

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Nexviadyme 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg avalglukozidaze alfa.

Po rekonstituciji ena viala vsebuje skupno 10,0 ml raztopine, ki jo je mogoče izvleči, s koncentracijo 10 mg avalglukozidaze alfa* na mililiter.

*Avalglukozidaza alfa je humana kislina α -glukozidaza, pridobljena v celicah jajčnika kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNA ter nato konjugirana s približno 7 heksamanoznimi strukturami (od katerih vsaka vsebuje dve terminalni manoza-6-fosfatni (M6P) skupini) na oksidirane dele sialične kisline, s čimer se poveča raven bis-M6P.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Bel do bledo rumen liofiliziran prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nexviadyme (avalglukozidaza alfa) je indicirano za dolgotrajno encimsko nadomestno zdravljenje bolnikov s Pompejevo boleznijo (pomanjkanje kislega α -glukozidaze).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Nexviadyme mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z vodenjem bolnikov s Pompejevo boleznijo ali drugimi dednimi presnovnimi ali živčno-mišičnimi boleznimi.

Odmerjanje

Bolniki lahko kot premedikacijo prejmejo antihistaminike, antipiretike in/ali kortikosteroide za preprečitev ali zmanjšanje alergijskih reakcij.

Priporočeni odmerek avalglukozidaze alfa je 20 mg/kg telesne mase enkrat na 2 tedna.

Prilagoditev odmerka za bolnike z IOPD

Pri bolnikih z IOPD (infantile-onset Pompe disease), ki prejemajo odmerek 20 mg/kg in pri katerih ni prišlo do izboljšanja srčne, respiratorne in/ali motorične funkcije, ali pa odziv ni zadosten, je treba razmisliti o povečanju odmerka na 40 mg/kg vsak drugi teden, če ni kakšnih varnostnih zadržkov (npr. hude preobčutljivosti, anafilaktičnih reakcij ali tveganja za preobremenitev s tekočino).

Pri bolnikih, ki ne prenesejo odmerka avalglukozidaze alfa 40 mg/kg vsak drugi teden (imajo npr. hudo preobčutljivost, anafilaktične reakcije ali tveganje za preobremenitev s tekočino), razmislite o zmanjšanju odmerka na 20 mg/kg vsak drugi teden. (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Bolnikom, starejšim od 65 let, odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Varnosti in učinkovitosti avalglukozidaze alfa pri bolnikih z okvaro jeter niso ocenili in za te bolnike ni mogoče dati priporočil za specifično odmerni shemo.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Varnosti in učinkovitosti avalglukozidaze alfa pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic niso ocenili in za te bolnike ni mogoče dati priporočil za specifično odmerni shemo (glejte poglavje 5.2).

Pediatrska populacija (bolniki, stari 6 mesecev ali manj)

Varnost in učinkovitost avalglukozidaze alfa pri otrocih, starih 6 mesecev ali manj, še nista ugotovljeni. Podatkov o bolnikih, starih 6 mesecev ali manj, ni na voljo.

Način uporabe

Viale zdravila Nexviadyme so namenjene le za enkratno uporabo, zdravilo pa je treba dati v intravenski infuziji.

Infuzijo je treba dajati postopoma glede na bolnikov odziv in počutje.

Infundiranje je priporočljivo začeti z uvodno hitrostjo 1 mg/kg/uro in hitrost postopoma povečevati vsakih 30 minut, če ni znakov z infundiranjem povezanih reakcij (IAR - infusion-related reactions), kot prikazuje preglednica 1. Na vsakem koraku je treba pred povečanjem hitrosti infundiranja evidentirati vitalne znake.

Preglednica 1 – Časovni razpored hitrosti infundiranja

Priporočeni odmerek		Hitrost infundiranja (mg/kg/uro)					Približno trajanje (ure)
		1. korak	2. korak	3. korak	4. korak	5. korak	
20 mg/kg		1	3	5 ^a	7 ^a	NP	4 do 5
40 mg/kg	Postopek v 4 korakih	1	3	5	7	NP	7
	Postopek v 5 korakih ^b	1	3	6	8	10 ^b	5

^a Pri bolnikih s priporočenim odmerkom 20 mg/kg in s telesno maso od 1,25 do 5 kg se zdravilo lahko infundira z največjo hitrostjo 4,8 mg/kg/uro.

^b Pri bolnikih z IOPD, pri katerih ne pride do izboljšanja, se priporoča povečanje odmerka na 40 mg/kg vsak drugi teden. Pri telesni masi od 1,25 do 5 kg se zdravilo lahko infundira z največjo hitrostjo 9,6 mg/kg/uro.

V primeru anafilaksije ali hude preobčutljivostne reakcije ali hude IAR je treba dajanje zdravila Nexviadyme nemudoma prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje. V primeru blagih do zmernih preobčutljivostnih reakcij ali IAR je mogoče hitrost infundiranja upočasniti ali začasno ustaviti in/ali uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Simptomi lahko trajajo kljub začasni ustavitvi infundiranja. Zato mora lečeči zdravnik počakati vsaj 30 minut, da simptomi reakcije minejo, preden se odloči, ali bo ustavil infundiranje za preostanek dneva. Če se simptomi popustijo, je treba infundiranje 30 minut nadaljevati s polovično ali še manjšo

hitrostjo od tiste, pri kateri se je pojavila reakcija, nato pa hitrost infundiranja povečati za 50 % za 15 do 30 minut. Če se simptomi ne ponovijo, je treba hitrost infundiranja povečati na hitrost, pri kateri se je pojavila reakcija in nato razmisliti o nadaljnjem stopenjskem povečevanju hitrosti, dokler ni dosežena največja hitrost.

Infundiranje doma

Infundiranje zdravila Nexviadyme doma pride v poštev pri bolnikih, ki infuzije dobro prenašajo in nekaj mesecev v anamnezi nimajo zmernih ali hudih IAR. Odločitev, da bolnik preide na infundiranje v domačem okolju, je treba sprejeti po ovrednotenju in na priporočilo lečečega zdravnika. Pri vrednotenju bolnikove primernosti za prejemanje infuzij doma je treba upoštevati bolnikove sočasne bolezni in njegovo sposobnost za upoštevanje zahtev, povezanih z infundiranjem doma. Upoštevati je treba naslednja merila:

- Bolnik ne sme imeti nobenih sočasnih stanj, ki bi po zdravnikovem mnenju lahko vplivala na bolnikovo zmožnost za prenašanje infuzij.
- Bolnik je ocenjen kot zdravstveno stabilen. Pred uvedbo infundiranja doma je to treba izčrpno ovrednotiti.
- Bolnik je moral nekaj mesecev v bolnišnici ali drugem ustreznem ambulantnem okolju prejemati infuzije zdravila Nexviadyme pod nadzorstvom zdravnika, izkušenega na področju vodenja bolnikov s Pompejevo boleznijo. Pogoj za uvedbo infundiranja doma je dokumentirano dobro prenašanje infuzij, brez IAR ali z blagimi IAR, ki jih je bilo mogoče nadzorovati s premedikacijo.
- Bolnik mora biti pripravljen in sposoben upoštevati postopke za infundiranje doma.
- Zagotoviti je treba infrastrukturo, vire in postopke (vključno z usposabljanjem) za infundiranje doma ter morajo biti na voljo zdravstvenemu delavcu. Ves čas infundiranja doma mora biti na voljo zdravstveni delavec, prav tako tudi še določen čas po infundiranju, odvisno od bolnikovega prenašanja pred začetkom infundiranja doma.

Če se bolniku med infundiranjem zdravila doma pojavijo neželeni učinki, je treba infundiranje nemudoma ustaviti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Nadaljnja infundiranja bo morda treba opraviti v bolnišnici ali v ustreznem ambulantnem okolju, dokler ne bo več takšnih neželenih učinkov. Odmerka in hitrosti infundiranja se ne sme spreminjati brez posveta z odgovornim zdravnikom.

Za navodila o rekonstituciji in razredčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Življenjsko nevarna preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, če je bila ponovna provokacija neuspešna (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Nexviadyme, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.8).

Med dajanjem zdravila Nexviadyme mora biti vedno takoj na voljo ustrezna medicinska podpora oskrba, vključno z opremo za kardiopulmonalno reanimacijo; to še posebej velja za bolnike s hipertrofijo srca in bolnike, ki imajo pomembno okrnjeno respiratorno funkcijo.

Če se pojavi huda preobčutljivost ali anafilaksija, je treba zdravilo Nexviadyme nemudoma prenehati uporabljati in uvesti ustrezno zdravljenje. Po anafilaksiji ali hudi preobčutljivostni reakciji je treba pretehtati tveganja in koristi ponovne uporabe zdravila Nexviadyme. Pri nekaterih bolnikih so ponovno provokacijo opravili s počasnejšo hitrostjo infundiranja v odmerku, manjšem od priporočenega. Za bolnike s hudo preobčutljivostjo pride v poštev postopek desenzibilizacije na zdravilo Nexviadyme. V primeru odločitve za ponovno uporabo zdravila je potrebna skrajna previdnost in na voljo mora biti vse potrebno za reanimacijo. Ko bolnik infundiranje prenaša, je odmerek mogoče povečati, da je dosežen odobreni odmerek.

Če se pojavijo blage ali zmerne preobčutljivostne reakcije, je mogoče hitrost infundiranja upočasniti ali infundiranje začasno ustaviti.

Z infundiranjem povezane reakcije (IAR)

V kliničnih študijah so o pojavu IAR poročali kadar koli med infundiranjem zdravila Nexviadyme in/ali v nekaj urah po infundiranju; te reakcije so bile pogostejše ob večjih hitrostih infundiranja (glejte poglavje 4.8).

