

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nexviadyme 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 100 mg alfaavalglükosidaasi.

Pärast lahustamist sisaldab üks viaal ekstraheeritavat kogumahtu 10,0 ml, milles alfaavalglükosidaasi* kontsentratsioon on 10 mg/ml.

* Alfaavalglükosidaas on rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rakkudes toodetud inimese happeline α -glükosidaas, mille oksüdeeritud siaalhappe jäägid on konjugeeritud järjestikku ligikaudu 7 heksamannoosi struktuuriga (millest igaühel on kaks terminaalset mannoos-6-fosfaadi (M6P) fragmenti), suurendades seeläbi bis-M6P taset.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kuni kahvatukollane lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nexviadyme (alfaavalglükosidaas) on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks Pompe tõvega (happelise α -glükosidaasi puudulikkusega) patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Nexviadyme'iga peab jälgima arst, kes on kogenud Pompe tõve või teiste pärilike ainevahetus- või neuromuskulaarste haigustega patsientide ravis.

Annustamine

Allergiliste reaktsioonide vältimiseks või vähendamiseks võib patsientidele eelnevalt manustada antihistamiinseid aineid, antipüreetikume ja/või kortikosteroide.

Soovitav Nexviadyme'i annus on 20 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna üks kord igal teisel nädalal.

Annuse muutmine imikuea algusega Pompe tõvega patsientidel

Imikuea (nn infantiilse) algusega Pompe tõvega (*infantile-onset Pompe disease*, IOPD) patsientidel, kellel südame, hingamis- ja/või motoorne talitlus ei parane või ravivastus on ebapiisav annuse 20 mg/kg manustamisel, võib ohutusprobleemide (nt tõsine ülitundlikkus, anafülaktilised reaktsioonid või vedeliku ülekoormuse risk) puudumisel kaaluda annuse suurendamist kuni 40 mg/kg igal teisel nädalal.

Patsientide puhul, kes ei talu alfaavalglükosidaasi annust 40 mg/kg igal teisel nädalal (nt tõsine ülitundlikkus, anafülaktilised reaktsioonid või vedeliku ülekoormuse risk), kaaluda annuse vähendamist kuni 20 mg/kg igal teisel nädalal (vt lõik 4.4).

Erirühmad

Eakad

Patsientidel vanuses üle 65 aasta ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Alfaavalglükosidaasi ohutust ja efektiivsust maksakahjustusega patsientidel ei ole hinnatud ja neile patsientidele ei saa spetsiifilist annustamisskeemi soovitada.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Alfaavalglükosidaasi ohutust ja efektiivsust mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole hinnatud ja neile patsientidele ei saa spetsiifilist annustamisskeemi soovitada (vt lõik 5.2).

Lapsed (vanuses 6 kuud ja nooremad)

Alfaavalglükosidaasi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 6 kuud ei ole veel kindlaks tehtud. Puuduvad andmed kuni 6 kuu vanuste laste kohta.

Manustamisviis

Nexviadyme'i vialid on ainult ühekordseks kasutamiseks ja ravim tuleb manustada intravenoosse infusioonina.

Infusioon tuleb manustada astmeliselt vastavalt patsiendi reageerimisele ja enesetundele. Soovitav on alustada infusiooni kiirusega 1 mg/kg tunnis ja infusiooniga seotud reaktsioonide tunnuste puudumisel suurendada seda järk-järgult iga 30 minuti järel, vastavalt tabelile 1. Elutähtsaid näitajaid tuleb määrata igal astmel enne infusiooni kiiruse suurendamist.

Tabel 1. Infusioonikiiruse ajakava

Soovitav annus		Infusioonikiirus (mg/kg/tund)					Ligikaudne kestus (tund)
		1. aste	2. aste	3. aste	4. aste	5. aste	
20 mg/kg		1	3	5 ^a	7 ^a	Ei kohaldu	4...5
40 mg/kg	4-astmeline protsess	1	3	5	7	Ei kohaldu	7
	5-astmeline protsess ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a Patsientidel, kelle soovitatav annus on 20 mg/kg ja kehakaal 1,25...5 kg, on maksimaalne infusioonikiirus 4,8 mg/kg tunnis.

^b IOPD-ga patsientidel, kellel ei saavutata seisundi paranemist, on soovitatav suurendada annust 40 mg/kg-ni igal teisel nädalal. Patsientidel kehakaaluga 1,25...5 kg on maksimaalne infusioonikiirus 9,6 mg/kg tunnis.

Anafülaksia, tõsise ülitundlikkusreaktsiooni või infusiooniga seotud tõsise reaktsiooni korral tuleb Nexviadyme'i manustamine kohe katkestada ja alustada asjakohase raviga. Kerge kuni mõõduka ülitundlikkusreaktsiooni või infusiooniga seotud reaktsiooni korral võib infusioonikiirust vähendada või infusioon ajutiselt peatada ja/või alustada asjakohase raviga (vt lõik 4.4).

Sümptomid võivad püsida hoolimata infusiooni ajutisest peatamisest, seetõttu peab raviarst ootama reaktsiooni nähtude taandumist vähemalt 30 minutit, enne kui otsustab ülejäänud infusiooni selleks päevaks katkestada. Sümptomite taandumisel infusiooni jätkates peab selle kiirust vähendama poole võrra või enam 30 minuti vältel, seejärel võib infusioonikiirust suurendada 50% võrra 15...30 minutiks. Kui sümptomid ei kordu, võib infusioonikiirust suurendada kiiruseni, mille puhul reaktsioonid tekkisid ja seejärel kaaluda infusioonikiiruse astmelise suurendamise jätkamist kuni maksimaalse kiiruse saavutamiseni.

Infusioon kodus

Nexviadyme'i infusiooni kodus võib kaaluda patsientide puhul, kes taluvad oma infusioone hästi ja kellel ei ole olnud mõõdukaid või tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone mõne kuu jooksul. Otsus patsiendi üleviimiseks kodusele infusioonile tuleb teha pärast hindamist ja raviarsti soovitusel. Koduse infusiooni sobivuse hindamisel tuleb arvestada patsiendi kaasuvaid haigusi ja võimet kodus järgida infusiooniprotseduuri. Peab kaaluma järgnevalt loetletud kriteeriume.

- Patsiendil ei tohi olla ühtegi samaaegset tervises seisundit, mis arsti arvates võib mõjutada võimet taluda infusiooni.
- Patsient on hinnatud meditsiiniliselt stabiilseks. Enne infusiooni alustamist kodus tuleb teha põhjalik hindamine.
- Patsiendile peab olema manustatud Nexviadyme'i infusioone Pompe tõve ravis kogenud arsti järelevalve all haiglas või muus sobivas ambulatoorses raviasutuses mõne kuu jooksul. Infusiooni kodus alustamise eeltingimus on dokumenteeritud, hästi talutavad, infusiooniga seotud reaktsioonideta või premedikatsiooniga kontrollitavate kergete infusiooniga seotud reaktsioonidega infusioonid.
- Patsient peab olema aldis ja suuteline kodus järgima infusiooniprotseduure.
- Tervishoiutöötajatele peavad olema loodud ja kättesaadavad infusiooni kodus tegemiseks vajalik taristu, vahendid ja reeglistik, k.a. koolitus. Tervishoiutöötaja peab olema alati kättesaadav koduse infusiooni ajal ja kindlaksmääratud aja jooksul pärast infusiooni, sõltuvalt patsiendi taluvusest enne infusiooni alustamist kodus.

Kui patsiendil tekib koduse infusiooni ajal kõrvaltoimeid, tuleb infusioon kohe peatada ja alustada asjakohase raviga (vt lõik 4.4). Järgnevaid infusioone võib olla vaja teha haiglas või sobivas ambulatoorses raviasutuses, kuni selliseid kõrvaltoimeid ei teki. Annust ja infusioonikiirust ei tohi muuta ilma vastutava arstiga nõu pidamata.

Instruktsioonid ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahjendamiseks, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Eluohtlik ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes, kui manustamise uuesti alustamine ei õnnestunud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkusreaktsioonid (k.a. anafülaksia)

Nexviadyme'iga ravitud patsientidel on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, k.a. anafülaksiast (vt lõik 4.8).

Nexviadyme'i manustamisel, eriti südame hüpertroofiaga patsientidele ja oluliselt kahjustunud hingamistalitlusega patsientidele, peavad olema hõlpsalt kättesaadavad asjakohased meditsiinilised abivahendid, kaasa arvatud kardiopulmonaalse elustamise seadmed.

Tõsise ülitundlikkuse või anafülaksia tekkimisel tuleb Nexviadyme'i manustamine kohe katkestada ja alustada asjakohast ravi. Pärast anafülaksia või tõsist ülitundlikkusreaktsiooni peab kaaluma Nexviadyme'i uuesti manustamise riske ja kasu. Mõne patsiendi ravi on uuesti alustatud, kasutades aeglasemat infusioonikiirust soovitatavast madalamas annuses. Tõsise ülitundlikkusega patsientidel võib kaaluda Nexviadyme'i desensibiliseerimise protseduuri. Kui otsustatakse ravimit uuesti manustada, tuleb olla äärmiselt ettevaatlik, asjakohased elustamisvahendid peavad olema kättesaadavad. Kui patsient talub infusiooni, võib annust suurendada heakskiidetud annuseni jõudmiseks.

Kerge või mõõduka ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel võib infusioonikiirust vähendada või ajutiselt peatada.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest Nexviadyme'i infusiooni mis tahes ajal ja/või mõne tunni jooksul pärast seda ning need olid tõenäolisemad suurema infusioonikiiruse korral (vt lõik 4.8).

Ägeda põhihaigusega patsientidel on suurem risk infusiooniga seotud reaktsioonide tekkeks Nexviadyme'i infusiooni ajal. Kaugelearenenud Pompe tõvega patsientidel võib olla kahjustunud südame ja hingamiselundite talitus, mis võib soodustada infusiooniga seotud reaktsioonide tõsiste tüsistuste suuremat riski. Infusiooniga seotud reaktsioonide ennetamiseks või vähendamiseks võib manustada antihistamiinseid aineid, antipüreetikume ja/või kortikosteroide. Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad patsientidel siiski tekkida ka pärast premedikatsiooni.

Infusiooniga seotud tõsise reaktsiooni tekkimisel peab kaaluma Nexviadyme'i manustamise kohest katkestamist ja alustama asjakohase raviga. Pärast tõsist infusiooniga seotud reaktsiooni peab kaaluma Nexviadyme'i uuesti manustamise kasu ja riske. Mõne patsiendi ravi on uuesti alustatud, kasutades aeglasemat infusioonikiirust soovitatavast madalamas annuses. Kui patsient talub infusiooni, võib annust suurendada heakskiidetud annuseni jõudmiseks. Kui vaatamata premedikatsioonile tekib kerge või mõõdukas infusiooniga seotud reaktsioon, võib sümptomeid leevendada infusioonikiiruse vähendamine või infusiooni ajutine peatamine (vt lõik 4.8).

Immunogeensus

Ravi käigus tekkivatest ravimivastastest antikehadest teatati nii varasema ravita (95%) kui ka varem ravitud (62%) patsientidel (vt lõik 4.8).

Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkusreaktsioonid võivad ilmnedä sõltumata ravimivastaste antikehade tekkimisest. Enamik infusiooniga seotud reaktsioone ja ülitundlikkusreaktsioone olid kerged või mõõdukad ning allusid kliinilisele tavaravile. Kliinilistes uuringutes ravimivastaste antikehade teke ei mõjutanud kliinilist efektiivsust (vt lõik 4.8).

Ravimivastaste antikehade kontrollimist võib kaaluda, kui patsientidel puudub ravivastus. Immunoloogilisi uuringuid, k.a ravimivastaste IgG ja IgE määramist võib seoses kõrvaltoimetega kaaluda patsientidel, kellel on allergiliste reaktsioonide risk või varasem anafülaktiline reaktsioon alfaalglükosidaasile.

Sanofi Speciality Care testimisteenuste kohta teabe saamiseks pöörduge Sanofi'i kohaliku esindaja või Sanofi *EU Medical Services*'e poole.

Ägeda kardiorespiratoorse puudulikkuse oht

Ettevaatlik peab olema Nexviadyme'i manustamisel vedelikumahu ülekoormusele vastuvõtlikele või hingamiselsundkonna ägeda haigusega või südame ja/või hingamiselsundite talitluse kahjustusega patsientidele, kellele on näidustatud vedelikukoguse piiramine. Neil patsientidel võib infusiooni ajal olla tõsine südame või hingamiselsundite seisundi ägenemise risk. Nexviadyme'i manustamise ajal peavad olema kättesaadavad asjakohased meditsiinilised tugi- ja jälgimismeetmed ning mõned patsiendid võivad vajada pikendatud jälgimisega, põhinedes patsiendi individuaalsetel vajadustel.

Südame arütmia ja äkksurm üldanesteesia ajal tsentraalse veenikateetri paigaldamiseks

Imikuea algusega Pompe tõvega patsientidel, kellel on südame hüpertroofia, tuleb tsentraalse veenikateetri paigaldamiseks või teisteks kirurgilisteks protseduurideks üldanesteesia kasutamisel olla ettevaatlik. Imikuea algusega Pompe tõvega patsientidel, kellel on südame hüpertroofia, on üldanesteesia kasutamisega seostatud südame rütmihäireid, k.a vatsakeste virvendust, ventrikulaarset tahhükardiat ja bradükardiat, mis põhjustavad südameseiskuse või surma või nõuavad elustamist või defibrillatsiooni.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Tegemist on rekombinantse inimvalguga, seetõttu ei ole alfaavalglükosidaas tõenäoliselt seotud tsütokroom P450 vahendatud ravimite koostoimetega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nexviadyme'i kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid. Loomkatsed ei näita otsest reproduktiivtoksilisust. Kaudset mõju hiirte lootele seostati anafülaktilise vastusega alfaavalglükosidaasile (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimestele ei ole teada. Ei saa teha järeldusi selle kohta, kas Nexviadyme'i on raseduse ajal ohutu kasutada või ei ole. Nexviadyme'i tohib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui võimalik kasu emale kaalub üles võimalikud riskid, kaasa arvatud lootele.

Imetamine

Nexviadyme'i sisalduse kohta rinnapiimas või Nexviadyme'i mõju kohta laktatsioonile või rinnapiimaga toidetavale imikule ei ole andmeid. Ei saa teha järeldusi selle kohta, kas Nexviadyme'i on imetamise ajal ohutu kasutada või ei ole. Nexviadyme'i tohib imetamise ajal kasutada ainult siis, kui võimalik kasu emale kaalub üles võimalikud riskid, kaasa arvatud imetatavale lapsele (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Kliinilisi andmeid Nexviadyme'i mõju kohta inimese fertiilsusele ei ole. Loomkatsed hiirtega ei näidanud kahjulikku toimet isaste ega emaste viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nexviadyme võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Infusiooniga seotud reaktsioonidena on teatatud pööratustundest, hüpotensioonist ja unisusest, need võivad infusiooni päeval mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Nexviadyme'iga ravitud patsientidel teatatud tõsised kõrvaltoimed olid respiratoorne distress ja külmavärinad 1,4% patsientidest ning 0,7% patsientidest oli peavalu, düspnoe, hüpoksia, keele turse, iiveldus, sügelus, urtikaaria, naha värvimuutus, ebamugavustunne rindkeres, pürektsia, vererõhu tõus või langus, kehatemperatuuri tõus, südame löögisageduse suurenemine ja hapnikuga küllastatuse

vähenev. Ülitundlikkusreaktsioonidest teatati 60,6% patsientidest, anafülaksiast 2,8% ja infusiooniga seotud reaktsioonidest 39,4% patsientidest. Kliinilistes uuringutes Nexviadyme'i manustanutest katkestas ravi jäädavalt kokku 4,9% patsientidest. 2,8% patsientidest katkestas ravi Nexviadyme'iga seotuks peetud järgnevalt loetletud juhu tõttu: respiratoorne distress, ebamugavustunne rindkeres, pööratustunne, köha, iiveldus, õhetus, silma hüperemia, urtikaaria ja erüteem.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (> 5%) olid sügelus (13,4%), iiveldus (12%), peavalu (10,6%), lööve (10,6%), urtikaaria (8,5%), külmavärinad (7,7%), väsimus (7,7%) ja erüteem (5,6%).

4 kliinilise uuringu (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO ja LTS13769/NEO-EXT) ohutuse koondanalüüs hõlmas kokku 142 Nexviadyme'iga ravitud patsienti (118 täiskasvanut ja 24 last (1 laps kaasati otse 1. uuringu avatud jätkuperioodi)). Nexviadyme'iga ravimisel teatatud kõrvaltoimed kliiniliste uuringute koondanalüüsis on loetletud tabelis 2.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed organsüsteemi klasside kaupa, esitatud sageduskategooriatena: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Väikese patsiendipopulatsiooni tõttu klassifitseeritakse 2 patsiendil teatatud kõrvaltoime sagedaseks. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähendamise järjekorras.

Tabel 2. Nexviadyme'iga ravitud patsientidel tekkinud kõrvaltoimed kliiniliste uuringute koondanalüüsis (N = 142).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Eelistermin
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Konjunktiviit
Immuunsüsteemi häired	Väga sage Sage	Ülitundlikkus Anafülaksia
Närvisüsteemi häired	Väga sage Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt	Peavalu Pööratustunne Treemor Unisus Põletav tunne Paresteesia
Silma kahjustused	Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt	Silma hüperemia Konjunktivi hüperemia Silma sügelemine Silmalau turse Pisaravoolu suurenemine
Südame häired	Sage Aeg-ajalt	Tahhükardia Ventrakulaarsed ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired	Sage Sage Sage Sage Sage Sage	Hüpertensioon Õhetus Hüpotensioon Tsüanoos Kuumahood Kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt	Köha Düspnoe Respiratoorne distress Kurguärritus Suu ja neelu valu Tahhüpnöe

Organsüsteemi klass	Sagedus	Eelistermin
	Aeg-ajalt	Kõriturse
Seedetrakti häired	Väga sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt	Iiveldus Diarröa Oksendamine Huulte turse Keele turse Kõhuvalu Ülakõhuvalu Düspepsia Suu hüpesteesia Suu paresteesia Düsfaagia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage Väga sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt	Sügelus Lööve Urtikaaria Erüteem Peopesade erüteem Hüperhidroos Erütematoosne lööve Pruriitiline lööve Nahanaastud Angioödeem Naha värvimuutus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage Sage Sage Sage	Lihasspasmid Müalgia Jäsemete valu Valu küljes
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt	Väsimus Külmavärinad Ebamugavustunne rindkeres Valu Gripilaadne haigus Infusioonikoha valu Pürekia Asteenia Näo turse Külmatunne Kuumatunne Loidus Näo valu Hüpertermia Infusioonikoha extravasatsioon Infusioonikoha liigesevalu Infusioonikoha lööve Infusioonikoha reaktsioon Infusioonikoha urtikaaria Lokaliseeritud ödeem Perifeerne turse
Uuringud	Sage Sage	Vererõhu tõus Hapnikuga küllastatuse vähenemine

Organsüsteemi klass	Sagedus	Eelistermin
	Sage	Kehatemperatuuri tõus
	Aeg-ajalt	Südame löögisageduse suurenemine
	Aeg-ajalt	Hingamine kõlab ebaloolumilikuna
	Aeg-ajalt	Komplementifaktori sisalduse tõus
	Aeg-ajalt	Immuunkomplekside taseme tõus

Tabel 2 sisaldab raviga seotud kõrvaltoimeid, mida peetakse alfaalglükosidaasi ravimi omaduste kokkuvõtte alusel bioloogiliselt tõenäoliselt alfaavalglükosidaasiga seotuks.

Võrdlevas uuringus EFC14028/COMET raviti 100 hilise algusega Pompe tõvega (*late-onset Pompe disease*, LOPD) patsienti vanuses 16...78, kes ei olnud varem ensüümasendusravi saanud, kas 20 mg/kg Nexviadyme'i (n = 51) või 20 mg/kg alfaalglükosidaasiga (n = 49). 49 nädalat kestnud topeltpimedada aktiivse kontrolliga perioodi kestel teatati tõsistest kõrvaltoimetest 2% Nexviadyme'iga ravitud patsientidest ja 6,1% alfaalglükosidaasiga ravitud patsientidest. Kokku katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi jäädavalt 8,2% alfaalglükosidaasiga ravitud patsientidest, ükski Nexviadyme'i rühma patsientidest ei katkestanud ravi lõplikult. Kõige sagedamini (> 5%) teatatud kõrvaltoimed Nexviadyme'iga ravitud patsientidel olid peavalu, iiveldus, sügelus, urtikaaria ja väsimus.

95 patsiendist, kes kaasati uuringu EFC14028/COMET avatud jätkuperioodi, 51 patsienti jätkasid ravi Nexviadyme'iga ja 44 patsienti viidi alfaalglükosidaasilt üle Nexviadyme'ile.

Avatud jätkuperioodil teatati tõsistest kõrvaltoimetest 3 (5,8%) patsiendil, kes jätkasid kogu uuringu kestel ravi Nexviadyme'iga, ning 3 (6,8%) patsiendil, kes viidi üle Nexviadyme'ile. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (> 5%) patsientidel, kes jätkasid kogu uuringu kestel ravi Nexviadyme'iga, olid iiveldus, külmavärinad, erüteem, sügelus ja urtikaaria. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (> 5%) patsientidel, kes viidi üle Nexviadyme'le, olid sügelus, lööve, peavalu, iiveldus, külmavärinad, väsimus ja urtikaaria.

Uuringusse lisatud lapsel, kes kaasati otse avatud jätkuperioodi, ühestki kõrvaltoimest ega infusiooniga seotud reaktsioonist ei teatatud.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus (k.a anafülaksia)

Ohutuse koondanalüüsis 86 patsienti 142 patsiendist (60,6%) kogesid ülitundlikkusreaktsioone, k.a 7 patsienti 142-st (4,9%), kellel teatati rasketest ülitundlikkusreaktsioonidest, ja 4 patsienti 142-st (2,8%), kellel tekkis anafülaksia. Mõned ülitundlikkusreaktsioonid olid IgE vahendatud. Anafülaksia nähud ja sümptomid olid muuhulgas keele turse, hüpotensioon, hüpoksia, respiratoorne distress, survetunne rindkeres, generaliseerunud turse, generaliseerunud õhetus, kuumatunne, köha, pööratustunne, düsartria, pitsitus kurgus, düsfaagia, iiveldus, peopesade punetus, alahuule turse, hingamisheli vähenemine, jalgade punetus, keeleturse, peopesade ja jalgade sügelus ja hapnikuga küllastumatus. Raske ülitundlikkusreaktsiooni sümptomid olid muuhulgas keele turse, hingamispuudulikkus, respiratoorne distress, generaliseerunud turse, erüteem, urtikaaria ja lööve.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Ohutuse koondanalüüsis teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest ligikaudu 56 patsiendil 142 patsiendist (39,4%), keda raviti alfaavalglükosidaasiga kliinilistes uuringutes. Tõsistest infusiooniga seotud reaktsioonidest teatati 6 patsiendil 142-st (4,2%), k.a respiratoorse distressi, hüpoksia, rindkeres ebamugavustunde, generaliseerunud turse, keeleturse, düsfaagia, iivelduse, erüteemi, urtikaaria ja vererõhu tõusu või languse sümptomid. Rohkem kui 1 patsiendil teatatud infusiooniga seotud reaktsioonide hulka kuulusid respiratoorne distress, ebamugavustunne rinnus, düspnoe, köha, hapnikusaturatsiooni vähenemine, kurguärritus, düspepsia, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, huule turse, keele turse, erüteem, palmaarne erüteem, lööve, erütematoosne lööve, sügelus, urtikaaria, hüperhidroos, nahanaastud, silma hüperemia, silmalau turse, näo turse, vererõhu tõus või langus, tahhükardia, peavalu, pearinglus, treemor, põletav tunne, valu (sh valu jäsemetes, ülakõhuvalu, suuõõne ja neelu valu ja valu küljes), unisus, loidus, väsimus, püreeksia, gripilaadne

haigus, külmavärinad, õhetus, kuuma- või külmatunne, tsüanoos ja kahvatus. Enamik infusiooniga seotud reaktsioone hinnati kergeks kuni mõõdukaks.

Võrdlevas uuringus EFC14028/COMET teatati vähemalt ühest infusiooniga seotud reaktsioonist hilise algusega Pompe tõvega patsientide alfaavalglükosidaasi rühmas vähem (13 patsiendil 51 patsiendist; 25,5%) kui alfaalglükosidaasi rühmas (16 patsiendil 49 patsiendist; 32,7%). Tõsistest infusiooniga seotud reaktsioonidest alfaavalglükosidaasi rühmas ei teatatud ja alfaalglükosidaasi rühmas teatati 2 patsiendil (pööritustunne, nägemiskahjustus, hüpotensioon, düspnoe, külm higi ja külmavärinad). Kõige sagedamini teatatud ravitekkedest infusiooniga seotud reaktsioonid (>2 patsiendil) olid alfaavalglükosidaasi rühmas sügelus (7,8%) ja urtikaaria (5,9%) ning alfaalglükosidaasi rühmas iiveldus (8,2%), sügelus (8,2%) ja õhetus (6,1%). Enamik infusiooniga seotud kõrvaltoimetest oli kerge raskusastmega: 7 patsiendil (13,7%) alfaavalglükosidaasi rühmas ja 10 patsiendil (20,4%) alfaalglükosidaasi rühmas.

Avatud jätkuperioodil teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest 12 (23,5%) patsiendil, kes jätkasid kogu uuringu kestel ravi Nexviadyme'iga; infusiooniga seotud reaktsioonid, millest teatati enam kui 1 patsiendil, olid iiveldus, külmavärinad, erüteem, sügelus, pürekia, urtikaaria, lööve ja silma hüperemia. Infusiooniga seotud reaktsioonidest teatati 22 (50%) patsiendil, kes olid Nexviadyme'ile üle viidud; infusiooniga seotud reaktsioonid, millest teatati enam kui 1 patsiendil, olid sügelus, peavalu, lööve, iiveldus, külmavärinad, väsimus, urtikaaria, respiratoorne distress, külmatunne, ebamugavustunne rinnus, erüteem, erütematoosne lööve, sügelev lööve, nahanaastud, põletav tunne, huulte turse ja keele turse. Infusiooniga seotud reaktsioonide arv vähenes aja jooksul mõlemas rühmas.

Immunogeensus

Nexviadyme'iga ravitud Pompe tõvega patsientide alfaavalglükosidaasivastaste antikehade esinemissagedus on toodud tabelis 3. Mediaanne aeg serokonversioonini oli 8,3 nädalat.

Varasema ravita täiskasvanud patsientidel täheldati infusiooniga seotud reaktsioonide teket nii ravimivastaste antikehadega kui ka antikehadeta patsientidel. Ravimivastaste IgG antikehade kõrgemate tiitrite korral täheldati infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissageduse suurenemist ja ülitundlikkust. Varasema ravita patsientidel täheldati infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissageduse suurenemise trendi ravimivastaste antikehade tiitri suurenedes, suurimast (69,2%) infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedusest teatati, kui ravimivastaste antikehade tiitri maksimum ulatus ≥ 12800 , võrreldes esinemissagedusega 33,3% patsientidel, kellel ravimivastaste antikehade tiiter oli keskmiselt 1600...6400; esinemissagedus 14,3% patsientidel, kellel ravimivastaste antikehade tiiter oli madal (100...800) ja 33,3% neil, kellel ei olnud ravimivastaseid antikehi. Varasema ensüümasendusraviga täiskasvanud patsientidel oli infusiooniga seotud reaktsioonide ja ülitundlikkuse esinemissagedus suurem neil, kellel tekkisid ravimivastased antikehad ravi ajal võrreldes nendega, kellel ravimivastaseid antikehi ei olnud. Ühel varasema ravita patsiendil ja kahel varem ravitud patsiendil tekkis anafülaksia. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus oli ravimivastaste antikehadega ja ilma antikehadeta lastel sarnane. Ühel ravi saanud lapsel tekkis anafülaksia (vt lõik 4.4).

Kliinilises uuringus EFC14028/COMET tekkisid 81 patsiendil 96-st (84,4%) ravi ajal ravimivastased antikehad. Enamikul patsientidest tekkis ravimivastaste antikehade tiiter madalas kui keskmises vahemikus, 7 patsiendil teatati püsivalt kõrgest antikehade tiitrist Nexviadyme'ile. Ravimivastaste antikehade ristreaktiivsuse hindamine 49. nädalal näitas, et patsientidel tekivad antikehad, mis on ristreaktiivsed alfaalglükosidaasile ja Nexviadyme'ile, need tuvastati 3 patsiendil (5,9%). Kõrge tiitriga patsientidel täheldati varieeruvat mõju farmakokineetikale, farmakodünaamikale ja efektiivsusnäitajatele, kuid enamikul patsientidest puudus kliiniliselt oluline ravimivastaste antikehade mõju efektiivsusele (vt lõik 5.2).

Tabel 3. Raviga seotud ravimivastaste antikehade esinemissagedus hilise algusega ja imikuea algusega Pompe tõvega patsientide populatsioonis

	Nexviadyme					
	Varasema ravita patsiendid alfaavalglükosidaasi ravimivastased antikehad ^a	Varem ravitud patsiendid ^b Alfaavalglükosidaasi ravimivastased antikehad				
	Täiskasvanud 20 mg/kg igal teisel nädalal	Täiskasvanud 20 mg/kg igal teisel nädalal	Lapsed 20 mg/kg igal teisel nädalal	Lapsed 40 mg/kg igal teisel nädalal		
	(N=62) N (%)	(N=58) N (%)	(N=6) N (%)	(N=16) N (%)		
Ravimivastased antikehad ravieelselt	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)		
Raviga tekkinud ravimivastased antikehad	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)		
Neutraliseerivad antikehad						
Mõlemat tüüpi neutraliseerivad antikehad	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0		
Ainult ensüümi aktiivsuse inhibeerimine	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0		
Ainult ensüümi omastamise inhibeerimine	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5%)0		

^a Kaasa arvatud kaks last.

^b Varem ravitud patsientidele manustati alfaalglükosidaasi enne kliinilist uuringut või selle ajal täiskasvanutele vahemikus 0,9...9,9 aastat täiskasvanutele ja 0,6...11,8 aastat lastele.

Lapsed

Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed lastel (19 imikuea algusega Pompe tõvega last vanusevahemikus 1...12 aastat, keskmine vanus 6,8 aastat, ja 2 hilise algusega Pompe tõvega last (9- ja 16-aastane)) olid sarnased täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nexviadyme'i infusiooni ülemäärane kiirus võib põhjustada kuumahooge. Kliinilistes uuringutes kasutati lastel annuseid kuni 40 mg/kg kehakaalu kohta üks kord igal teisel nädalal ning suuremate annuste järgselt ei tuvastatud spetsiifilisi nähte ja sümptomeid. Kõrvaltoimete ohjamise kohta vt lõigud 4.4 ja 4.8.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid, ATC-kood: A16AB22.

Toimemehhanism

Alfaavalglükosidaas on rekombinantne inimese happeline α -glükosidaas (rhGAA), mis on α -glükosidaasi (GAA) eksogeenne allikas. Alfaavalglükosidaas on alfaalglükosidaasi modifikatsioon, milles alfaalglükosidaasi oksüdeeritud siaalhappe jääkidega konjugeeritud ligikaudu 7-st heksamannoosi struktuurist igaüks sisaldab 2 terminaalset mannoos-6-fosfaadi (bis-M6P) fragmenti. Alfaavalglükosidaasil on mannoos-6-fosfaadi (M6P) jääkide arv 15 korda suurem võrreldes alfaalglükosidaasiga. On tõestatud, et seondumine raku pinnal olevate M6P retseptoritega toimub α -glükosidaasi molekuli süsivesikute rühmade kaudu, misjärel molekul internaliseeritakse ja transporditakse lüsoosoomidesse, kus toimub selle proteolüütiline lõhustamine, mille tulemusel suureneb ensümaatiline aktiivsus glükogeeni lagundamiseks.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilised uuringud hilise algusega Pompe tõvega patsientidel

1. uuring, EFC14028/COMET oli rahvusvaheline mitmekeskuseline juhuslikustatud topeltpime uuring, milles võrreldi Nexviadyme'i efektiivsust ja ohutust alfaalglükosidaasiga varem ravimata hilise algusega Pompe tõvega 100 patsiendil vanusevahemikus 16...78 aastat ravi alustamisel. Patsiendid juhuslikustati suhtes 1:1 forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) lähteväärtuse, soo, vanuse ja riigi alusel manustama 20 mg/kg Nexviadyme'i või alfaalglükosidaasi üks kord igal teisel nädalal 12 kuud (49 nädalat).

Uuring 1 hõlmas avatud jätkuravi perioodi, kus kõik alfaalglükosidaasi haru patsiendid viidi üle Nexviadyme'ile ja jätkasid ravi vähemalt 145. nädalani. Üldkokkuvõttes alustas avatud perioodi 95 patsienti (51 Nexviadyme'i harust ja 44 alfaalglükosidaasi harust). Lisaks kaasati üks laps otse Nexviadyme'i jätkuravi perioodi.

1. uuringu esmane tulemusnäitaja oli FVC% ennustatavast väärtusest püstiasendis 12. kuul (49. nädalal) võrreldes lähteväärtusega. 49. nädalal oli Nexviadyme'iga ja alfaalglükosidaasiga ravitud patsientide eeldatav FVC% vähimruutude keskmise (LS) erinevus (SE) vastavalt 2,89% (0,88) ja 0,46% (0,93).

Kliiniliselt oluline Nexviadyme ja alfaalglükosidaasi eeldatav FVC% vähimruutude keskmine erinevus 2,43% (95% usaldusintervall CI: -0,13; 4,99) ületas eelnevalt määratud samaväärsuse piiri -1,1 ja saavutas statistilise samaväärsuse ($p = 0,0074$). Uuring ei näidanud paremuse statistilist olulisust ($p = 0,0626$) ja teiste tulemusnäitajate kontrollimine tehti ilma paljususe kohandamiseta.

Esmase tulemusnäitaja tulemused on üksikasjalikult tabelis 4.

Patsientidel, kes viidi pärast 49. nädalat alfaalglükosidaasilt üle Nexviadyme'ile, oli eeldatava FVC% vähimruutude keskmine muutus 145. nädalal võrreldes 49. nädalaga 0,81 (1,08) (95% CI: -1,32; 2,95). Eeldatava FVC% stabiliseerumine püsis pärast Nexviadyme'ile üleminekut alfaalglükosidaasi rühmas 145. nädalal Nexviadyme'i rühmaga võrreldavate väärtustega. Patsientidel, kes jätkasid Nexviadyme'i rühmas, püsis eeldatava FVC% papranemine võrreldes ravieelsega.

Tabel 4. FVC% ennustatavast püstiasendis 49. nädalal võrreldes lähteväärtusega vähimruutude keskmisena

		Nexviadyme (n=51)	Alfaalglükosidaas (n=49)
Forsseeritud vitaalkapatsiteedi % ennustatavast püstiasendis			
Ravieelne lähteväärtus	Keskmine (SD)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
13. nädal	Vähimruutude keskmise muutus võrreldes lähteväärtusega (SE)	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
25. nädal	Vähimruutude keskmise muutus võrreldes lähteväärtusega (SE)	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
37. nädal	Vähimruutude keskmise muutus võrreldes lähteväärtusega (SE)	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
49. nädal	Keskmine (SD)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Hinnanguline muutus 49. nädalal võrreldes lähteväärtusega (MMRM)	Vähimruutude keskmise muutus võrreldes lähteväärtusega (SE)	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Hinnanguline erinevus rühmadevahelises muutuses 49. nädalal võrreldes lähteväärtusega (MMRM)	Vähimruutude keskmine (95% CI) p-väärtus ^b p-väärtus ^c	2,43 ^a (-0,13; 4,99) 0,0074 0,0626	

MMRM = *Mixed Model Repeated Measure*, korduvmõõtmiste segamudel

SD = *Standard Deviation*, standardhälve

^a MMRM alusel; mudel hõlmab lähteväärtuse FVC% ennustatavast (pidevana), sugu, vanust (aastates, ravi alustamisel), ravirühma, visiiti, ravirühma ja visiidi koosmõju fikseeritud mõjuna.

^b Samaväärsuse piir -1,1%.

^c Paremust ei saavutatud.

1. uuringu peamine teisene tulemusnäitaja oli 6 minuti jooksul kõnnitud kogu vahemaa (6-minuti kõnnitist) muutus 12. kuuks (49. nädalaks) võrreldes lähteväärtusega. 49. nädalal oli Nexviadyme'iga ja alfaalglükosidaasiga ravitud patsientide vähimruutude keskmise muutus võrreldes lähteväärtusega (SE) vastavalt 32,21 m (9,93) ja 2,19 m (10,40). Vähimruutude keskmise erinevus 30,01 m (95% CI: 1,33; 58,69) näitas Nexviadyme'i manustamisel numbrilist paranemist võrreldes alfaalglükosidaasiga. 6-minuti kõnnitesti üksikasjalikud tulemused on tabelis 5.

Patsientidel, kes viidi pärast 49. nädalat alfaalglükosidaasilt üle Nexviadyme'i ravile, oli 6 minuti kõnnitesti (kõnnitud distants meetrites) keskmine muutus alates 49. kuni 145. nädalani -2,3 m (10,6), 95% CI: -23,2; 18,7. 145. nädalal täheldati 6 minuti kõnnitesti stabiliseerumist pärast alfaalglükosidaasi rühma üleviimist Nexviadyme'ile. Nexviadyme'i haru osalejatel püsis pararnemine võrreldes ravieelsetega.

Uuringu täiendavad teised tulemusnäitajad olid maksimaalne sissehingamisrõhk (*maximum inspiratory pressure*; MIP), maksimaalne väljahingamisrõhk (*maximum expiratory pressure*; MEP), käe dünamomeetria üldskoor, motoorse talitluse kiirtesti (*quick motor function test*; QMFT) üldskoor ja SF-12 (tervisega seotud elukvaliteedi küsimustik, nii kehalise kui vaimse osa skoorid). Need tulemusnäitajad on üksikasjalikult tabelis 5.

Varasema ravita hilise algusega Pompe tõvega patsientidel vanuses 16...78, kes alustasid Nexviadyme'i annusega 20 mg/kg igal teisel nädalal, oli uriini heksoosi tetrasahhariidide keskmine protsentuaalne (SD) muutus 49. nädalal võrreldes lähteväärtusega -53,90% (24,03), mis püsis 145. nädalal väärtusel -53,35% (72,73) patsientidel, kes jätkasid ravi Nexviadyme'iga. Neil patsientidel, kes alustasid ravi alfaalglükosidaasiga annuses 20 mg/kg igal teisel nädalal, oli uriini

heksoosi tetrasahhariidide keskmine protsentuaalne (SD) muutus 49. nädalal võrreldes lähteväärtusega -10,8% (32,33), mis seejärel vähenes väärtuseni -48,04% (41,97) 145. nädalal pärast alfaalglükosidaasilt Nexviadyme'ile üleviimist.

Tabel 5. Täiendavate teiseste tulemusnäitajate muutus 49. nädalal võrreldes lähteväärtusega vähimruutude keskmisena

Tulemusnäitaja	Nexviadyme Vähimruutude keskmise muutus (SE)	Alfaalglükosidaas Vähimruutude keskmise muutus (SE)	Vähimruutude keskmise erinevus (95% CI)
6-minuti kõnnitesti vahemaa (meetrid) ^{a,b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33; 58,69)
Maksimaalne sissehingamisrõhk (prognoositud %) ^c	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64; 10,39)
Maksimaalne väljahingamisrõhk (eeldatav %) ^c	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61; 10,83)
Käe dünamomeetria koguskoor	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56; 240,5)
Motoorse talitluse kiirtesti koguskoor	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22; 3,95)
Tervisega seotud elukvaliteedi küsimustik (SF-12)	PCS ^d skoor: 2,37 (0,99) MCS ^e skoor: 2,88 (1,22)	1,60 (1,07) 0,76 (1,32)	0,77 (-2,13; 3,67) 2,12 (-1,46; 5,69)

^{a,d} MMRM mudel 6-minuti kõnnitesti vahemaa, kohandatuna järgmistele lähteväärtustele: FVC% ennustatavast ja 6-minuti kõnnitesti (kõnnitud vahemaa meetrites), vanus (aastates, ravi alustamisel), sugu, ravirühm, visiit ning ravi ja visiidi koosmõju fikseeritud mõjuna.

^b Vähimruutude keskmise (SE) muutus võrreldes lähteväärtusega 13., 25. ja 37. nädalal oli alfaavalglükosidaasi rühma ja alfaalglükosidaasi rühmas vastavalt 18,02 (8,79), 27,26 (9,98) ja 28,43 (9,06) ning 15,11 (9,16), 9,58 (10,41) ja 15,49 (9,48).

^c Tagasisivaatav tundlikkuse analüüs, välja arvatud 4 patsienti (2 kummaski ravirühmas), kellel olid superfüsioloogilised maksimaalse sissehingamisrõhu ja maksimaalse väljahingamisrõhu väärtused.

^d Kehalise osa kokkuvõte.

^e Vaimse osa kokkuvõte.

Hilise algusega Pompe tõvega patsientidel läbi viidud avatud kontrollita uuringus säilis FVC% ennustatavast ja 6-minuti kõnnitesti tulemus pikaajalise ravi korral alfaavalglükosidaasiga 20 mg/kg igal teisel nädalal kuni 6 aasta jooksul.

Kliiniline uuring imikuea algusega Pompe tõvega patsientidel

2. uuring, ACT14132/mini-COMET, oli mitmeastmeline, 2. faasi avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline, suureneva korduvannusega Nexviadyme'i kohordiuuring imikuea algusega Pompe tõvega lastel (vanuses 1...12 aastat), kelle haigus süvenes või ravivastus alfaalglükosidaasile oli suboptimaalne. Uuringusse kaasati kokku 22 patsienti, 1. kohordis oli 6 patsienti kliinilise seisundi halvenemisega, kellele manustati 20 mg/kg igal teisel nädalal 25 nädalat, 2. kohordis oli 5 patsienti kliinilise seisundi halvenemisega, kellele manustati 40 mg/kg igal teisel nädalal 25 nädalat ja 3. kohordis oli 11 patsienti, kelle ravivastus oli suboptimaalne ning manustati kas 40 mg/kg Nexviadyme'i 25 nädalat (5 patsienti) või alfaalglükosidaasi nende uuringueelses stabiilses annuses (vahemikus 20 mg/kg kuni 40 mg/kg) igal teisel nädalal 25 nädalat (6 patsienti).

2. uuringu peamine eesmärk oli hinnata Nexviadyme'i manustamise ohutust ja talutavust. Teiseks eesmärgiks oli määrata Nexviadyme'i efektiivsus. Andmed näitasid stabiliseerumist või paranemist motoorse talitluse klassifikatsiooni näitaja-88 (*gross motor function classification measure*, GMFM-88), motoorse talitluse kiirtesti (QMFT), Pompe tõvega seotud puude pediaatrilise hindamise (*Pompe pediatric evaluation of disability inventory*, Pompe-PEDI), vasaku vatsakese massi Z-skoori, silmalau asendi mõõtmise osas patsientidel, kellel alfaalglükosidaasiga oli seisund halvenenud või

ebapiisavalt ravitud. Ravitoime oli enam väljendunud annusega 40 mg/kg igal teisel nädalal võrreldes annusega 20 mg/kg igal teisel nädalal. Kahel patsiendil kuuest, keda raviti Nexviadyme'iga annuses 20 mg/kg igal teisel nädalal (1. kohort), jätkus kliinilise seisundi halvenemine ja nende annust suurendati annuselt 20 mg/kg kuni annuseni 40 mg/kg igal teisel nädalal vastavalt 55. ja 61. nädalal. Kõigil patsientidel, kellele manustati annus 40 mg/kg igal teisel nädalal, säilis annus kogu uuringu vältel ilma täiendava kliinilise seisundi halvenemiseta.

Imikuea algusega Pompe tõvega lastel (< 18 aastased), keda raviti Nexviadyme'iga annuses 40 mg/kg igal teisel nädalal ja kelle kliiniline seisund halvenes (2. kohort) või ravivastus oli suboptimaalne (3. kohort) ravimisel alfaalglükosidaasiga, oli uriini heksoosi tetrasahhariidide keskmine protsentuaalne (SD) muutus pärast 6 kuud võrreldes lähteväärtusega vastavalt -40,97% (16,72) ja -37,48% (17,16). Patsientidel, kes varasemalt keeldusid ravist Nexviadyme'iga annuses 20 mg/kg igal teisel nädalal, oli keskmine (SD) protsentuaalne muutus 0,34% (42,09).

Nexviadyme'iga ravimise pikaajalisi toimeid hinnati 10 patsiendil 49. nädalal, 8 patsiendil 73 nädalal ja 3 patsiendil 97. nädalal. Imikuea algusega Pompe tõvega patsientidel, kelle seisund varem alfaalglükosidaasiga halvenes, püsis efektiivsus haiguse süvenemise spetsiifiliste näitajate osas, k.a motoorse talitluse, südame vasaku vatsakese massi ja silmalau asendi mõõtmise osas kuni 2 aastat.

Lapsed

Üheksateist 1...12 aastast last, kellel oli imikuea algusega Pompe tõbi, mida oli varaemalt ravitud alfaalglükosidaasiga, on saanud ravi Nexviadyme'iga (vt lõigud 4.2 ja 4.8) ja Nexviadyme'iga on ravitud kahte hilise algusega Pompe tõvega last, vanuses 9 aastat ja 16 aastat.

Euroopa Ravimiamet on edasi lükanud kohustuse esitada Nexviadyme'iga läbi viidud uuringute tulemused Pompe haiguse ravimiseks ühes või mitmes pediaatrilises alarühmas (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Pompe register

MeditSiini- või tervishoiutöötajatel soovitatakse registreerida patsiendid, kellel on diagnoositud Pompe tõbi, aadressil www.registrynxt.com. Patsiendi andmed kogutakse sellesse registrisse anonüümselt. Pompe'i registri eesmärk on parandada Pompe tõve mõistmist ja jälgida patsiente ning nende ravivastust ensüümasendusravile aja jooksul, lõppeesmärk on parandada nende patsientide kliinilisi ravitulemusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hilise algusega Pompe tõvega patsiendid

Alfaavalglükosidaasi farmakokineetikat hinnati populatsioonianalüüsis, milles osales hilise algusega Pompe tõvega 75 patsienti vanuses 16...78 aastat, kellele manustati alfaavalglükosidaasi 5 mg/kg kuni 20 mg/kg igal teisel nädalal.

Imikuea algusega Pompe tõvega patsiendid

Alfaavalglükosidaasi farmakokineetikat kirjeldati 16 patsiendil vanuses 1...12 aastat, keda raviti alfaavalglükosidaasiga, mis hõlmas 6 patsienti, keda raviti annusega 20 mg/kg ja 10 patsienti, keda raviti annusega 40 mg/kg igal teisel nädalal. Kõik patsiendid olid varasemalt ravitud.

Imendumine

Hilise algusega Pompe tõvega patsientidel oli 4-tunnise intravenoosse infusiooni korral 20 mg/kg igal teisel nädalal keskmine C_{max} (maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas) ja keskmine AUC_{2W} (kontsentratsioonikõvera alune pindala 2 nädala järel) vastavalt 273 µg/ml (24%) ja 1220 µg•h/ml (29%).

Imikuea algusega Pompe tõvega patsientidel oli 4-tunnise intravenoosse infusiooni korral 20 mg/kg igal teisel nädalal ja 7-tunnise intravenoosse infusiooni korral 40 mg/kg igal teisel nädalal keskmine C_{max} vahemikus 175...189 µg/ml annusega 20 mg/kg ja 205...403 µg/ml annusega 40 mg/kg. Keskmine AUC_{2W} oli vahemikus 805...923 µg•h/ml annusega 20 mg/kg ja 1720...2630 µg•h/ml annusega 40 mg/kg.

Jaotumine

Hilise algusega Pompe tõvega patsientidel prognoositi alfaavalglükosidaasi keskse kambri jaotusruumalaks tüüpilise populatsiooni farmakokineetika mudeli järgi 3,4 l.

Imikuea algusega Pompe tõvega patsientidel, keda raviti alfaavalglükosidaasiga annustes 20 mg/kg ja 40 mg/kg igal teisel nädalal, oli keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral vahemikus 3,5...5,4 l.

