

En el estudio 2, ACT14132/mini-COMET, las reacciones adversas en los pacientes con IOPD se basan en la exposición de 19 pacientes de 1 a 12 años de edad. En 4 pacientes se produjeron reacciones adversas como erupción cutánea, urticaria y prurito. No se produjeron reacciones adversas graves en el estudio. No se produjeron muertes ni se interrumpió el estudio como consecuencia de reacciones adversas.

Post-comercialización

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influida por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de la toma de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Nexviazyme en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

La incidencia de la respuesta de ADA a la avalglucosidasa alfa en los pacientes con la enfermedad de Pompe tratados con Nexviazyme se muestra en la Tabla 3. La mediana de tiempo hasta la seroconversión fue de 8,3 semanas.

En pacientes adultos sin tratamiento, se observó la aparición de RAI tanto en pacientes ADA-positivos como ADA-negativos. Se observó un aumento de la incidencia de RAI e hipersensibilidad con títulos de IgG ADA más altos. En los pacientes adultos con experiencia en terapia de reemplazo enzimático (TRE), la aparición de RAIs e hipersensibilidad fue mayor en los pacientes que desarrollaron ADA emergente en el tratamiento en comparación con los pacientes que fueron ADA negativos. Un (1) paciente sin tratamiento y un paciente con experiencia en el tratamiento desarrollaron anafilaxia. Los casos de RAI fueron similares entre los pacientes pediátricos con estado ADA positivo y negativo. No hubo pacientes pediátricos que desarrollaran reacciones anafilácticas. (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO).

En el estudio clínico EFC14028/COMET, 2 pacientes notificaron Títulos de Anticuerpos Altos Mantenidos (HSAT) a Nexviazyme pero esto no se asoció con una pérdida de eficacia. Los estudios de reactividad cruzada de ADA demostraron que la mayoría de los pacientes generan anticuerpos de reacción cruzada con la alglucosidasa alfa. En la semana 49, se detectaron anticuerpos específicos contra Nexviazyme en 3 (5,9%) pacientes. Los ADA no tuvieron impacto en las medidas de eficacia, mientras que se observó un impacto limitado en la farmacocinética y la farmacodinamia, principalmente en los pacientes con títulos elevados (ver sección Farmacología).

Tabla 3 - Incidencia de la respuesta ADA en pacientes con LOPD y IOPD

	Nexviazyme				Alglucosidasa alfa	
	Pacientes sin tratamiento ADA Avalglucosidasa alfa (N=61)	Pacientes con experiencia en el tratamiento ADA Avalglucosidasa alfa (N=73)			En el período de análisis primario - ADA Alglucosidasa alfa	
	Adultos 20 mg/kg cada dos semanas (N=61) N (%)	Adultos 20 mg/kg cada dos semanas (N=55) N (%)	Pediatría 20 mg/kg cada dos semanas (N=6) N (%)	Pediatría 40 mg/kg cada dos semanas (N=10) N (%)	Adultos 20 mg/kg cada dos semanas (N=48) N (%)	Pediatría 20 mg/kg cada dos semanas a 40 mg/kg cada semana mg/kg (N=6) N (%)
ADA en la línea de base	2 (3.3)	40 (72,7)	1 (16.7)	1 (10)	2 (4.2)	3 (50)
Tratamiento emergente ADA ^a	58 (95,1)	27 (49.1)	1(16.6)	5 (50)	46 (95.8)	3 (50)
ADA inducida por el tratamiento	56 (94.9)	9 (60.0) ^c	1 (16.6)	4 (40)	44 (95.7)	1 (33.3)
ADA potenciada por el tratamiento	2 (100) ^b	18 (45.0) ^b	0	1(10)	2 (100)	2 (66.7)

Anticuerpo neutralizante						
Ambos tipos de NAb	13 (21.1)	2 (3.6)	0	0	ND ^d	ND ^d
Inhibición de la actividad enzimática, sólo	4 (6.6)	8 (14.5)	0	0	4 (8.3)	2 (33.3)
Inhibición sólo de la captación enzimática	10 (16.4)	8 (14.5)	0	0	19 (39.6)	0

^a Tratamiento emergente = tratamiento inducido + tratamiento potenciado.

^b Incidencia de ADA potenciada por el tratamiento definida como 100x (pacientes con ADA positivo potenciado por el tratamiento)/(número de pacientes evaluables con ADA positivo al inicio).