Kaže, da je tveganje za IAR večje pri bolnikih, ki imajo v času infundiranja zdravila Nexviadyme kakšno akutno osnovno bolezen. Delovanje srca in dihal je pri bolnikih z napredovalo Pompejevo boleznijo lahko prizadeto, zato imajo lahko takšni bolniki večje tveganje za hude zaplete zaradi IAR. Za preprečevanje ali zmanjšanje IAR je mogoče uporabiti antihistaminike, antipiretike in/ali kortikosteroide. Vendar se lahko IAR pojavijo tudi pri bolnikih, ki so prejeli premedikacijo.

Če se pojavi huda IAR, je treba razmisliti o takojšnjem prenehanju dajanja zdravila Nexviadyme in uvesti je treba ustrezno zdravljenje. Po hudi IAR je treba pretehtati koristi in tveganja ponovne uporabe zdravila Nexviadyme. Pri nekaterih bolnikih so ponovno provokacijo opravili s počasnejšo hitrostjo infundiranja v odmerku, manjšem od priporočenega. Ko bolnik infundiranje prenaša, je odmerek mogoče povečati, da je dosežen odobreni odmerek. Če se pojavijo blage ali zmerne IAR ne glede na predhodno zdravljenje, lahko zmanjšanje hitrosti infundiranja ali začasna ustavitev infundiranja izboljša simptome (glejte poglavje 4.8).

Imunogenost

O protitelesih proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies), nastalih med zdravljenjem, so poročali tako pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni (95 %), kot bolnikih, ki so že bili zdravljeni (62 %) (glejte poglavje 4.8).

IAR in preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo neodvisno od ADA. Večina IAR in preobčutljivostnih reakcij je bila blagih ali zmernih in so jih obvladali s standardnimi kliničnimi postopki. V kliničnih študijah pojav ADA ni vplival na klinično učinkovitost (glejte poglavje 4.8).

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje, pride v poštev testiranje za ADA. Za bolnike, ki imajo tveganje za alergijsko reakcijo ali so v preteklosti imeli anafilaktično reakcijo na avalglukozidazo alfa, pride v poštev imunološko testiranje (glede na neželene učinke), vključno s testiranjem ADA IgG in IgE.

Obrnite se na lokalno predstavništvo Sanofi ali na Sanofi EU Medical Services za informacije o storitvah testiranja Sanofi Speciality Care.

Tveganje za akutno kardiorespiratorno odpoved

Pri bolnikih, dovzetnih za preobremenitev s tekočino, in bolnikih z akutno osnovno boleznijo dihal ali oslabiljenim delovanjem srca in/ali dihal, pri katerih je indicirana omejitev tekočine, je med dajanjem zdravila Nexviadyme potrebna previdnost. Pri teh bolnikih med infundiranjem obstaja tveganje za resno poslabšanje stanja srca ali dihal. Med infundiranjem zdravila Nexviadyme morajo biti na voljo ustrezna medicinska podpora in nadzorni ukrepi, nekateri bolniki pa lahko potrebujejo daljše opazovanje, ki mora temeljiti na potrebah posameznega bolnika.

Motnje srčnega ritma in nenadna smrt med splošno anestezijo za namestitev centralnega venskega katetra

Pri bolnikih z IOPD in hipertrofijo srca je potrebna previdnost pri dajanju splošne anestezije za namestitev centralnega venskega katetra ali za druge kirurške posege.

Pri bolnikih z IOPD in hipertrofijo srca so bile z uporabo splošne anestezije povezane motnje srčnega ritma, vključno z ventrikularno fibrilacijo, ventrikularno tahikardijo in bradikardijo, ki so povzročile zastoj srca ali smrt oziroma so zahtevale srčno reanimacijo ali defibrilacijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Avalglukozidaza alfa je rekombinantna človeška beljakovina, zato ni verjeten kandidat za medsebojna delovanja z zdravili preko citokroma P450.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Nexviadyme pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih učinkov, kar zadeva toksične vplive na sposobnost razmnoževanja. Posredne učinke na plod pri miših so smatrali kot povezane z anafilaktičnim odzivom na avalglukozidazo alfa (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Ali je uporaba zdravila Nexviadyme med nosečnostjo varna ali ne, ni mogoče sklepati. Zdravilo Nexviadyme se sme med nosečnostjo uporabiti le, če možne koristi za mater odtehtajo možna tveganja, tudi tveganja za plod.

Dojenje

Podatkov o prisotnosti zdravila Nexviadyme v materinem mleku pri človeku ali o učinkih zdravila Nexviadyme na nastajanje mleka ali na dojenega dojenčka ni. Ali je uporaba zdravila Nexviadyme med obdobjem dojenja varna ali ne, ni mogoče sklepati. Zdravilo Nexviadyme se sme med obdobjem dojenja uporabiti le, če možne koristi za mater odtehtajo možna tveganja, tudi tveganja za dojenega otroka (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Kliničnih podatkov o učinkih zdravila Nexviadyme na plodnost pri človeku ni. Študije na miših niso pokazale poslabšanja plodnosti samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nexviadyme ima lahko majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker se kot IAR lahko pojavijo omotica, hipotenzija in somnolenca, to lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev na dan infundiranja (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Nexviadyme, so bili dihalna stiska in mrzlica pri 1,4 % bolnikov, po 0,7 % bolnikov pa je imelo glavobol, dispnejo, hipoksijo, edem jezika, navzeo, srbenje, urtikarijo, spremenjeno barvo kože, nelagodje v prsnem košu, pireksijo, zvišan ali znižan krvni tlak, zvišano telesno temperaturo, povečano srčno frekvenco in zmanjšano nasičenost s kisikom. O preobčutljivostnih reakcijah so poročali pri 60,6 % bolnikov, o anafilaksiji pri 2,8 % in o IAR pri 39,4 % bolnikov. V kliničnih študijah je zdravljenje trajno prenehalo 4,9 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Nexviadyme: po 2,8 % bolnikov je zdravljenje

prekinilo zaradi naslednjih neželenih učinkov, za katere je bilo ocenjeno, da so povezani z zdravilom Nexviadyme: dihalna stiska, nelagodje v prsnem košu, omotica, kašelj, navzea, zardevanje, očesna hiperemija, urtikarija in eritem.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ($> 5\%$), so bili srbenje (13,4 %), navzea (12%), glavobol (10,6 %), izpuščaj (10,6 %), urtikarija (8,5 %), mrzlica (7,7 %), utrujenost (7,7 %) in eritem (5,6 %).

Združena analiza varnosti iz 4 kliničnih študij (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO in LTS13769/NEO-EXT) je skupaj zajela 142 bolnikov (118 odraslih in 24 pediatričnih bolnikov (1 pediatrični bolnik, neposredno vključen v odprto podaljšanje študije 1) zdravljenih z zdravilom Nexviadyme. NUZ, o katerih so v združeni analizi kliničnih študij poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Nexviadyme, so prikazani v preglednici 2.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki prikazani po organskih sistemih in kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Zaradi majhne populacije bolnikov je neželen učinek, o katerem so poročali pri 2 bolnikih, razvrščen kot pogost. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 – Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Nexviadyme, v združeni analizi kliničnih študij (N = 142)

Organski sistem	Pogostnost	Prednostni izraz
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	Konjunktivitis
Imunske motnje	Zelo pogosti Pogosti	Preobčutljivost Anafilaksija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Občasni	Glavobol Omotica Tremor Somnolenca Pekoč občutek Parestezije
Očesne bolezni	Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Občasni	Očesna hiperemija Konjunktivalna hiperemija Srbenje oči Edem veke Močnejše solzenje
Srčne bolezni	Pogosti Občasni	Tahikardija Ventrikularne ekstrasistole
Žilne bolezni	Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti	Hipertenzija Zardevanje Hipotenzija Cianoza Vročinski oblivi Bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Občasni Občasni	Kašelj Dispneja Dihalna stiska Draženje žrela Orofaringealna bolečina Tahipneja Edem larinksa
Bolezni prebavil	Zelo pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Občasni Občasni Občasni	Navzea Driska Bruhanje Oteklost ustnic Oteklost jezika Bolečine v trebuhu Bolečina v gornjem delu trebuha Dispepsija Hipestezija v ustih Parestezije v ustih Disfagija
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti Zelo pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Občasni Občasni	Srbenje Izpuščaj Urtikarija Eritem Palmarni eritem Hiperhidroza Eritematozni izpuščaj Pruritični izpuščaj Kožni plaki Angioedem Sprememba barve kože

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti	Mišični spazmi Mialgija Bolečina v okončini Bolečina v ledvenem predelu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Občasni Občasni Občasni Občasni Občasni Občasni Občasni Občasni Občasni	Utrujenost Mrzlica Nelagodje v prsnem košu Bolečina Gripi podobna bolezen Bolečina na mestu infundiranja Pireksija Astenija Edem obraza Občutek mraza Občutek vročine Upočasnjeno Bolečina v obrazu Hipertermija Ekstravazacija na mestu infundiranja Bolečina v sklepu na mestu infundiranja Izpuščaj na mestu infundiranja Reakcija na mestu infundiranja Urtikarija na mestu infundiranja Lokaliziran edem Periferno otekanje
Preiskave	Pogosti Pogosti Pogosti Občasni Občasni Občasni Občasni	Zvišan krvni tlak Zmanjšana nasičenost s kisikom Zvišanje telesne temperature Povečana srčna frekvenca Nenormalni dihalni zvoki Zvišan komplementarni faktor Zvišana vrednost imunskega kompleksa

Preglednica 2 obsega z zdravljenjem povezane neželene učinke, ki se zdijo biološko verjetno povezani z avalglukozidazo alfa na podlagi povzetka glavnih značilnosti zdravila za alglukozidazo alfa.

V primerjalni študiji EFC14028/COMET so 100 bolnikov z LOPD (late-onset Pompe disease), starih od 16 do 78 let, ki še niso prejeli encimskega nadomestnega zdravljenja, zdraveli ali z 20 mg/kg zdravila Nexviadyme (n = 51) ali z 20 mg/kg alglukozidaze alfa (n = 49). Med 49-tedenskim dvojno slepim, s placebom nadzorovanim obdobjem so o resnih neželenih učinkih poročali pri 2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nexviadyme, in pri 6,1 % bolnikov, zdravljenih z alglukozidazo alfa. Skupno je zaradi neželenih učinkov zdravljenje trajno prenehalo 8,2 % bolnikov, ki so v študiji prejeli alglukozidazo alfa, v skupini z zdravilom Nexviadyme pa ni zdravljenja trajno prenehal noben bolnik. NUZ, o katerih so najpogosteje poročali (> 5 %) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Nexviadyme, so bili glavobol, navzea, srbenje, urtikarija in utrujenost.

95 bolnikov, ki so vstopili v odprto podaljšanje EFC14028/COMET, je vključevalo 51 bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Nexviadyme, in 44 bolnikov, ki so prešli z alglukozidaze alfa na zdravilo Nexviadyme.

Med odprtim podaljšanjem so o resnih neželenih učinkih poročali 3 (5,8 %) bolniki, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Nexviadyme med celotno študijo, in 3 (6,8 %) bolniki, ki so prešli na zdravilo Nexviadyme. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje (> 5 %) poročali bolniki, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Nexviadyme med celotno študijo, so bili navzea, mrzlica, eritem, srbenje in urtikarija. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje (> 5 %) poročali bolniki, ki so prešli na zdravilo Nexviadyme, so bili srbenje, izpuščaj, glavobol, navzea, mrzlica, utrujenost in urtikarija.

Dodatni pediatrični bolnik, neposredno vključen v odprto podaljšanje, ni poročal o nobenem neželenem učinku ali IAR.

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost (vključno z anafilaksijo)

V združeni analizi varnosti so se preobčutljivostne reakcije pojavile pri 86/142 (60,6 %) bolnikih, vključno s 7/142 (4,9 %) bolniki, ki so navajali hude preobčutljivostne reakcije, in 4/142 (2,8 %) bolniki, ki se jim je pojavila anafilaksija. Nekatere preobčutljivostne reakcije so bile posredovane z IgE. Med znaki in simptomi anafilaksije so bili edem jezika, hipotenzija, hipoksija, dihalna stiska, tiščanje v prsnem košu, generaliziran edem, generalizirano zardevanje, občutek vročine, kašelj, omotica, dizartrijska, občutek tiščanja v žrelu, disfagija, navzea, pordelost dlani, oteklost spodnje ustnice, zmanjšanje dihalnih zvokov, pordelost stopal, otekel jezik, srbeče dlani in stopala ter zmanjšana nasičenost s kisikom. Med simptomi hudih preobčutljivostnih reakcij so bili edem jezika, respiracijska odpoved, dihalna stiska, generaliziran edem, eritem, urtikarija in izpuščaj.

Z infundiranjem povezane reakcije (IAR)

V združeni analizi varnosti so o IAR poročali pri približno 56/142 (39,4 %) bolnikov, ki so bili v kliničnih študijah zdravljeni z avalglukozidazo alfa. O hudih IAR so poročali pri 6/142 (4,2 %) bolnikih in so obsegale dihalno stisko, hipoksijo, nelagodje v prsnem košu, generaliziran edem, edem jezika, disfagijo, navzeo, eritem, urtikarijo in zvišan ali znižan krvni tlak. IAR, zabeležene pri več kot 1 bolniku, so obsegale dihalno stisko, nelagodje v prsnem košu, dispnejo, kašelj, znižano saturacijo kisika, draženje žrela, dispepsijo, navzeo, bruhanje, drisko, otekanje ustnic, otekanje jezika, eritem, palmarni eritem, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, srbenje, urtikarijo, hiperhidrozo, kožne plake, očesno hiperemijo, edem vek, obrazni edem, zvišan ali znižan krvni tlak, tahikardijo, glavobol, omotico, tremor, pekoč občutek, bolečino (vključno z bolečino v okončinah, bolečino v gornjem delu trebuha, orofaringealno bolečino, in bolečino v ledvenem predelu), somnolenco, upočasnjenost, utrujenost, pireksijo, gripi podobno bolezen, mrzlico, zardevanje, občutek vročine ali mraza, cijanozo in bledico. Večina IAR so ocenili kot blage do zmerne.

V primerjalni študiji EFC14028/COMET je vsaj 1 IAR navedlo manj bolnikov z LOPD v skupini z avalglukozidazo alfa (13/51 [25,5 %]) kot v skupini z alglukozidazo alfa (16/49 [32,7 %]). Pri bolnikih v skupini z avalglukozidazo alfa niso poročali o hudih IAR, so pa o njih poročali pri 2 bolnikih v skupini z alglukozidazo alfa (omotica, motnja vida, hipotenzija, dispneja, hladen znoj in mrzlica). Med zdravljenjem nastali neželeni učinki, o katerih so najpogostejše (> 2 bolnika) poročali v skupini z avalglukozidazo alfa, sta bila srbenje (7,8 %) in urtikarija (5,9 %), v skupini z alglukozidazo alfa pa navzea (8,2 %), srbenje (8,2 %) in zardevanje (6,1 %). Večina IAR, o katerih so poročali pri 7 (13,7%) bolnikih, je bila blagih v skupini z avalglukozidazo alfa in 10 (20,4 %) bolnikih v skupini z alglukozidazo alfa.

Med odprtim podaljšanjem je o IAR poročalo 12 (23,5 %) bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Nexviadyme med celotno študijo; IAR, o katerih je poročal več kot 1 bolnik, so bile navzea, mrzlica, eritem, srbenje, pireksija, urtikarija, izpuščaj in očesna hiperemija. O IAR je poročalo 22 (50 %) bolnikov, ki so prešli na zdravilo Nexviadyme; IAR, o katerih je poročal več kot 1 bolnik, so bile srbenje, glavobol, izpuščaj, navzea, mrzlica, utrujenost, urtikarija, dihalna stiska, občutek mraza, nelagodje v prsnem košu, eritem, eritematozen izpuščaj, srbeč izpuščaj, kožni plaki, pekoč občutek, otekanje ustnic in otekel jezik. Število IAR v obeh skupinah se je sčasoma zmanjšalo.

Imunogenost

Pojavnost odziva ADA na avalglukozidazo alfa med bolniki s Pompejevo boleznijo, zdravljenih z zdravilom Nexviadyme, je prikazana v preglednici 3. Mediani čas do serokonverzije je bil 8,3 tedna.

Pri predhodno še nezdravljenih odraslih bolnikih so IAR opazali tako pri ADA-pozitivnih kot pri ADA-negativnih bolnikih. Z višjimi titri ADA IgG so opazali porast pojavnosti IAR in preobčutljivosti. Pri še nezdravljenih bolnikih so opazali trend k večji pojavnosti IAR pri višjih titrih ADA. O največji pojavnosti IAR (69,2 %) so poročali v območju visokih titrov ADA ≥ 12.800 , pri

bolnikih s srednjim titrom ADA (od 1.600 do 6.400) je bila pojavnost 33,3 %, pri bolnikih z nizkim titrom ADA (od 100 do 800) 14,3 % in pri bolnikih brez ADA 33,3 %. Med odraslimi bolniki, ki so že prejeli encimsko nadomestno zdravljenje (ERT - enzyme replacement therapy), je bilo IAR in preobčutljivosti več med bolniki, ki so se jim pojavila med zdravljenjem nastala ADA, kot med bolniki, ki so bili ADA-negativni. Anafilaksija se je pojavila pri 1 bolniku, ki še ni bil zdravljen, in pri 2 bolnikih, ki sta bila že zdravljeni. Pojavljanje IAR je bilo pri ADA-pozitivnih in ADA-negativnih pediatričnih bolnikih podobno. Anafilaksija se je pojavila pri 1 pediatričnem bolniku, ki je bil že zdravljen (glejte poglavje 4.4).

V klinični študiji EFC14028/COMET so se pri 81 od 96 (84,4 %) bolnikov pojavila ADA, ki so bila posledica zdravljenja. Večina bolnikov je razvila titre ADA v nizkem do srednjem območju, pri 7 bolnikih pa so poročali o trajno visokih titrih protiteles (HSAT – high sustained antibody titers) proti zdravilu Nexviadyme. Ocena navzkrižne reaktivnosti ADA v 49. tednu je pokazala, da bolniki tvorijo protitelesa, ki so navzkrižno reaktivna na alglukozidazo alfa in zdravilo Nexviadyme, kar so odkrili pri 3 (5,9 %) bolnikih. Pri bolnikih z visokimi titri so opazili različen vpliv na farmakokinetiko, farmakodinamiko in na merila učinkovitosti, vendar pri večini bolnikov ni bilo klinično pomembnega vpliva ADA na učinkovitost (glejte poglavje 5.2).

Preglednica 3 – Pojavnost med zdravljenjem nastalih ADA v populacijah bolnikov z LOPD in IOPD

	Nexviadyme			
	Še nezdravljeni bolniki ADA proti avalglukozidazi alfa ^a	Že zdravljeni bolniki ^b ADA proti avalglukozidazi alfa		
		Odrasli	Pediatrični bolniki	Pediatrični bolniki
		20 mg/kg vsak drugi teden	20 mg/kg vsak drugi teden	40 mg/kg vsak drugi teden
	(N=62) N (%)	(N=58) N (%)	(N=6) N (%)	(N=16) N (%)
ADA izhodiščno	2 (3,3)	43 (74,1)	1 (16,7)	2 (12,5)
Med zdravljenjem nastala ADA	59 (95,2)	36 (62,1)	1 (16,6)	9 (56,3)
Nevtralizacijsko protitelo				
Oba tipa nevtralizacijskih protiteles	14 (22,6)	5 (8,6)	0	0
Samo zavrtje encimske aktivnosti	5 (8,1)	6 (10,3)	0	0
Samo zavrtje privzema encima	12 (19,4)	15 (25,9)	0	2 (12,5%)

^a Vključuje dva pediatričnega bolnika.

^b Prehodno že zdravljeni bolniki so prejeli alglukozidazo alfa pred ali med klinično študijo, in sicer odrasli bolniki od 0,9 do 9,9 leta in pediatrični bolniki od 0,6 do 11,8 leta.

^c Ni določeno.

Pediatrična populacija

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri pediatrični populaciji (19 pediatričnih bolnikov z IOPD, starih od 1 do 12 let, (povprečna starost 6,8 leta) in dva pediatrična bolnika z LOPD (stara 9 in 16 let)), so bili podobni tistim pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).*

4.9 Preveliko odmerjanje

Prekomerna hitrost infundiranja zdravila Nexviadyme lahko povzroči vročinski obliv. V eni klinični študiji so pediatrični bolniki prejeli odmerke do 40 mg/kg telesne mase enkrat na 2 tedna in po večjih odmerkih niso ugotovili nobenih posebnih znakov in simptomov. Za obvladovanje neželenih učinkov glejte poglavji 4.4 in 4.8.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni prebavil in presnove - encimi, oznaka ATC: A16AB22.

Mehanizem delovanja

Avalglukozidaza alfa je rekombinantna humana kislina α -glukozidaza (rhGAA), ki je eksogen vir GAA. Avalglukozidaza alfa je modifikacija alglukozidaze alfa, v kateri je približno 7 heksamanoznih struktur, od katerih vsaka vsebuje 2 terminalni manoza-6-fosfatni (bis-M6P) skupini, konjugiranih z oksidiranimi deli sialične kisline na alglukozidazi alfa. Avalglukozidaza alfa ima 15-krat več manoza-6-fosfatnih (M6P) skupin kot alglukozidaza alfa. Vezava na receptorje M6P na celični površini poteka prek karbohidratnih skupin na molekuli GAA. Ta se nato internalizira in prenese v lizosome, kjer je podvržena proteolitičnemu razcepu in to poveča encimsko aktivnost za razgradnjo glikogena.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije pri bolnikih z LOPD

Študija 1, EFC14028/COMET, je bila multinacionalna, multicentrična, randomizirana dvojno slepa študija, ki je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Nexviadyme in alglukozidaze alfa pri 100 predhodno še nezdravljenih bolnikih z LOPD, ob uvedbi zdravljenja starih od 16 do 78 let. Bolnike so glede na izhodiščno forsirano vitalno kapaciteto (FVC), spol, starost in državo v razmerju 1:1 randomizirali ali na prejemanje 20 mg/kg zdravila Nexviadyme ali alglukozidaze enkrat na dva tedna za obdobje 12 mesecev (49 tednov).

Študija 1 je vključevala odprto podaljšanje obdobja zdravljenja, v katerem so vsi bolniki iz skupine z alglukozidazo alfa prešli na zdravilo Nexviadyme in so nadaljevali zdravljenje vsaj do 145. tedna. Skupno je v odprto podaljšanje vstopilo 95 bolnikov (51 iz skupine z zdravilom Nexviadyme in 44 iz skupine z alglukozidazo alfa). En dodaten pediatrični bolnik je bil vključen neposredno v podaljšano obdobje zdravljenja z zdravilom Nexviadyme.

Primarni opazovani dogodek študije 1 je bila sprememba % predvidene FVC v stoje od izhodišča do 12. meseca (49. tedna). 49. teden je bila povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (LS - least squares) (SE) % predvidene FVC pri prejemnikih zdravila Nexviadyme 2,89 % (0,88) in pri prejemnikih alglukozidaze alfa 0,46 % (0,93). Klinično pomembna povprečna razlika (LS) v % predvidene FVC med zdravilom Nexviadyme in alglukozidazo alfa 2,43 % (95 % IZ: -0,13, 4,99) je presegla vnaprej opredeljeno mejo neinferiornosti -1,1, tako da je bila statistična neinferiornost potrjena ($p = 0,0074$). Superiornost v študiji ni bila potrjena s statistično značilnostjo ($p = 0,0626$) in testiranje sekundarnih opazovanih dogodkov so izvedli brez prilagoditve za večkratna testiranja.

Rezultati za primarni opazovani dogodek so podrobno prikazani v preglednici 4.

Pri bolnikih, ki so prešli z alglukozidaze alfa na zdravljenje z zdravilom Nexviadyme po 49. tednu, je bila povprečna sprememba % predvidene FVC od 49. do 145. tedna po metodi najmanjših kvadratov 0,81 (1,08) (95 % IZ: -1,32, 2,95). Stabilizacija % predvidene FVC se je v skupini z alglukozidazo alfa po prehodu na zdravilo Nexviadyme ohranila in vrednosti so bile 145. teden podobne kot v skupini z zdravilom Nexviadyme. Bolnikom, ki so nadaljevali v skupini z zdravilom Nexviadyme, se je ohranilo izboljšanje % predvidene FVC v primerjavi z izhodiščem.

Preglednica 4 – Povprečna LS sprememba % predvidene FVC v stoje od izhodišča do 49. tedna

		Zdravilo Nexviadyme (n = 51)	Alglukozidaza alfa (n = 49)
% predvidene forsirane vitalne kapacitete v stoje			
Izhodiščno pred zdravljenjem	Povprečje (SD)	62,55 (14,39)	61,56 (12,40)
13. teden	Povprečna LS sprememba (SE) od izhodišča	3,05 (0,78)	0,65 (0,81)
25. teden	Povprečna LS sprememba (SE) od izhodišča	3,21 (0,80)	0,57 (0,84)
37. teden	Povprečna LS sprememba (SE) od izhodišča	2,21 (1,00)	0,55 (1,05)
49. teden	Povprečje (SD)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Ocenjena sprememba od izhodišča do 49. tedna (MMRM)	Povprečna LS sprememba (SE) od izhodišča	2,89 ^a (0,88)	0,46 ^a (0,93)
Ocenjena razlika med skupinama v spremembi od izhodišča do 49. tedna (MMRM)	Povprečje LS (95 % IZ)	2,43 ^a (-0,13; 4,99)	
	Vrednost p ^b	0,0074	
	Vrednost p ^c	0,0626	

MMRM: mešani model s ponavljajočimi se meritvami (mixed model repeated measure), SD: standardni odklon (standard deviation), SE: standardna napaka (standard error).

^a V osnovi model MMRM vključuje izhodiščni % predvidene FVC kot zvezna spremenljivka, spol, starost (v letih, izhodiščno), terapevtsko skupino, obisk, interakcijski člen med terapevtsko skupino in obiskom kot fiksne učinke.

^b Meja neinferiornosti -1,1 %.

^c Superiornost ni dosežena.

Ključni sekundarni opazovani dogodek študije 1 je bila sprememba celotne prehojene razdalje v 6 minutah (6-minutni test hoje, 6MWT – 6-Minute Walk Test) od izhodišča do 12. meseca (49. tedna).

V 49. tednu je bila povprečna sprememba (LS) (SE) 6MWT od izhodišča pri prejemnikih zdravila Nexviadyme 32,21 m (9,93) in pri prejemnikih alglukozidaze alfa 2,19 m (10,40). Povprečna razlika (LS) 30,01 m (95 % IZ: 1,33, 58,69) je pokazala številsko izboljšanje z zdravilom Nexviadyme v primerjavi z alglukozidazo alfa. Rezultati 6MWT so podrobno prikazani v preglednici 5. Dodatni sekundarni opazovani dogodki v študiji so bili maksimalni inspiratorni tlak (MIP – maximum inspiratory pressure), maksimalni ekspiratorni tlak (MEP – maximum expiratory pressure), skupna ocena ročne dinamometrije (HHD – hand-held dynamometry), skupna ocena hitrega testa motorične funkcije (QMFT – quick motor function test) in SF-12 (z zdravjem povezana anketa o kakovosti življenja, ocena telesne in duševne komponente). Rezultati za te opazovane dogodke so podrobno prikazani v preglednici 5.

Pri bolnikih, ki so prešli z alglukozidaze alfa na zdravljenje z zdravilom Nexviadyme po 49. tednu, je bila povprečna sprememba pri 6-minutnem testu hoje (6MWT; prehojena razdalja v metrih) od 49. do 145. tedna po metodi najmanjših kvadratov -2,3 m (10,6), 95 % IZ: -23,2; 18,7. 145. teden so po prehodu z alglukozidaze alfa na zdravilo Nexviadyme opazali stabilizacijo 6MWT. Udeležencem v skupini z zdravilom Nexviadyme se je ohranilo izboljšanje v primerjavi z izhodiščem.

Pri še nezdravljenih bolnikih z LOPD, starih od 16 do 78 let, ki so zdravljenje z zdravilom Nexviadyme začeli z 20 mg/kg vsak drugi teden, je bili povprečni odstotek (SD) spremembe heksozatetrasaharidov v urinu od izhodišča do 49. tedna -53,90 % (24,03) in se je 145. teden ohranil na -53,35 % (72,73) pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Nexviadyme. Pri bolnikih, ki so zdravljenje z alglukozidazo alfa začeli z 20 mg/kg vsak drugi teden, je bil povprečni odstotek (SD) spremembe heksozatetrasaharidov v urinu od izhodišča do 49. tedna -10,8 % (32,33) in se je dodatno zmanjšal na -48,04 % (41,97) 145. teden po prehodu z alglukozidaze alfa na zdravilo Nexviadyme.

Preglednica 5 – Povprečna sprememba (LS) od izhodišča do 49. tedna za dodatne sekundarne opazovane dogodke

Opazovani dogodek	Zdravilo Nexviadyme	Alglukozidaza alfa	Povprečna razlika LS
	Povprečna sprememba LS (SE)	Povprečna sprememba LS (SE)	(95 % IZ)
6-minutni test hoje (6MWT), razdalja (metri) ^{a,b}	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33; 58,69)
Maksimalni inspiratorni tlak (MIP) (% predvidenega) ^c	8,71 (2,09)	4,33 (2,19)	4,38 (-1,64; 10,39)
Maksimalni ekspiratorni tlak (% predvidenega) ^c	10,97 (2,84)	8,35 (2,97)	2,61 (-5,61; 10,83)
Skupna ocena ročne dinamometrije (HHD)	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56; 240,5)
Skupna ocena testa hitre motorične funkcije (QMFT)	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22; 3,95)
Z zdravjem povezana anketa o kakovosti življenja (SF-12)	PCS ^d : 2,37 (0,99)	1,60 (1,07)	0,77 (-2,13; 3,67)
	Ocena MCS ^e : 2,88 (1,22)	0,76 (1,32)	2,12 (-1,46; 5,69)

^a Model MMRM za razdaljo na 6MWT vključuje izhodiščni predvideni % FVC in izhodiščno 6MWT (razdalja, prehojena v metrih), starost (v letih, izhodiščno), spol, terapevtsko skupino, obisk in interakcijo zdravljenja in obiska kot fiksne učinke.

^b Povprečna sprememba (LS) (SE) od izhodišča je bila v skupini z avalglukozidazo alfa po 13 tednih 18,02 (8,79), po 25 tednih 27,26 (9,98) in po 37 tednih 28,43 (9,06) in v skupini z alglukozidazo alfa po 13 tednih 15,11 (9,16), po 25 tednih 9,58 (10,41) in po 37 tednih 15,49 (9,48).

^c Post hoc analiza senzitivnosti z izključenimi 4 bolnikih (po 2 v vsaki terapevtski skupini), ki so imeli izhodiščno suprafiziološke vrednosti MIP in MEP.

^d Povzetek telesne komponente (PCS – Physical Component Summary).

^e Povzetek duševne komponente (MCS – Mental Component Summary).

V neslepi, nekontrolirani študiji pri bolnikih z LOPD so za % predvidene FVC in 6MWT ugotovili ohranitev učinka med dolgoročnim zdravljenjem z avalglukozidazo alfa 20 mg/kg vsak drugi teden do 6 let.

Klinična študija pri bolnikih z IOPD

Študija 2, ACT14132/mini-COMET, je bila večstopenjska, neslepljena (odprta), multicentrična, multinacionalna študija 2. faze s kohorto s ponavljajočimi, naraščajočimi odmerki zdravila Nexviadyme pri pediatričnih bolnikih z IOPD (starih od 1 do 12 let), pri katerih se je med zdravljenjem z alglukozidazo alfa pojavil ali klinični upad ali so imeli suboptimalen klinični odziv. Študija je zajela skupno 22 bolnikov. V 1. kohorti je bilo 6 bolnikov, ki se jim je pojavil klinični upad in so prejeli 20 mg/kg vsak drugi teden 25 tednov. V 2. kohorti je bilo 5 bolnikov, ki se jim je pojavil klinični upad in so prejeli 40 mg/kg vsak drugi teden 25 tednov. V 3. kohorti pa je bilo 11 bolnikov, ki so imeli suboptimalen odziv in so prejeli ali zdravilo Nexviadyme 40 mg/kg vsak drugi teden 25 tednov (5 bolnikov) ali alglukozidazo alfa v njihovem stabilnem odmerku pred študijo (v razponu od 20 mg/kg vsak drugi teden do 40 mg/kg na teden) 25 tednov (6 bolnikov).

Primarni cilj študije 2 je bila ocena varnosti in prenašanja uporabe zdravila Nexviadyme. Sekundarni cilj je bilo ugotavljanje učinkovitosti zdravila Nexviadyme. Pri bolnikih, ki se jim je predhodno z alglukozidazo alfa pojavil upad ali z njo niso bili ustrezno urejeni, so podatki pokazali stabilizacijo ali izboljšanje izidov pri merilih učinkovitosti, in sicer merilo razvrstitve grobe motorične funkcije 88 (GMFM-88 – gross motor function classification measure-88), hitri test motorične funkcije (QMFT), vprašalnik za oceno invalidnosti pediatričnih bolnikov s Pompejevo boleznijo (Pompe-PEDI), vrednost Z mase levega prekata in meritev položaja vek. Terapevtski učinek je bil z odmerkom 40 mg/kg vsak drugi teden izrazitejši kot z odmerkom 20 mg/kg vsak drugi teden. Pri dveh od šestih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Nexviadyme v odmerku 20 mg/kg vsak drugi teden (1. kohorta), se je pojavil nadaljnji klinični upad in so jima odmerek povečali z 20 na 40 mg/kg vsak drugi teden v 55. oziroma 61. tednu. Vsi bolniki, ki so prejeli odmerek 40 mg/kg vsak drugi teden, so ta odmerek ohranili med celotnim trajanjem študije brez nadaljnjega kliničnega upada.

Pediatrični bolniki z IOPD (stari < 18 let), zdravljeni z zdravilom Nexviadyme v odmerku 40 mg/kg vsak drugi teden, ki se jim je med zdravljenjem z alglukozidazo alfa pojavil klinični upad (2. kohorta) ali so imeli suboptimalen klinični odziv (3. kohorta), so imeli po 6 mesecih povprečni odstotek (SD) spremembe heksozatetrasaharidov v urinu v primerjavi z izhodiščem -40,97 % (16,72) v 2. kohorti in -37,48 % (17,16) v 3. kohorti. Pri pediatričnih bolnikih, ki se jim je predhodno pojavil upad in so bili zdravljeni z zdravilom Nexviadyme v odmerku 20 mg/kg vsak drugi teden, je bil povprečni odstotek (SD) spremembe 0,34 % (42,09).

Dolgoročne učinke zdravljenja z zdravilom Nexviadyme so pri 10 bolnikih ocenili v 49. tednu, pri 8 bolnikih v 73. tednu in pri 3 bolnikih v 97. tednu. Pri bolnikih z IOPD, ki se jim je z alglukozidazo alfa predhodno pojavil upad, se je učinkovitost na specifične parametre upada, vključno z motorično funkcijo, maso levega srčnega prekata in meritvijo položaja vek, ohranila do 2 leti.

Pediatrična populacija

Devetnajst pediatričnih bolnikov z IOPD, starih od 1 do 12 let in predhodno zdravljenih z alglukozidazo alfa, je prejelo zdravilo Nexviadyme (glejte poglavje 4.2 in 4.8); prav tako sta zdravilo Nexviadyme prejela dva pediatrična bolnika z LOPD, stara 9 in 16 let.

Evropska agencija za zdravila je odložila obveznost po predložitvi rezultatov študij z zdravilom Nexviadyme za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje Pompejeve bolezni (za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2).

Register Pompejeve bolezni

Zdravnike ali zdravstvene delavce pozivamo, naj bolnike z diagnozo Pompejeve bolezni registrirajo na spletni strani www.registrynxt.com. Zbiranje podatkov o bolnikih v tem registru bo anonimno. Cilja "registra Pompejeve bolezni" sta izboljšanje razumevanje te bolezni in spremljanje bolnikov in njihovega odziva na encimsko nadomestno zdravljenje skozi čas; končni namen je izboljšanje kliničnih izidov pri teh bolnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Bolniki s Pompejevo boleznijo s poznim začetkom (LOPD – late-onset Pompe disease)

Farmakokinetiko avalglukozidaze alfa so ocenili v populacijski analizi 75 bolnikov z LOPD, starih od 16 do 78 let, ki so prejeli od 5 do 20 mg/kg avalglukozidaze alfa vsak drugi teden.

Bolniki s Pompejevo boleznijo z začetkom v obdobju dojenčka (IOPD – infantile-onset Pompe disease)

Farmakokinetiko avalglukozidaze alfa so raziskali pri 16 bolnikih, starih od 1 do 12 let, zdravljenih z avalglukozidazo alfa, in sicer pri 6 bolnikih z odmerkom 20 mg/kg in 10 bolnikih z odmerkom 40 mg/kg vsak drugi teden. Vsi bolniki so predhodno že prejeli zdravljenje.

Absorpcija

Pri bolnikih z LOPD sta bili po 4-urni intravenski infuziji 20 mg/kg vsak drugi teden povprečna C_{max} 273 µg/ml (24 %) in povprečna AUC_{2W} 1220 µg·h/ml (29 %).

Pri bolnikih z IOPD je povprečna C_{max} po 4-urni intravenski infuziji 20 mg/kg vsak drugi teden segala od 175 do 189 µg/ml in po 7-urni intravenski infuziji 40 mg/kg vsak drugi teden od 205 do 403 µg/ml. Povprečna vrednost AUC_{2W} je segala od 805 do 923 µg·hr/ml pri odmerku 20 mg/kg in od 1720 do 2630 µg·h/ml pri odmerku 40 mg/kg.

Porazdelitev

Pri bolnikih z LOPD je bil tipični s populacijskim farmakokinetičnim modelom predvideni volumen porazdelitve avalglukozidaze alfa v centralnem razdelku 3,4 l.

Pri bolnikih z IOPD, zdravljenih z avalglukozidazo alfa v odmerkih 20 mg/kg in 40 mg/kg vsak drugi teden je bil povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja od 3,5 do 5,4 l.

Izločanje

Pri bolnikih z LOPD je bil tipični s populacijskim farmakokinetičnim modelom predvideni linearni očistek 0,87 l/uro. Po 20 mg/kg vsak drugi teden je bil povprečni eliminacijski razpolovni čas iz plazme 1,55 ure.

Pri bolnikih z IOPD, zdravljenih z avalglukozidazo alfa v odmerkih 20 mg/kg in 40 mg/kg vsak drugi teden, je bil povprečni plazemski očistek od 0,53 do 0,70 l/uro in eliminacijski razpolovni čas iz plazme od 0,60 do 1,19 ure.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost avalglukozidazi alfa se je povečevala sorazmerno odmerku v razponu od 5 do 20 mg/kg pri bolnikih z LOPD ter od 20 do 40 mg/kg pri bolnikih z IOPD. Po uporabi vsak drugi teden niso opazili kopičenja.

Imunogenost

V študiji 1, EFC14028/COMET, so se med zdravljenjem nastala ADA pojavila pri 95,2 % (59 od 62) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Nexviadyme. Glede na variabilnost odziva ADA pri bolnikih v 49. tednu ni bilo opaziti jasnega trenda najvišjih titrov ADA in njihovega vpliva na farmakokinetiko.

Posebne populacije

Populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih z LOPD so pokazale, da telesna masa, starost in spol nimajo pomembnega vpliva na farmakokinetiko avalglukozidaze alfa.

Okvara jeter

Farmakokinetika avalglukozidaze alfa pri bolnikih z okvaro jeter ni raziskana.

Okvara ledvic

Formalnih študij vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko avalglukozidaze alfa niso izvedli. Populacijska farmakokinetična analiza podatkov 75 bolnikov z LOPD, ki so prejeli odmerke 20 mg/kg, vključno s 6 bolniki z blago okvaro ledvic (izhodiščna hitrost glomerularne filtracije: od 60 do 89 ml/min), ni pokazala pomembnega učinka okvare ledvic na izpostavljenost avalglukozidazi alfa.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so vključevali opazovane dogodke varnostne farmakologije, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Avalglukozidaza alfa v kombinirani študiji plodnosti mišjih samcev in samic ni povzročila neželenih učinkov v odmerkih do 50 mg/kg intravensko vsak drugi dan (to je 9,4-kratnik AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku med uporabo priporočenega odmerka 20 mg/kg na dva tedna za bolnike z LOPD) (glejte poglavje 4.6).

V študiji embrio-fetalne toksičnosti pri miših je uporaba avalglukozidaze alfa v največjem odmerku 50 mg/kg/dan (to je 17-kratnik AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku med uporabo priporočenega odmerka 20 mg/kg na dva tedna za bolnike z LOPD) povečala postimplantacijske izgube in povprečno število poznih resorpcij. Učinkov niso opazili med uporabo 20 mg/kg/dan (4,8-kratnik AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku med uporabo priporočenega odmerka 20 mg/kg na dva tedna za bolnike z LOPD). Avalglukozidaza alfa pri miših ne prehaja skozi placento; to kaže, da so bili embrio-fetalni učinki pri 50 mg/kg/dan povezani s toksičnostjo za samice-matere zaradi imunološkega odziva. Malformacij ali razvojnih sprememb niso opazili.

V študiji embrio-fetalne toksičnosti pri kuncih, ki so prejeli avalglukozidazo alfa v odmerkih do 100 mg/kg/dan intravensko (to je 91-kratnik AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku med uporabo priporočenega odmerka 20 mg/kg na dva tedna za bolnike z LOPD), niso opazili neželenih učinkov.

V študiji pre- in postnatalne razvojne toksičnosti pri miših po uporabi avalglukozidaze alfa enkrat vsak drugi dan ni bilo neželenih učinkov. NOAEL za razmnoževanje pri samicah-materah in za viabilnost in rast mladičev je bila 50 mg/kg vsak drugi dan intravensko.

Mlade miši so avalglukozidazo alfa na splošno dobro prenašale po uporabi 9 tednov v odmerkih do 100 mg/kg vsak drugi teden intravensko (to je ~2- do 5-kratnik AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku med uporabo priporočenega odmerka 40 mg/kg na dva tedna za bolnike z LOPD). Vendar največji odmerek, testiran pri mladih živalih, ni dovolj velik, da bi lahko na podlagi meje izpostavljenosti ovrgli možno tveganje za bolnike z LOPD ob odmerku 40 mg/kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Histidin

Histidinijev klorid monohidrat

Glicin

Manitol

Polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti se zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial: 4 leta

Rekonstituirano zdravilo

Po rekonstituciji so kemična, fizikalna in mikrobiološka stabilnost med uporabo dokazane za 24 ur pri temperaturi od 2°C do 8°C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno zdravilo uporabiti takoj.

Če zdravilo ni takoj uporabljeno za razredčenje, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred razredčenjem odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme preseči 24 ur pri temperaturi od 2°C do 8°C.

Razredčeno zdravilo

Po razredčenju so kemična, fizikalna in mikrobiološka stabilnost med uporabo dokazane v razponu od 0,5 mg/ml do 4 mg/l za 24 ur na temperaturi od 2°C do 8°C in potem 9 ur na sobni temperaturi (do 25°C), da je omogočeno infundiranje. Uporabiti je treba aseptičen postopek.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme preseči 24 ur na temperaturi od 2°C do 8°C in potem 9 ur na sobni temperaturi (do 25°C), da je omogočeno infundiranje.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C - 8°C).

Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji in razredčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

100 mg praška za koncentrat za raztopino za infundiranje v viali (steklo tipa I) z zamaškom (elastomerna guma), zaporo (aluminij) in snemno zaporko.

Eno pakiranje vsebuje 1, 5, 10 ali 25 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Viale so samo za enkratno uporabo.

Rekonstitucija

Postopek rekonstitucije mora biti opravljen aseptično.

1. Število vial, ki jih je treba rekonstituirati, je treba določiti glede na bolnikovo telesno maso in priporočeni odmerek 20 mg/kg ali 40 mg/kg.
$$\text{Bolnikova telesna masa (kg)} \times \text{odmerek (mg/kg)} = \text{bolnikov odmerek (v mg)}$$

Bolnikov odmerek (v mg), deljen s 100 mg/vialo = število vial, ki jih morate rekonstituirati. Če izračunano število vial ni celo število, ga je treba zaokrožiti na naslednje celo število.
Primer: bolnikova telesna masa (16 kg) $\times$ odmerek (20 mg/kg) = bolnikov odmerek (320 mg).
320 mg deljeno s 100 mg/vialo = 3,2 vial: rekonstituirati je torej treba 4 vial.
Primer: bolnikova telesna masa (16 kg) $\times$ odmerek (40 mg/kg) = bolnikov odmerek (640 mg).
640 mg deljeno s 100 mg/vialo = 6,4 vial: rekonstituirati je torej treba 7 vial.

- Število vial, potrebnih za infundiranje, vzemite iz hladilnika in jih pustite stati približno 30 minut, da dosežejo sobno temperaturo.
- Vsako vialo rekonstituirajte tako, da vanjo počasi injicirate 10,0 ml vode za injekcije. Ena viala da 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Izogibajte se močnemu vbrizganju vode na prašek; prav tako se izogibajte penjenju. To naredite tako, da vodo počasi (po kapljicah) dodajate po notranji strani viala, ne neposredno na liofiliziran prašek. Vsako vialo je treba nagniti in nežno zavrteti, da se liofilizirani prašek raztopi. Ne sme se je obračati na glavo, sukati ali stresati.
- Rekonstituirane viala takoj preglejte in preverite, da ne vsebujejo trdnih delcev in niso spremenjene barve. Če so med takojšnjim pregledom opazni delci ali je raztopina spremenjene barve, rekonstituiranega zdravila ne smete uporabiti. Pustiti je treba, da se raztopina raztopi.

Razredčenje

- Rekonstituirano raztopino je treba razredčiti s 5 mg/ml (5 %) raztopino glukoze v vodi do končne koncentracije od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Za priporočeno celotno količino infuzije glede na bolnikovo telesno maso glejte preglednico 6.
- Količino rekonstituirane raztopine (izračunano glede na bolnikovo telesno maso) počasi izvlecite iz vsake viala.
- Rekonstituirano raztopino počasi in neposredno dodajte v 5 % raztopino glukoze. Izogibate se morate penjenju ali stresanju infuzijske vrečke. Izogniti se je treba uvajanju zraka v infuzijsko vrečko.
- Da boste raztopino v infuzijski vrečki premešali, infuzijsko vrečko previdno obračajte ali stiskajte. Ne smete je stresati.
- Da bi preprečili dajanje nenamerno vnesenih delcev med pripravo intravenskega odmerka, je za dajanje zdravila Nexviadyme priporočljivo uporabljati intralinijski 0,2 µm filter, ki malo veže beljakovine. Po končanem infundiranju intravensko linijo splaknite s 5 % glukozo v vodi.
- Zdravila Nexviadyme se ne sme infundirati po isti intravenski liniji z drugimi zdravili.

Preglednica 6 - Predvidene količine intravenske infuzije za dajanje zdravila Nexviadyme glede na bolnikovo telesno maso ob odmerkih 20 mg/kg in 40 mg/kg

Razpon telesne mase bolnika (kg)	Celotna količina za infundiranje za 20 mg/kg (ml)	Celotna količina za infundiranje za 40 mg/kg (ml)
1,25 do 5	50	50
5,1 do 10	50	100
10,1 do 20	100	200
20,1 do 30	150	300
30,1 do 35	200	400
35,1 do 50	250	500
50,1 do 60	300	600
60,1 do 100	500	1000
100,1 do 120	600	1200
120,1 do 140	700	1400
140,1 do 160	800	1600
160,1 do 180	900	1800
180,1 do 200	1000	2000

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1579/001

EU/1/21/1579/002

EU/1/21/1579/003

EU/1/21/1579/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24 junij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Genzyme Flanders,
Cipalstraat 8,
2440 Geel, Belgija

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Nexviadyme na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki

programa. Izobraževalni program je namenjen povečanju ozaveščenosti o načinih imunskega spremljanja in za podporo pravilnemu in varnemu dajanju zdravila v domačem okolju.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Nexviadyme na trgu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali, izdajali oziroma aplicirali zdravilo Nexviadyme, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv, ki ga bodo razdeljevali strokovni organi:

- Vodnik za zdravstvene delavce o načinih imunskega spremljanja in
- Vodnik za zdravstvene delavce glede infundiranja doma

Vodnik za zdravstvene delavce o načinih imunskega spremljanja naj vsebuje naslednje ključne elemente:

- Priporočila za testiranje:
 - Močno se spodbuja odvzem izhodiščnega vzorca seruma pred prvo infuzijo.
 - Redno je treba spremljati titre protiteles imunoglobulina G (IgG). Če se bolniki ne odzovejo na zdravljenje, je treba razmisliti o testiranju za prisotnost protiteles IgG proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies).
 - Če se pri zdravljenih bolnikih klinična korist zmanjša kljub nadaljnjemu zdravljenju z zdravilom Nexviadyme, se pri teh bolnikih lahko izvede testiranje za inhibicijska protitelesa.
 - Pri bolnikih, ki imajo tveganje za alergijsko reakcijo ali so v preteklosti imeli anafilaktično reakcijo na zdravilo Myozyme (α-glukozidazo alfa), je treba razmisliti o imunološkem testiranju (glede na neželene učinke), vključno s testiranjem imunoglobulinskih ADA IgG in IgE.
 - O imunološkem testiranju (glede na neželene učinke) je treba razmisliti tudi pri bolnikih, ki se jim pojavijo zmerne ali hude oziroma ponavljajoče se IAR (z infundiranjem povezane reakcije), ki kažejo na preobčutljivostne reakcije, anafilaktične reakcije.
- Praktične vidike načinov testiranja in kontaktne podatke
 - Opis načinov testiranja: testi, ki so na voljo, indikacija za testiranje, vrsta vzorca, pogostost testiranja, čas odvzema
 - Postopek testiranja: diagram, ki povzema glavne korake za zdravstvenega delavca, ki zahteva specialen način testiranja.

Vodnik za zdravstvene delavce glede infundiranja doma služi kot gradivo za usposabljanje zdravstvenih delavcev, ki bodo infundiranje izvajali na domu in naj vsebuje naslednje ključne elemente:

- Zahteve za izvedbo ter organizacija infundiranja doma, vključno z opremo, premedikacijo in nujnim zdravljenjem.
- Podrobnosti o pripravi in dajanju zdravila Nexviadyme, vključno z vsemi koraki priprave, rekonstitucije, redčenja in dajanja.
- Medicinsko ovrednotenje bolnika pred prejemom infuzije v domačem okolju.
- Informacije o znakih in simptomih reakcij, povezanih z infundiranjem, in priporočeno ukrepanje za obvladanje neželenih učinkov, če se pojavijo simptomi.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Nexviadyme 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
avalglukozidaza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg avalglukozidaze alfa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

histidin
histidinijev klorid monohidrat
glicin
manitol
polisorbat 80

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala
5 vial
10 vial
25 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po rekonstituciji in razredčenju
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite takoj po razredčitvi.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1579/001 1 viala
EU/1/21/1579/002 5 vial
EU/1/21/1579/003 10 vial
EU/1/21/1579/004 25 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nexviadyme 100 mg prašek za koncentrat
avalglukozidaza alfa
i.v. uporaba po rekonstituciji in razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg

6. DRUGI PODATKI

Sanofi B.V.-NL

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nexviadyme 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje avalglukozidaza alfa

▼ Za do zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nexviadyme in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Nexviadyme
3. Kako se daje zdravilo Nexviadyme
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nexviadyme
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nexviadyme in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Nexviadyme

Zdravilo Nexviadyme vsebuje encim avalglukozidazo alfa – ta je kopija naravnega encima, t.i. kisle alfa-glukozidaze (GAA), ki ga osebam s Pompejevo boleznijo primanjkuje.

Za kaj uporabljamo zdravilo Nexviadyme

Zdravilo Nexviadyme uporabljamo za zdravljenje oseb vseh starosti, ki imajo Pompejevo bolezen.

Osebe s Pompejevo boleznijo imajo nizko raven encima kisle alfa-glukozidaze (GAA). Ta encim sodeluje pri uravnavanju ravni glikogena (vrste ogljikovih hidratov) v telesu. Glikogen telesu zagotavlja energijo, pri Pompejevi bolezni pa se v različnih mišicah kopiči veliko glikogena, kar jih poškoduje. To zdravilo nadomesti manjkajoči encim, da lahko telo zmanjša kopičenje glikogena.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Nexviadyme

Ne uporabljajte zdravila Nexviadyme

Če ste imeli smrtno nevarno alergijsko (preobčutljivostno) reakcijo na avalglukozidazo alfa ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) in se je takšna reakcija ponovila po prekinitvi in ponovnem začetku dajanja zdravila.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Nexviadyme se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali medicinsko sestro.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če vam zdravljenje z zdravilom Nexviadyme povzroči:

- alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (huda alergijska reakcija) – za simptome glejte "Možni neželeni učinki", spodaj,

- z infundiranjem povezano reakcijo med prejetjem zdravila ali v nekaj urah zatem – za simptome glejte "Možni neželeni učinki", spodaj.

Zdravniku povejte tudi, če se vam pojavi oteklost nog ali oteklost po večjem delu telesa. Zdravnik bo presodil, ali je treba infundiranje zdravila Nexviadyme ustaviti, in bo poskrbel za ustrezno zdravljenje. Presodil bo tudi, ali lahko še naprej prejimate avalglukozidazo alfa.

Druga zdravila in zdravilo Nexviadyme

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo. Podatkov o uporabi zdravila Nexviadyme pri nosečnicah ni. Med nosečnostjo ne smete prejemati zdravila Nexviadyme, razen če to posebej priporoči zdravnik. Skupaj z zdravnikom se morate odločiti, ali lahko uporabljate zdravilo Nexviadyme, če dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Nexviadyme ima majhen vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Ker pa se kot reakcije, povezane z infundiranjem, lahko pojavijo omotica, nizek krvni tlak in zaspanost, to lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev na dan infundiranja.

3. Kako se daje zdravilo Nexviadyme

Zdravilo Nexviadyme boste dobili pod nadzorstvom zdravstvenega delavca, ki ima izkušnje z zdravljenjem Pompejeve bolezni.

Preden boste prejeli zdravilo Nexviadyme, boste morda dobili druga zdravila za zmanjšanje nekaterih neželenih učinkov. Med takšnimi zdravili so antihistaminik, steroid in zdravilo za zniževanje povišane telesne temperature (na primer paracetamol).

Odmerek zdravila Nexviadyme temelji na vaši telesni masi in ga boste dobili enkrat na 2 tedna.

- Priporočeni odmerek zdravila Nexviadyme je 20 mg/kg telesne mase.

Infundiranje doma

Zdravnik bo morda ocenil, da lahko infuzijo zdravila Nexviadyme dobivate doma, če je to varno in praktično. Če se vam med infundiranjem zdravila Nexviadyme pojavijo kakršni koli neželeni učinki, lahko zdravstveni delavec, ki skrbi za infundiranje zdravila na domu, infundiranje ustavi in začne ustrezno zdravljenje.

Navodila za pravilno uporabo

Zdravilo Nexviadyme se daje z intravensko infuzijo ("kapalno") v veno. Zdravilo je dobavljeno kot prašek, ki ga mora zdravstveni delavec pred infundiranjem zmešati s sterilno vodo in dodatno razredčiti z glukozo.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Nexviadyme, kot bi smeli

Prekomerna hitrost infundiranja zdravila Nexviadyme lahko povzroči vročinski obliv.

Če ste izpustili odmerek zdravila Nexviadyme

Če ste izpustili infuzijo, se posvetujte z zdravnikom. Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Nexviadyme

Če želite prenehati zdravljenje z zdravilom Nexviadyme, se posvetujte z zdravnikom. Če zdravljenje prenehate, se vam simptomi bolezni lahko poslabšajo.

4. Možni neželeni učinki

Neželeni učinki se pretežno pojavijo med infundiranjem zdravila Nexviadyme ali kmalu potem. Če se vam pojavi z infundiranjem povezana reakcija ali alergijska reakcija, morate nemudoma obvestiti zdravnika. Zdravnik vam bo pred infundiranjem morda dal zdravila za preprečitev takšnih reakcij.

Z infundiranjem povezane reakcije

Večina z infundiranjem povezanih reakcij je blagih ali zmernih. Med simptomi z infundiranjem povezane reakcije so nelagodje v prsnem košu, zvišan krvni tlak, zvišan srčni utrip, mrzlica, kašelj, driska, utrujenost, glavobol, gripi podobna bolezen, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, rdeče oči, bolečine v rokah in nogah, pordelost kože, srbenje kože, izpuščaj in koprivnica.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije lahko obsegajo simptome, kot so težko dihanje, tiščanje v prsnem košu, zardevanje, kašelj, omotica, slabost (siljenje na bruhanje), pordelost na dlaneh in stopalih, srbenje dlani in stopal, otekla spodnja ustnica in jezik, nizka vsebnost kisika v krvi in izpuščaj.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- preobčutljivost
- glavobol
- slabost (siljenje na bruhanje)
- srbeča koža
- izpuščaj

Pogosti (pojavi se lahko pri do 1 od 10 bolnikov)

- anafilaksija (huda alergijska reakcija)
- omotica
- zaspanost
- tremor (tresenje)
- pekoč občutek
- rdeče oči
- srbeče oči
- oteklost vek
- hiter srčni utrip
- rdečica
- zvišan krvni tlak
- znižan krvni tlak
- koža in ustnice, ki pomodrijo
- vročinski oblivi
- bleda koža
- kašelj
- težko dihanje
- draženje žrela
- bolečina v ustih in v žrelu
- driska
- bruhanje
- oteklost ustnic
- oteklost jezika
- bolečina v trebuhu
- bolečina v zgornjem delu trebuha
- težave s prebavo

- koprivnica
- pordelost rok
- pordelost kože
- rdeč izpuščaj
- prekomerno potenje
- srbeč izpuščaj
- kožni plaki
- spazmi (krči) mišic
- boleče mišice
- bolečina v rokah ali nogah
- bolečina v ledvenem predelu
- utrujenost
- mrzlica
- zvišana telesna temperatura
- nelagodje v prsnem košu
- bolečina
- gripi podobna bolezen
- bolečina na mestu infundiranja
- oslabelost
- oteklost obraza
- občutek mraza ali vročine

Občasni (pojavijo se lahko pri do 1 od 100 bolnikov)

- vnetje oči
- omrtničenost ali mravljinčenje
- solzenje
- dodatni srčni utripi
- hitro dihanje
- oteklost grla
- oteklost kože
- omrtničenost ust, jezika ali ustnic
- mravljinčenje ust, jezika ali ustnic
- težko požiranje
- znojenje
- sprememba barve kože
- bolečina v obrazu
- zvišana telesna temperatura
- pronicanje zdravila v tkivo na mestu infundiranja
- bolečina v sklepu na mestu infundiranja
- izpuščaj na mestu infundiranja
- reakcija na mestu infundiranja
- srbenje na mestu infundiranja
- lokalna oteklina (edem)
- oteklost rok in nog
- nenormalni zvoki pri dihanju (piskanje)
- preiskava krvi, ki kaže na vnetje
- zmanjšano zaznavanje dotika, bolečine ali temperature
- nelagodje v ustih (vključno z pekočim občutkom na ustnicah)

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri otrocih in mladostnikih, so bili podobni kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O

neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nexviadyme

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial:

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Rekonstituirana raztopina:

Po rekonstituciji je priporočljivo takojšnje razredčenje. Rekonstituirano raztopino je mogoče shranjevati v hladilniku (na temperaturi od 2°C do 8°C) do 24 ur.

Razredčena raztopina:

Po razredčenju je priporočljiva takojšnja uporaba. Razredčeno raztopino je mogoče shranjevati 24 ur na temperaturi od 2°C do 8°C in potem 9 ur na sobni temperaturi (do 25°C).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nexviadyme

Učinkovina je avalglukozidaza alfa. Ena viala vsebuje 100 mg avalglukozidaze alfa. Po rekonstituciji vsebuje raztopina 10 mg avalglukozidaze alfa na ml, po razredčenju pa koncentracija sega od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml.

Druge sestavine zdravila so

- histidin
- histidinijev klorid monohidrat
- glicin
- manitol
- polisorbat 80.

Izgled zdravila Nexviadyme in vsebina pakiranja

Avalglukozidaza alfa je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v viali (100 mg/vialo). Eno pakiranje vsebuje 1, 5, 10 ali 25 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Prašek je bel do blede rumen. Po rekonstituciji je raztopina bistra in brezbarvna do blede rumena. Rekonstituirano raztopino je treba dodatno razredčiti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Nizozemska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Rekonstitucija

Postopek rekonstitucije mora biti opravljen aseptično.

1. Število vial, ki jih je treba rekonstituirati, je treba določiti glede na bolnikovo telesno maso in priporočeni odmerek 20 mg/kg ali 40 mg/kg.
Bolnikova telesna masa (kg) x odmerek (mg/kg) = bolnikov odmerek (v mg). Bolnikov odmerek (v mg), deljen s 100 mg/vialo = število vial, ki jih morate rekonstituirati. Če izračunano število vial ni celo število, ga je treba zaokrožiti na naslednje celo število.
Primer: bolnikova telesna masa (16 kg) x odmerek (20 mg/kg) = bolnikov odmerek (320 mg). 320 mg deljeno s 100 mg/vialo = 3,2 vial: rekonstituirati je torej treba 4 vial.
Primer: bolnikova telesna masa (16 kg) x odmerek (40 mg/kg) = bolnikov odmerek (640 mg). 640 mg deljeno s 100 mg/vialo = 6,4 vial: rekonstituirati je torej treba 7 vial.
2. Število vial, potrebnih za infundiranje, vzemite iz hladilnika in jih pustite stati približno 30 minut, da dosežejo sobno temperaturo.
3. Vsako vialo rekonstituirajte tako, da vanjo počasi injicirate 10,0 ml vode za injekcije. Ena viala da 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Izogibajte se močnemu vbrizganju vode na prašek; prav tako se izogibajte penjenju. To naredite tako, da vodo počasi (po kapljicah) dodajate po notranji strani vial, ne neposredno na liofiliziran prašek. Vsako vialo je treba nagniti in nežno zavrteti, da se liofilizirani prašek raztopi. Ne sme se je obračati na glavo, sukati ali stresati.
4. Rekonstituirane vial tako pregledajte in preverite, da ne vsebujejo trdnih delcev in niso spremenjene barve. Če so med takojšnjim pregledom opazni delci ali je raztopina spremenjene barve, rekonstituiranega zdravila ne smete uporabiti. Pustiti je treba, da se raztopina raztopi.

Razredčenje

5. Rekonstituirano raztopino je treba razredčiti s 5 mg/ml (5 %) raztopino glukoze v vodi do končne koncentracije od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Za priporočeno celotno količino infuzije glede na bolnikovo telesno maso glejte preglednico 1.
6. Količino rekonstituirane raztopine (izračunano glede na bolnikovo telesno maso) počasi izvlecite iz vsake vial.
7. Rekonstituirano raztopino počasi in neposredno dodajte v 5 % raztopino glukoze. Izogibate se morate penjenju ali stresanju infuzijske vrečke. Izogniti se je treba uvajanju zraka v infuzijsko vrečko.

8. Da boste raztopino v infuzijski vrečki premešali, infuzijsko vrečko previdno obračajte ali stiskajte. Ne smete je stresati.
9. Da bi preprečili dajanje nenamerno vnesenih delcev med pripravo intravenskega odmerka, je za dajanje zdravila Nexviadyme priporočljivo uporabljati intralinijski 0,2 µm filter, ki malo veže beljakovine. Po končanem infundiranju intravensko linijo splaknite s 5 % glukozo v vodi.
10. Zdravila Nexviadyme se ne sme infundirati po isti intravenski liniji z drugimi zdravili.

Preglednica 1: Predvidene količine intravenske infuzije za dajanje zdravila Nexviadyme glede na bolnikovo telesno maso ob odmerkih 20 mg/kg in 40 mg/kg

Razpon telesne mase bolnika (kg)	Celotna količina za infundiranje (ml) za 20 mg/kg	Celotna količina za infundiranje (ml) za 40 mg/kg
1,25 do 5	50	50
5,1 do 10	50	100
10,1 do 20	100	200
20,1 do 30	150	300
30,1 do 35	200	400
35,1 do 50	250	500
50,1 do 60	300	600
60,1 do 100	500	1000
100,1 do 120	600	1200
120,1 do 140	700	1400
140,1 do 160	800	1600
160,1 do 180	900	1800
180,1 do 200	1000	2000

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Infundiranje doma

Infundiranje zdravila Nexviadyme doma pride v poštev pri bolnikih, ki infundiranja dobro prenašajo in nekaj mesecev v anamnezi nimajo zmernih ali hudih IAR. Odločitev, da bolnik preide na infundiranje v domačem okolju, je treba sprejeti po ovrednotenju in na priporočilo lečečega zdravnika. Pri vrednotenju bolnikove primernosti za prejemanje infuzij doma je treba upoštevati bolnikove osnovne bolezni in njegovo sposobnost za upoštevanje zahtev, povezanih z infundiranjem doma. Upoštevati je treba naslednja merila:

- Bolnik ne sme imeti nobenih sočasnih stanj, ki bi po zdravnikovem mnenju lahko vplivala na bolnikovo zmožnost za prenašanje infuzij.
- Bolnik velja za zdravstveno stabilnega. Pred začetkom infundiranja doma je potrebno izčrpno ovrednotenje.
- Bolnik je moral nekaj mesecev v bolnišnici ali drugem ustreznem ambulantnem okolju prejemati infuzije zdravila Nexviadyme pod nadzorstvom zdravnika, izkušenega na področju vodenja bolnikov s Pompejevo boleznijo. Pogoj za uvedbo infundiranja doma je dokumentiran vzorec dobrega prenašanja infuzij brez IAR ali z blagimi IAR, ki jih je bilo mogoče nadzorovati s premedikacijo.
- Bolnik mora biti voljan in sposoben upoštevati postopke za infundiranje doma.
- Zagotoviti je treba infrastrukturo, vire in postopke (vključno z usposabljanjem) za infundiranje doma, ki morajo biti na voljo zdravstvenemu delavcu. Ves čas infundiranja doma mora biti na voljo zdravstveni delavec, prav tako tudi še določen čas po infundiranju, odvisno od bolnikovega prenašanja pred začetkom infundiranja doma.

Če se bolniku med infundiranjem doma pojavijo neželeni učinki, je treba postopek infundiranja takoj končati in začeti ustrezno zdravljenje. Nadaljnja infundiranja bo morda treba opraviti v bolnišnici ali v ustreznem ambulantnem okolju, dokler ne bo več takšnih neželenih učinkov. Odmerka in hitrosti infundiranja se ne sme spreminjati brez posveta z odgovornim zdravnikom.