Eritumine

Hilise algusega Pompe tõvega patsientidel oli tüüpilise populatsiooni farmakokineetika mudeliga prognoositud lineaarne kliirens 0,87 l/h. Pärast 20 mg/kg manustamist igal teisel nädalal oli keskmine vereplasma eliminatsiooni poolväärtusaeg 1,55 tundi.

Imikuea algusega Pompe tõvega patsientidel, keda raviti alfaavalglükosidaasiga annustes 20 mg/kg ja 40 mg/kg igal teisel nädalal, oli keskmine plasmakliirens vahemikus 0,53...0,70 l/h ja keskmine vereplasma eliminatsiooni poolväärtusaeg 0,60...1,19 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Alfaavalglükosidaasi süsteemne saadavus suurenes annusega proportsionaalselt vahemikus 5...20 mg/kg hilise algusega Pompe tõvega patsientidel ja vahemikus 20...40 mg/kg imikuea algusega Pompe tõvega patsientidel. Annustamisel igal teisel nädalal ei täheldatud akumul eerumist.

Immunogeensus

1. uuringus, EFC14028/COMET tekkisid Nexviadyme'i manustanud 95,2% patsientidest (59 patsiendil 62 patsiendist) raviga seotud ravimivastased antikehad. Arvestades ravimivastaste antikehade vastuse varieeruvust, ei ilmnenud patsientidel 49. nädalal selget mõju ravimivastaste antikehade tiitri maksimumile ja farmakokineetikale.

Eirühmad

Hilise algusega Pompe tõvega patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid, et kehakaal, vanus ja sugu ei mõjutanud alfaavalglükosidaasi farmakokineetikat oluliselt.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole alfaavalglükosidaasi farmakokineetikat uuritud.

Neerukahjustus

Vormikohast uuringut neerukahjustuse mõju kohta alfaavalglükosidaasi farmakokineetikale ei ole tehtud. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel hilise algusega Pompe tõvega 75 patsiendil, kes manustasid 20 mg/kg, k.a 6 kerge neerukahjustusega patsienti (glomerulaarfiltratsiooni kiiruse lähteväärtus 60...89 ml/min), ei täheldatud neerukahjustusel olulist mõju alfaavalglükosidaasi süsteemsele saadavusele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud, mis hõlmasid farmakoloogilisi tulemusnäitajaid, ei ole näidanud ohtu inimesele.

Alfaavalglükosidaas ei põhjustanud kõrvaltoimeid fertiilsuse kombineeritud loomkatses isaste ja emaste hiirtega, kellele manustati intravenoosselt kuni 50 mg/kg igal teisel päeval (ületab 9,4 korda inimese tasakaalukontsentratsiooni AUC hilise algusega Pompe tõvega patsientidele annuse 20 mg/kg manustamisel igal teisel nädalal; vt lõik 4.6).

Embrüonaalse/lootetoksilisuse katses hiirtega, kellele manustati alfaavalglükosidaasi kõrgeima annusena 50 mg/kg ööpäevas (ületab 17 korda inimese tasakaalukontsentratsiooni AUC hilise algusega Pompe tõvega patsientidele annuse 20 mg/kg manustamisel igal teisel nädalal), suurenes implantatsioonijärgsete ja hiliste tiinuse katkemiste keskmine arv. Toimeid ei täheldatud annusega 20 mg/kg ööpäevas (ületab 4,8 korda inimese tasakaalukontsentratsiooni AUC hilise algusega Pompe tõvega patsientidele annuse 20 mg/kg manustamisel igal teisel nädalal). Alfaavalglükosidaas ei läbi hiirtel platsentat, mis viitab sellele, et embrüo/loote toime annusega 50 mg/kg ööpäevas oli seotud emase immuunvastusega toksilisusele. Väärarenguid ega arengumuutusi ei täheldatud.

Embrüonaalse/lootetoksilisuse katses küülikutega, kellele manustati alfaavalglükosidaasi intravenoosselt kuni 100 mg/kg ööpäevas (ületab 91 korda inimese tasakaalukontsentratsiooni AUC hilise algusega Pompe tõvega patsientidele annuse 20 mg/kg manustamisel igal teisel nädalal), kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Pre- ja postnataalsete arengutoksilisuse katses hiirtega ei olnud kõrvaltoimeid pärast alfaavalglükosidaasi manustamist igal teisel päeval. Täheldatava kahjuliku toimetase (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) paljunemisele ning järglaste eluvõimelisusele ja kasvule oli 50 mg/kg intravenoosselt igal teisel päeval.

Noored hiired talusid üldiselt hästi alfaavalglükosidaasi intravenoosseid annuseid kuni 100 mg/kg igal teisel nädalal (ületab ligikaudu 2...5 korda inimese tasakaalukontsentratsiooni AUC imikuea algusega Pompe tõvega patsientidele annuse 40 mg/kg manustamisel igal teisel nädalal) 9 nädala jooksul. Noorloomadel katsetatud suurtest annustest ei piisa siiski imikuea algusega Pompe tõvega patsientide võimaliku riski välistamiseks annuse korral 40 mg/kg, lähtudes süsteemse saadavuse piirist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikloriidmonohüdraat
Glütsiin
Mannitool
Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid: 4 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

Lahjendatud ravim

Pärast lahjendamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud kontsentratsioonivahemikus 0,5 mg/ml kuni 4 mg/ml 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C, millele järgneb 9 tundi toatemperatuuril (kuni 25°C) infusiooni manustamiseks kuluv aeg. Järgida aseptika nõudeid.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8 °C, millele järgneb 9 tundi toatemperatuuril (kuni 25°C) infusiooni manustamiseks kuluv aeg.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit on viaalis (I tüüpi klaas), millel on punnkork (elastomeerne kumm), ümbris (alumiinium) ja eemaldatav kate.

Pakendi suurused: 1, 5, 10 või 25 viaali pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Manustamiskõlblikuks muutmise

Manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb järgida aseptika nõudeid.

1. Manustamiskõlblikeks muudetavate viaalide arv tuleb kindlaks määrata individuaalselt, lähtudes patsiendi kehakaalust ja soovitatavast annusest 20 mg/kg või 40 mg/kg.
 $\text{Patsiendi kehakaal (kg)} \times \text{annus (mg/kg)} = \text{patsiendile vajalik annus (milligrammides)}.$
 $\text{Patsiendile vajalik annus (milligrammides)} \text{ jagatuna } 100 \text{ mg/viaal} = \text{manustamiskõlblikuks muudetavate viaalide arv}.$
Kui viaalide arv sisaldab murdosi, tuleb see ümardada järgmise täisarvuni.
Näide: patsiendi kehakaal (16 kg) $\times$ annus (20 mg/kg) = patsiendi annus (320 mg).
320 mg jagatuna 100 mg/viaal = 3,2 viaali. Seetõttu tuleb manustamiskõlblikuks muuta 4 viaali.
Näide: patsiendi kehakaal (16 kg) $\times$ annus (40 mg/kg) = patsiendi annus (640 mg).
640 mg jagatuna 100 mg/viaal = 6,4 viaali. Seetõttu tuleb manustamiskõlblikuks muuta 7 viaali.
2. Vajalik arv viaale võtta külmkapist välja ja panna kõrvale ligikaudu 30 minutiks, et need soojeneks toatemperatuurini.
3. Iga viaal tuleb muuta manustamiskõlblikuks, süstides sinna aeglaselt 10,0 ml süstevett. Igas viaalis on 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Vältida tuleb süstevee äkilist lisamist otse pulbrile ja lahuse vahetuajamist. Selleks tuleb süstevesi lisada tilkhaaval viaali külge mööda alla ning mitte

- otseselt lüofiliseeritud pulbrile. Iga viaali tuleb lüofiliseeritud pulbri lahustamiseks õrnalt kallutada ja rullida käte vahel. Viaali ei tohi ümber pöörata, keerutada ega raputada.
4. Manustamiskõlblikuks muudetud viaale tuleb kohe visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. Kui kohesel kontrollimisel täheldatakse osakesi või lahus on värvi muutnud, ei tohi lahustatud ravimit kasutada. Pulbril tuleb lasta lahustuda.

Lahjendamine

5. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb lahjendada 5% glükoosilahuses lõppkontsentratsioonini 0,5 mg/ml kuni 4 mg/ml. Patsiendi kaalust lähtuv soovitatav infusiooni kogumaht on antud tabelis 6.
6. Igast viaalist tuleb vajalik lahuse maht (arvutatakse vastavalt patsiendi kehakaalule) aeglaselt välja tõmmata.
7. Valmistatud lahus tuleb aeglaselt lisada otse 5% glükoosilahusesse. Vältida tuleb infusioonikoti sisu vahtuminekut või loksutamist. Samuti tuleb vältida õhu infusioonikotti lisamist.
8. Lahuse segamiseks infusioonikotis pöörake infusioonikott õrnalt ümber või masseerige seda. Seda ei tohi raputada.
9. Et vältida annuse ettevalmistamisel kogemata üle kantud osakeste intravenoosset manustamist, on soovitatav Nexviadyme'i manustamiseks kasutada madala valgusiduvusega 0,2 µm filtriga infusioonisüsteemi. Pärast infusiooni lõppu tuleb intravenoosset infusioonisüsteemi loputada 5% glükoosilahusega.
10. Nexviadyme'i ei tohi manustada teiste ravimitega samas infusioonisüsteemis.

Tabel 6. Nexviadyme'i eeldatavad intravenoosse infusiooni mahud patsiendi kehakaalu järgi annusega 20 mg/kg ja 40 mg/kg

Patsiendi kehakaalu vahemik (kg)	Infusiooni kogumaht annusega 20 mg/kg (ml)	Infusiooni kogumaht annusega 40 mg/kg (ml)
1,25...5	50	50
5,1...10	50	100
10,1...20	100	200
20,1...30	150	300
30,1...35	200	400
35,1...50	250	500
50,1...60	300	600
60,1...100	500	1000
100,1...120	600	1200
120,1...140	700	1400
140,1...160	800	1600
160,1...180	900	1800
180,1...200	1000	2000

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/21/1579/001
EU/1/21/1579/002
EU/1/21/1579/003
EU/1/21/1579/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 24. juuni 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Genzyme Flanders
Cipalstraat 8
2440 Geel, Belgia

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford, Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab igas liikmesriigis enne Nexviadyme'i turuletoomist kokku leppima riikliku pädeva asutusega koolitusprogrammi sisu ja formaadi, k.a teabekandja ja levitamise viisi ning programmi kõik muud aspektid. Koolitusprogrammi eesmärk on suurendada teadlikkust immunoloogilisest jälgimisest ning toetada ravimi õiget ja ohutut manustamist kodus.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Nexviadyme'i turustatakse, saavad kõik tervishoiutöötajad, kes arvatavalt hakkavad määrama ravi Nexviadyme'iga, järgneva kutseorganisatsioonide kaudu levitatava koolituspaketi, milles sisalduvad

- immunoloogilise jälgimise juhend tervishoiutöötajale;
- juhend tervishoiutöötajatele koduseks infusiooniks.

Koolitusmaterjal tervishoiutöötajatele immunoloogilise jälgimise kohta peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- soovituselaboriuuringuteks:
 - rangelt soovituslik vereseerumi kogumine enne esimest infusiooni lähteväärtuse määramiseks;
 - immuunglobuliin G (IgG) antikehade tiitrid tuleb regulaarselt jälgida ja kaaluda ravimivastaste IgG antikehade määramist, kui patsiendil ei ole ravivastust;
 - ravitud patsiente võib uurida inhibeerivate antikehade suhtes, kui kliiniline kasu väheneb hoolimata jätkuvast ravist Nexviadyme'iga;
 - patsienditel, kellel on allergilise reaktsiooni risk või varasem anafülaktiline reaktsioon Myozyme'ile (alfaalglikosidaas), tuleb kaaluda kõrvaltoimete tõttu immunoloogilisi uuringuid, k.a ravimivastaste antikehade IgG ja immuunglobuliin E (IgE) määramist;
 - immunoloogilisi uuringuid kõrvaltoimete tõttu tuleb kaaluda ka patsientidel, kellel on mõõdukad/tõsised või korduvad infusiooniga seotud reaktsioonid, mis viitavad ülitundlikkusreaktsioonile, anafülaktilisele reaktsioonile;
- laboriuuringute praktilised võimalused ja detailsed kontaktandmed:
 - teenuste kirjeldus: olemasolevad uuringud, näidustused uuringuteks, proovi tüüp, uuringu sagedus, kogumise aeg;
 - uuringute reeglistik: diagramm, mis koondab peamised etapid tervishoiutöötajale, kes taotleb spetsiaalseid laboriuuringuid.

Juhendit tervishoiutöötajatele infusiooni tegemiseks kodus kasutatakse koolitusmaterjalina patsiendile kodus infusiooni manustavatele tervishoiutöötajatele ja see peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- nõuded ja korraldus infusiooni tegemiseks kodus, k.a varustus, premedikatsioon ja esmaabi;
- üksikasjad Nexviadyme'i ettevalmistamise ja manustamise kohta, k.a kõik etapid ettevalmistamiseks, manustamiskõlblikuks muutmiseks, lahjendamiseks ja manustamiseks;
- patsiendi meditsiiniline hindamine enne infusiooni manustamist kodus;
- teave infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite kohta ning soovitatavad tegevused kõrvaltoimete ohjamiseks sümptomite tekkimisel.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Nexviadyme 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Avalglucosidasum alfa

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg alfaavalglükosidaasi.

3. ABIAINED

Histidiin
Histidiinvesinikloriidmonohüdraat
Glütsiin
Mannitool
Polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal
5 viaali
10 viaali
25 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

Kasutada kohe pärast lahjendamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/21/1579/001 1 viaal
EU/1/21/1579/002 5 viaali
EU/1/21/1579/003 10 viaali
EU/1/21/1579/004 25 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Nexviadyme 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
Avalglucosidasum alfa
i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

Sanofi B.V.-NL

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Nexviadyme 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber alfaavalglükosidaas (*avalglucosidasum alfa*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nexviadyme ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Nexviadyme'i
3. Kuidas Nexviadyme'i kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nexviadyme'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Nexviadyme ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Nexviadyme

Nexviadyme sisaldab ensüümi nimega alfaavalglükosidaas, see on koopia loomulikust ensüümist nimetusega happeline alfa-glükosidaas, mida Pompe tõvega inimestel napib.

Milleks Nexviadyme'i kasutatakse

Nexviadyme'i kasutatakse Pompe tõvega igas vanuses inimeste raviks.

Pompe tõvega inimestel on ensüümi happeline alfa-glükosidaas (GAA) tase madal. See ensüüm aitab kontrollida glükogeeni (teatud tüüpi süsivesik) sisaldust organismis. Glükogeen varustab keha energiaga, kuid Pompe tõve korral kuhjub suur hulk glükogeeni erinevatesse lihastesse ja kahjustab neid. Ravim asendab puuduva ensüümi nii, et organism saab vähendada glükogeeni kuhjumist.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Nexviadyme'i

Nexviadyme'i ei tohi kasutada

Kui teil on olnud eluohtlikke allergilisi (ülitundlikkus) reaktsioone alfaavalglükosidaasile või selle ravimi mis tahes koostisosadele (loetletud lõigus 6) ja need reaktsioonid tekkisid taas ravimi manustamise lõpetamise järgselt sellega uuesti alustamisel.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Nexviadyme'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rääkige kohe oma arstiga, kui Nexviadyme'i manustamine põhjustab

- Allergilisi reaktsioone, kaasa arvatud anafülaksiat (tõsine allergiline reaktsioon), vt sümptomeid allpoololevast lõigust „Võimalikud kõrvaltoimed“;
- Infusiooniga seotud reaktsiooni ravimi manustamise ajal või mõne tunni jooksul pärast seda, vt sümptomeid allpoololevast lõigust „Võimalikud kõrvaltoimed“;

Samuti rääkige oma arstile, kui teil on turse jalgadel või laialdaselt kehal. Teie arst otsustab, kas teie infusiooni Nexviadyme'iga peaks lõpetama ja määrab teile sobiva ravi. Teie arst otsustab ka, kas saate jätkata alfaavalglükosidaasi kasutamist.

Muud ravimid ja Nexviadyme

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Andmeid Nexviadyme'i kasutamise kohta rasedatel ei ole. Raseduse ajal ei tohi Nexviadyme'i kasutada, välja arvatud juhul, kui arst seda spetsiaalselt soovib. Teie ja teie arst peate otsustama, kas võite Nexviadyme'i kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Nexviadyme'il võib olla vähene mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Infusiooniga seotud reaktsioonidena võivad tekkida pööratustunne, vererõhu langus (hüpotensioon) ja unisus, need võivad infusiooni päeval mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet

3. Kuidas Nexviadyme'i kasutatakse

Nexviadyme'i manustatakse teile Pompe tõve ravis kogenud tervishoiutöötaja järelevalve all.

Teile võidakse manustada teisi ravimeid enne Nexviadyme'i, et vähendada teatud kõrvaltoimeid. Selliste ravimite hulka kuuluvad antihistamiinsed ained, steroidid ja ravimid palaviku langetamiseks (näiteks paratsetamool).

Nexviadyme annus põhineb teie kehakaalul ja seda manustatakse teile üks kord igal teisel nädalal.

- Nexviadyme'i soovitatav annus on 20 mg/kg kehakaalu kohta.

Infusioon kodus

Teie arst võib kaaluda teile Nexviadyme infusiooni tegemist kodus, kui see on ohutu ja mugav. Kui teil tekib mis tahes kõrvaltoime Nexviadyme'i infusiooni ajal, võib infusiooni ajal teie kodus olev tervishoiutöötaja infusiooni peatada ja alustada sobiva raviga.

Juhised õigeks kasutamiseks

Nexviadyme'i manustatakse tilguti kaudu veeni (intravenoosne infusioon). Ravim tarnitakse tervishoiutöötajatele pulbrina, mis segatakse steriilse veega ja seejärel lahjendatakse glükoosilahusega enne manustamist.

Kui teile manustatakse Nexviadyme'i rohkem kui ette nähtud

Nexviadyme'i infusiooni liigne kiirus võib põhjustada kuumahooge.

Kui teie Nexviadyme'i annus jääb vahele

Kui teil on infusioon vahele jäänud, võtke palun ühendust oma arstiga. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga, apteekriga või meditsiiniõega.

Kui te lõpetate Nexviadyme'i kasutamise

Rääkige oma arstiga, kui soovite ravi Nexviadyme'iga lõpetada. Ravi lõpetamisel võivad teie haiguse sümptomid süveneda.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed tekivad peamiselt Nexviadyme'i infusiooni ajal või varsti pärast seda. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon või allergiline reaktsioon. Teie arst võib teile anda ravimeid enne infusiooni nende reaktsioonide vältimiseks.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Enamasti on infusiooniga seotud reaktsioonid kerged või mõõdukad. Infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomiteks on muuhulgas ebamugavustunne rindkeres, vererõhu tõus, südame löögisageduse tõus, külmavärinad, köha, kõhulahtisus, väsimus, peavalu, gripitaoline haigus, iiveldus, oksendamine, silmade punetus, käte ja jalgade valu, naha punetus, naha sügelus, lööve ning nõgestõbi.

Allergilised reaktsioonid

Allergiliste reaktsioonide sümptomiteks on muuhulgas hingamisraskused, survetunne rindkeres, punetus, köha, pööritustunne, iiveldus, punetus peopesades ja jalgadel, sügelus peopesades ja jalgadel, alahuule ja keele turse, madal hapnikusisaldus veres ning lööve.

Väga sage (võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

- ülitundlikkus,
- peavalu,
- iiveldus,
- sügelev nahk,
- lööve.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- anafülaksia (tõsine allergiline reaktsioon),
- peeringlus,
- unisus,
- treemor (värisemine),
- põletav tunne,
- silmade punetus,
- silmade sügelus,
- silmalau turse,
- kiire südame löögisagedus,
- õhetus,
- vererõhu tõus,
- madal vererõhk,
- naha ja huulte muutumine sinakaks,
- kuumahood,
- kahvatu nahk,
- köha,
- hingamisraskused,
- kurguärritus,
- suu ja kurgu valu,
- kõhulahtisus,
- oksendamine,
- huulte turse,
- tursunud keel,
- kõhuvalu,
- ülakõhuvalu,
- seedehäire,
- nõgestõbi,
- käte punetus,
- naha punetus,
- punetav lööve,

- liigne higistamine,
- sügelev lööve,
- nahanaastud,
- lihaskrambid,
- lihasvalud,
- valu käes või jalgas,
- valu küljes,
- väsimus,
- külmavärinad,
- palavik,
- ebamugavustunne rindkeres,
- valu,
- gripilaadne haigus,
- infusioonikoha valu,
- vere madal hapnikusisaldus,
- nõrkus,
- näoturse,
- külma- või kuumatunne.

Aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- silmapõletik,
- tuimus või kihelus,
- vesised silmad,
- südame lisalöögid (rütmihäire),
- kiire hingamine,
- kurguturse,
- suu, keele või huule tuimus,
- suu, keele või huule kipitus,
- neelamisraskus,
- naha turse,
- naha värvuse muutus,
- valu näos,
- kehatemperatuuri tõus,
- leke infusioonikoha kudedesse,
- liigesevalu infusioonikohas,
- lööve infusioonikohas,
- infusioonikoha reaktsioon,
- sügelus infusioonikohas,
- paikne turse,
- käte ja jalgade turse,
- hingamine kõlab ebaloomulikuna (vilistav hingamine),
- põletikunäitajad vere laboratoorses analüüsis,
- vähenenud puutetundlikkus, valu ja temperatuur,
- ebamugavustunne suus (kaasa arvatud põletustunne huultel).

Lastel ja noorukitel teatatud kõrvaltoimed olid sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nexviadyme'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil pärast teksti EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaalid

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on soovitatav kohe lahjendada. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust on võimalik säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

Lahjendatud lahus

Lahjendatud lahus on soovitatav kohe ära kasutada. Lahjendatud lahust on võimalik säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, seejärel 9 tundi toatemperatuuril (kuni 25°C).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nexviadyme

Toimeaine on alfaavalglükosidaas. Üks viaal sisaldab 100 mg alfaavalglükosidaasi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab lahus 10 mg alfaavalglükosidaasi ühe milliliitri kohta ja pärast lahjendamist varieerub kontsentratsioon vahemikus 0,5 mg/ml kuni 4 mg/ml.

Abiained on:

- histidiin,
- histidiinvesinikkloriidmonohüdraat,
- glütsiin,
- mannitool,
- polüsorbaat 80.

Kuidas Nexviadyme välja näeb ja pakendi sisu

Alfaavalglükosidaas on infusioonilahuse kontsentraadi pulber viaalis (100 mg/viaal). Igas pakendis on 1, 5, 10 või 25 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Pulber on valge kuni kahvatukollane. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on see selge värvitu kuni kahvatukollane lahus. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust peab täiendavalt lahjendama.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Tootja

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 1600

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel:

+351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: + 358 201 200 300

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel +44 (0) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Manustamiskõlblikuks muutmine

Manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

1. Manustamiskõlblikeks muudetavate viaalide arv tuleb kindlaks määrata individuaalselt, lähtudes patsiendi kehakaalust ja soovitatavast annusest 20 mg/kg või 40 mg/kg.
Patsiendi kehakaal (kg) × annus (mg/kg) = patsiendile vajalik annus (milligrammides).
Patsiendile vajalik annus (milligrammides) jagatuna 100 mg/viaal = manustamiskõlblikuks muudetavate viaalide arv.
Kui viaalide arv sisaldab murdosi, tuleb see ümardada järgmise täisarvuni.
Näide: patsiendi kehakaal (16 kg) × annus (20 mg/kg) = patsiendi annus (320 mg).
320 mg jagatuna 100 mg/viaal = 3,2 viaali. Seetõttu tuleb manustamiskõlblikuks muuta 4 viaali.
Näide: patsiendi kehakaal (16 kg) × annus (40 mg/kg) = patsiendi annus (640 mg).
640 mg jagatuna 100 mg/viaal = 6,4 viaali. Seetõttu tuleb manustamiskõlblikuks muuta 7 viaali.
2. Vajalik arv viaale võtta külmkapist välja ja panna kõrvale ligikaudu 30 minutiks, et need soojeneks toatemperatuurini.
3. Iga viaal tuleb muuta manustamiskõlblikuks, süstides sinna aeglaselt 10,0 ml süstevett. Igas viaalis on 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Vältida tuleb süstevee äkilist lisamist otse pulbrile ja lahuse vahtuajamist. Selleks tuleb süstevesi lisada tilkhaaval viaali külge mööda alla ning mitte otseselt lüofiliseeritud pulbrile. Iga viaali tuleb lüofiliseeritud pulbri lahustamiseks õrnalt kallutada ja käte vahel rullida. Viaali ei tohi ümber pöörata, keerutada ega raputada.
4. Manustamiskõlblikuks muudetud viaale tuleb kohe visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. Kui kohesel kontrollimisel täheldatakse osakesi või lahus on värvi muutnud, ei tohi lahustatud ravimit kasutada. Pulbril tuleb lasta lahustuda.

Lahjendamine

1. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb lahjendada 5% glükoosilahuses lõppkontsentratsioonini 0,5 mg/ml kuni 4 mg/ml. Patsiendi kaalust lähtuv soovitatav infusiooni kogumaht on antud tabelis 6.
2. Igast viaalist tuleb vajalik lahuse maht (arvutatakse vastavalt patsiendi kehakaalule) aeglaselt välja tõmmata.
3. Valmis lahus tuleb aeglaselt lisada otse 5% glükoosilahusesse. Vältida tuleb infusioonikoti sisu vahtuminekut või loksutamist. Samuti tuleb vältida õhu infusioonikotti lisamist.
4. Lahuse segamiseks infusioonikotis pöörake infusioonikott õrnalt ümber või masseerige seda. Seda ei tohi raputada.
5. Et vältida annuse ettevalmistamisel kogemata üle kantud osakeste intravenoosset manustamist, on soovitatav Nexviadyme'i manustamiseks kasutada madala valgusiduvusega 0,2 µm filtriga

infusioonisüsteemi. Pärast infusiooni lõppu tuleb intravenooset infusioonisüsteemi loputada 5% glükoosilahusega.

6. Nexviadyme'i ei tohi manustada teiste ravimitega samas infusioonisüsteemis.

Tabel 1. Nexviadyme'i eeldatavad intravenoosse infusiooni mahud patsiendi kehakaalu järgi annusega 20 mg/kg ja 40 mg/kg

Patsiendi kehakaalu vahemik (kg)	Infusiooni kogumaht annusega 20 mg/kg (ml)	Infusiooni kogumaht annusega 40 mg/kg (ml)
1,25...5	50	50
5,1...10	50	100
10,1...20	100	200
20,1...30	150	300
30,1...35	200	400
35,1...50	250	500
50,1...60	300	600
60,1...100	500	1000
100,1...120	600	1200
120,1...140	700	1400
140,1...160	800	1600
160,1...180	900	1800
180,1...200	1000	2000

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Infusioon kodus

Nexviadyme'i infusiooni kodus võib kaaluda patsientide puhul, kes taluvad oma infusioone hästi ja kellel ei ole olnud mõõdukaid või tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone mõne kuu jooksul. Otsus patsiendi üleviimiseks kodusele infusioonile tuleb teha pärast hindamist ja raviarsti soovitusel. Koduse infusiooni sobivuse hindamisel tuleb arvestada patsiendi kaasuvaid haigusi ja võimet kodus järgida infusiooniprotseduuri. Peab kaaluma järgnevalt loetletud kriteeriume.

- Patsiendil ei tohi olla ühtegi samaaegset tervises seisundit, mis arsti arvates võib mõjutada võimet taluda infusiooni.
- Patsient on hinnatud meditsiiniliselt stabiilseks. Enne infusiooni alustamist kodus tuleb teha põhjalik hindamine.
- Patsiendile peab olema manustatud Nexviadyme'i infusioone Pompe tõve ravis kogenud arsti järelevalve all haiglas või muus sobivas ambulatoorses raviasutuses mõne kuu jooksul. Infusiooni kodus alustamise eeltingimus on dokumenteeritud, hästi talutavad, infusiooniga seotud reaktsioonideta või premedikatsiooniga kontrollitavate kergete infusiooniga seotud reaktsioonidega infusioonid.
- Patsient peab olema aldis ja suuteline kodus järgima infusiooniprotseduure.
- Tervishoiutöötajatele peavad olema loodud ja kättesaadavad infusiooni kodus tegemiseks vajalik taristu, vahendid ja reeglistik, k.a koolitus. Tervishoiutöötaja peab olema alati kättesaadav koduse infusiooni ajal ja kindlaksmääratud aja jooksul pärast infusiooni, sõltuvalt patsiendi taluvusest enne infusiooni alustamist kodus.

Kui patsiendil tekib koduse infusiooni ajal kõrvaltoimeid, tuleb infusioon kohe peatada ja alustada asjakohase raviga. Järgnevaid infusioone võib olla vajalik teha haiglas või sobivas ambulatoorses raviasutuses, kuni selliseid kõrvaltoimeid ei teki. Annust ja infusioonikiirust ei tohi muuta ilma vastutava arstiga nõu pidamata.