^c La incidencia de ADA inducida por el tratamiento se define como 100 x (pacientes con ADA positivo inducido por el tratamiento)/(número de pacientes evaluables con ADA negativo al inicio).

^d No determinado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al laboratorio a través del número de teléfono 4708-6900 o a ANMAT a través de la página web <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han registrado casos de sobredosis con Nexviazyme. En un estudio clínico, los pacientes pediátricos recibieron dosis de hasta 40 mg/kg de peso corporal cada dos semanas.

*ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OTROS CENTROS DE INTOXICACIÓN OPCIONALES*

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. No utilizar Nexviazyme luego de la fecha de vencimiento que figura en el vial.

Solución reconstituida

La solución reconstituida y diluida debe administrarse inmediatamente luego de la preparación. El producto reconstituido puede almacenarse hasta 24 horas cuando se refrigera a una temperatura de entre 2°C a 8°C y el producto diluido puede almacenarse hasta 24 horas cuando se refrigera a una temperatura de entre 2°C a 8°C y hasta 9 horas (incluyendo el tiempo de infusión) cuando se almacena a temperatura ambiente (hasta 27°C).

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1, 5, 10, 25 viales.

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado por:

Genzyme Ireland Ltd.
Waterford, Irlanda.

Importado en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires - Argentina
Tel: 011-4708-6900
Dir. Téc.: Pilar Barrera, Farmacéutica
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de salud, Certificado N° XX.XXX

Ref: CCDS v2 - LRC 17-dic-20



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTOS NEXVIAZYME

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.06 10:45:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.06 10:45:51 -03:00

Buenos Aires, 02 DE AGOSTO DE 2022.-

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
DISPOSICIÓN N° 5757
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N°

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
CERTIFICADO N° 59722
certifica que se autoriza de forma condicional la inscripción en el Registro de
Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos
identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GENZYME DE ARGENTINA S.A.

DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NEXVIAZYME®

Nombre Genérico (IFA/s): AVALGLUCOSIDASA ALFA

Concentración: 100 MG

Forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o
porcentual:**

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	Unidad de medida
AVALGLUCOSIDASA ALFA	100	MG
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

L-HISTIDINA	10.7	MG
CLORHIDRATO DE L- HISTIDINA MONOHIDRATADO	6.5	MG
GLICINA	200	MG
MANITOL	200	MG
POLISORBATO 80	1.0	MG

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:
BIOTECNOLÓGICO

Envases/s primario/s-Presentaciones: VIAL DE VIDRIO TRANSPARENTE INCOLORO DE TIPO I DE 20 ML, CERRADO CON UN TAPÓN ELASTOMÉRICO GRIS DE 20 MM CON REVESTIMIENTO DE FLUROTEC® Y B2-04. LOS VIALES CON TAPÓN ESTÁN ENGARZADOS CON UN SELLO DE ALUMINIO CON UN BOTÓN FLIP-OFF. CADA VIAL CONTIENE 100 MG DE POLVO LIOFILIZADO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CON 1, 5, 10 Y 25 VIALES.

Período de vida útil: 48 MESES

Forma de conservación: 2 a 8 °C. EL PRODUCTO RECONSTITUIDO PUEDE ALMACENARSE HASTA 24 HORAS ENTRE 2 A 8 °C. EL PRODUCTO DILUIDO PUEDE ALMACENARSE HASTA 24 HORAS ENTRE 2 A 8 °C Y HASTA 9 HORAS (INCLUYENDO EL TIEMPO DE INFUSIÓN) CUANDO SE ALMACENA A TEMPERATURA AMBIENTE (HASTA 27 °C).

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
C.O.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Vía de administración: INTRAVENOSA

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

NEXVIAZYME ESTÁ INDICADO PARA LA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA A LARGO PLAZO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE POMPE (DEFICIENCIA DE AGLUCOSIDASA ÁCIDA).

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

- **GENZYME FLANDERS BVBA Cipulstrnat 8, Geel, Bélgica:** Elaborador Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)
- **GENZYME IRELAND LIMITED, Ida Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda:** Elaborador de Producto Terminado
- **GENZYME DE ARGENTINA S.A.** con domicilio en Av. Fondo de la Legua 151/161, San Isidro, Provincia de Buenos Aires. Importador, responsable del control de calidad local y liberación del producto terminado.

Expediente N° 1-0047-2002-000183-21-0

El presente certificado tendrá una validez de 5 (cinco) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.



ROSSI Marina Alejandra
CUIL 27171728539

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA