

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Pombiliti 105 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 105 mg cipaglukozidaze alfa.

Nakon rekonstitucije svake bočice (vidjeti dio 6.6) koncentrirana otopina sadrži 15 mg cipaglukozidaze alfa* po ml.

*Ljudska kisela α -glukozidaza s bifosforiliranim N-glikanima (bis-M6P) proizvodi se u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary cells*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 10,5 ml natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat)

Bijeli do blago žućkasti liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pombiliti (cipaglukozidaza alfa) je dugoročna enzimska nadomjesna terapija koja se koristi u kombinaciji sa stabilizatorom enzima, miglustatom, za liječenje odraslih osoba s Pompeovom bolesti kasnog nastupa (engl. *late-onset Pompe disease*) (bolesti nedostatka kisele α -glukozidaze [engl. *acid α glucosidase*, GAA]).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s Pompeovom bolešću ili drugim nasljednim metaboličkim ili neuromuskularnim bolestima.

Cipaglukozidaza alfa mora se primjenjivati u kombinaciji s miglustat tvrdim kapsulama od 65 mg. Zbog toga je potrebno pročitati sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) za miglustat tvrde kapsule od 65 mg prije uzimanja cipaglukozidaze alfa radi određivanja broja kapsula (na temelju tjelesne težine), vremena doziranja i posta.

Doziranje

Preporučena doza lijeka cipaglukozidaze alfa je 20 mg/kg tjelesne težine svaki drugi tjedan. Infuzija lijeka Pombiliti treba početi 1 sat nakon uzimanja kapsula miglustata. U slučaju kašnjenja s početkom infuzije, primjena infuzije ne smije se započeti nakon više od 3 sata od uzimanja miglustata.

Slika 1. Vremenski slijed doziranja



* Infuziju lijeka cipaglukozidaze alfa treba započeti 1 sat nakon uzimanja kapsula miglustata. U slučaju kašnjenja s početkom infuzije, primjena infuzije ne smije se započeti nakon više od 3 sata od uzimanja miglustata.

Odgovor bolesnika na liječenje treba rutinski procijeniti na temelju opsežne procjene svih kliničkih manifestacija bolesti. U slučaju nedovoljnog odgovora ili nepodnošljivih sigurnosnih rizika, treba razmotriti prekid liječenja cipaglukozidazom alfa u kombinaciji s liječenjem miglustatom, vidjeti dio 4.4. Treba nastaviti ili prekinuti primjenu oba lijeka.

Prelazak bolesnika s druge enzimske nadomjesne terapije

Ako bolesnik prelazi s druge enzimske nadomjesne terapije (engl. *enzyme replacement therapy*, ERT) na cipaglukozidazu alfa u kombinaciji s miglustatom, može započeti s terapijom kombinacijom cipaglukozidaze alfa i miglustata u sljedećem zakazanom terminu doziranja (tj. približno 2 tjedna nakon posljednje primjene ERT-a).

Bolesnike koji su prešli s druge ERT terapije na cipaglukozidazu alfa u kombinaciji s miglustatom treba savjetovati da nastave s premedikacijama korištenim s prijašnjom ERT terapijom kako bi se minimizirale reakcija povezanih s infuzijom (engl. *infusion-associated reactions*, IAR). Ovisno o podnošljivosti, premedikacija se može mijenjati, vidjeti dio 4.4.

Propuštena doza

Ako se infuzija cipaglukozidaze alfa ne može započeti unutar 3 sata od oralne primjene miglustata, potrebno je ponovno zakazati liječenje cipaglukozidazom alfa i miglustatom najmanje 24 sata nakon uzimanja miglustata. Ako se propusti primjena i cipaglukozidaze alfa i miglustata, liječenje treba provesti što je prije moguće.

Posebne populacije

Starije osobe

Iskustvo s primjenom cipaglukozidaze alfa u kombinaciji s miglustatom u bolesnika starijih od 65 godina je ograničeno. Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika, vidjeti dio 5.2.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost i djelotvornost cipaglukozidaze alfa u kombinaciji s miglustatom nisu procijenjene kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre. Prilikom primjene svaki drugi tjedan, ne očekuje se da će povećana izloženost miglustatu u plazmi kao rezultat umjerenog ili teškog oštećenja bubrega ili jetre značajno utjecati na izloženost cipaglukozidazi alfa i ne očekuje se da će utjecati na djelotvornost i sigurnost cipaglukozidaze alfa na klinički značajan način. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Sigurnost i djelotvornost cipaglukozidaze alfa u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije procijenjena i ne može se preporučiti poseban režim doziranja za te bolesnike.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cipaglukozidaze alfa u kombinaciji s miglustatom u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Cipaglukozidaza alfa se primjenjuje intravenskom infuzijom.

Infuzija doze od 20 mg/kg obično se primjenjuje tijekom 4 sata, ako se podnosi. Infuziju treba primjenjivati postupno. Preporučuje se početna brzina infuzije cipaglukozidaze alfa od 1 mg/kg/sat. Ta se brzina infuzije može postepeno povećavati za 2 mg/kg/sat otprilike svakih 30 minuta ako nema znakova IAR-a, sve do postizanja maksimalne brzine primjene infuzije od 7 mg/kg/sat. Pri odlučivanju o brzini infuzije treba se voditi prijašnjim iskustvom bolesnika tijekom infuzije. Brzina infuzije može se usporiti ili privremeno prekinuti u slučaju blagih do umjerenih IAR-ova. U slučaju teških alergijskih reakcija, anafilaksija, ozbiljnih ili teških IAR-ova, primjena lijeka mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće medicinsko liječenje, vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.

Primjena infuzije kod kuće

Primjena infuzije cipaglukozidaze alfa kod kuće može se razmotriti u bolesnika koji dobro podnose infuzije i unutar nekoliko prethodnih mjeseci nisu imali umjerene ili teške IAR-ove. Odluku o prelasku na primjenu infuzije kod kuće treba donijeti nakon procjene i preporuke nadležnog liječnika. Kada se procjenjuje bolesnikova podobnost za primjenu infuzije kod kuće treba uzeti u obzir postojeće komorbiditete i sposobnost bolesnika da se pridržava zahtjeva koji trebaju biti ispunjeni za kućnu infuziju. Treba razmotriti sljedeće kriterije:

- Bolesnik ne smije imati istodobno prisutno stanje koje, prema mišljenju liječnika, može utjecati na sposobnost bolesnika da podnosi infuziju.
- Bolesnik mora biti procijenjen kao medicinski stabilan. Prije početka davanja infuzije kod kuće potrebno je provesti sveobuhvatnu procjenu.
- Bolesnik je morao tijekom nekoliko mjeseci primati infuzije cipaglukozidaze alfa pod nadzorom liječnika sa stručnim iskustvom u liječenju oboljelih od Pompeove bolesti, pri čemu se primjena infuzija provodila u bolnici ili drugim odgovarajućim ambulantnim uvjetima. Dokumentacija koja potvrđuje uzorak dobrog podnošenja infuzija je preduvjet za početak davanja infuzije kod kuće.
- Bolesnik mora biti voljan i sposoban pridržavati se postupaka primjene infuzije kod kuće.
- Potrebno je uspostaviti infrastrukturu kućne infuzije, resurse i postupke, uključujući obuku, te navedeno mora biti dostupno zdravstvenom radniku. Tijekom kućne infuzije i određeno vrijeme nakon infuzije, zdravstveni radnik treba uvijek biti na raspolaganju, ovisno o tome kako je bolesnik podnosio infuziju prije nego je započela primjene kod kuće.

Ako bolesnik primjeti nuspojave tijekom infuzije kod kuće, potrebno je odmah prekinuti postupak infuzije i započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.4). Možda će se sljedeće infuzije morati primijeniti u bolnici ili u odgovarajućim ambulantnim uvjetima sve dok takve nuspojave ne nestanu. Doza i brzina infuzije ne smiju se mijenjati bez savjetovanja s nadležnim liječnikom.

Rekonstituirani lijek prije razrjeđivanja izgleda kao bistra do opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina. Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Životno ugrožavajuća preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, kada je ponovno uvođenje lijeka bilo neuspješno, vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.
- Kontraindikacija za liječenje miglustatom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Anafilaksija i reakcije povezane s infuzijom

Ozbiljna anafilaksa i IAR-ovi pojavili su se u nekih bolesnika tijekom infuzije i nakon infuzije cipaglukozidaze alfa, vidjeti dio 4.8. Može se primijeniti premedikacija oralnim antihistaminikom, antipireticima i/ili kortikosteroidima kako bi se pomoglo zbrinuti znakove i simptome povezane s IAR-ovima koji su se javili kod prethodno primjenjivanog ERT-a. Za liječenje teških IAR-ova treba razmotriti smanjenje brzine infuzije, privremeni prekid infuzije, simptomatsko liječenje oralnim antihistaminikom ili antipireticima te odgovarajuće mjere resuscitacije. Blagi do umjereni i prolazni IAR-ovi mogu se zbrinjavati usporavanjem brzine infuzije ili prekidom infuzije. Možda neće biti potrebno medicinsko liječenje IAR-a ili prestanak liječenja cipaglukozidazom alfa.

Ako dođe do anafilakse ili teških alergijskih reakcija, infuziju treba odmah zaustaviti i započeti s odgovarajućim liječenjem. Treba se pridržavati važećih medicinskih standarda za hitno liječenje anafilaktičkih reakcija i treba biti dostupna oprema za kardiopulmonalnu reanimaciju. Rizike i koristi ponovne primjene cipaglukozidaze alfa nakon anafilaksije ili teške alergijske reakcije treba pažljivo razmotriti i osigurati dostupnost odgovarajućih mjera resuscitacije ako se donese odluka o ponovnoj primjeni lijeka. Ako bolesnik doživi anafilaksiju ili teške alergijske reakcije u uvjetima kućne primjene, te ako bolesnik potom nastavlja s terapijom, sljedeće infuzije moraju se primijeniti u uvjetima kliničkih ustanova, opremljenih za suočavanje s takvim hitnim zdravstvenim slučajevima.

Rizik od akutnog kardiorespiratornog zatajenja kod osjetljivih bolesnika

Bolesnici s akutnim postojećim bolestima dišnog sustava ili kompromitiranom funkcijom srca i/ili dišnog sustava mogu biti izloženi riziku od ozbiljnog pogoršanja srčanih ili respiratornih poremećaja tijekom infuzija. Odgovarajuća medicinska podrška i mjere praćenja moraju biti odmah dostupni tijekom primjene infuzije cipaglukozidaze alfa.

Reakcije povezane s imunokompleksima

Reakcije povezane s imunokompleksima prijavljene su pri drugim ERT-ovima u bolesnika koji su imali visok titar IgG protutijela, uključujući teške kožne reakcije i nefrotski sindrom. Potencijalni učinak terapijske skupine ne može se isključiti. Bolesnike treba pratiti radi kliničkih znakova i simptoma sistemskih reakcija povezanih s imunokompleksima tijekom liječenja cipaglukozidazom

alfa i miglustatom. Ako se reakcije povezane s imunokompleksima pojave, potrebno je razmotriti prekid primjene cipaglukozidaze alfa i započeti s odgovarajućim liječenjem. Nakon reakcije povezane s imunokompleksima potrebno je zasebno za svakog bolesnika ponovno razmotriti rizike i koristiti ponovne primjene cipaglukozidaze alfa.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 10,5 mg natrija po bočici, što odgovara 0,52 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija vezano uz primjenu cipaglukozidaze alfa ili cipaglukozidaze alfa u kombinaciji s miglustatom. Budući da je cipaglukozidaza alfa rekombinantni ljudski protein, malo je vjerojatan kandidat za interakcije s drugim lijekovima posredovane citokromom P450 ili prijenosnikom P-gP.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u žena

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti pouzdane kontracepcijske mjere tijekom liječenja cipaglukozidazom alfa u kombinaciji s miglustatom i još 4 tjedna nakon prestanka liječenja, vidjeti dio 5.3. Lijek se ne preporučuje ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju.

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni cipaglukozidaze alfa u kombinaciji s miglustatom u trudnica. Sama cipaglukozidaza alfa nije pokazala reproduktivnu toksičnost. Ispitivanja samog miglustata na životinjama kao i ispitivanja kombinacije cipaglukozidaze alfa i miglustata na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, vidjeti dio 5.3. Ne preporučuje se primjena cipaglukozidaze alfa u kombinaciji s miglustatom tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se cipaglukozidaza alfa i miglustat u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazali su lučenje/izlučivanje cipaglukozidaze alfa u mlijeko, vidjeti dio 5.3. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom cipaglukozidaza alfa u kombinaciji s miglustatom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učinku cipaglukozidaze alfa na plodnost.

Neklinički podaci nisu otkrili značajne štetne nalaze s cipaglukozidazom alfa, vidjeti dio 5.3.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cipaglukozidaza alfa ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer su kao nuspojave prijavljene omaglica, hipotenzija somnolencija. Potreban je oprez prilikom vožnje ili upotrebe alata ili strojeva nakon primanja cipaglukozidaze alfa.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave koje se mogu pripisati cipaglukozidazi alfa bile su zimica (4,0 %), omaglica (2,6 %), navale crvenila (2,0 %), somnolencija (2,0 %), nelagoda u prsnom košu (1,3 %), kašalj (1,3 %), oticanje na mjestu infuzije (1,3%) i bol (1,3 %).

Prijavljene ozbiljne nuspojave koje su se mogle pripisati samo cipaglukozidazi alfa bile su urtikarija (2,0%), anafilaksa (1,3%), pireksija (0,7%), presinkopa (0,7%), dispneja (0,7%), faringealni edem (0,7%), piskanje pri disanju (0,7%) i hipotenzija (0,7%).

Tablični popis nuspojava

Procjena nuspojava provedena je na temelju podataka ispitanika liječenih cipaglukozidazom alfa u kombinaciji s miglustatom iz objedinjene analize sigurnosti iz 3 klinička ispitivanja. Ukupna srednja vrijednost trajanja izloženosti bila je 17,2 mjeseca.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava u Tablici 1. Kategorije učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do i $1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Sažetak nuspojava iz kliničkih ispitivanja s ispitanicima liječenim cipaglukozidazom alfa

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava (preporučeni pojam)
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Anafilaktičke reakcije ¹
	manje često	Preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	Glavobolja
	često	Omaglica*, tremor, somnolencija*, disgeuzija
	manje često	Poremećaj ravnoteže, osjećaj pečenja*, migrena ⁴ , parestezija*, presinkopa*
Srčani poremećaji	često	Tahikardija ⁶
Krvožilni poremećaji	često	Navale crvenila*
	manje često	Hipotenzija, bljedilo
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	Dispneja, kašalj*
	manje često	Astma, orofaringealna nelagoda*, faringealni edem*, piskanje pri disanju*
Poremećaji probavnog sustava	često	Proljev, mučnina, bol u truhu ⁷ , flatulencija, distenzija trbuha, povraćanje
	manje često	Dispepsija*, bol u jednjaku*, spazam u jednjaku, nelagoda u ustima*, bol u ustima, otečen jezik*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	Urtikarija ³ , osip ² , pruritus, hiperhidroza
	manje često	Promjena boje kože, edem kože*
	često	Spazam mišića, mialgija, slabost mišića

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava (preporučeni pojam)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	Artralgija, bol u slabinama, mišićni umor, mišićno-koštana ukočenost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	Umor, pireksija, zimica, nelagoda u prsištu*, oticanje na mjestu primjene infuzije*, bol*
	manje često	Astenija, bol u licu, bol na mjestu primjene infuzije*, malaksalost*, ne-srčana bol u prsištu, periferno oticanje
Pretrage	često	Povišen krvni tlak ⁵
	manje često	Fluktuacije tjelesne temperature*, smanjen broj limfocita
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često	Ogrebotine na koži*

* Prijavljeno samo s cipaglukozidazom alfa

‡ Vidjeti dolje pod nazivom „reakcije povezane s infuzijom”.

¹ Anafilaksija, anafilaktička reakcija i anafilaktoidna reakcija svrstane su pod anafilaksijom.

² Osip, eritemski osip i makularni osip svrstani su pod osip.

³ Urtikarija, urtikarijski osip i mehanička urtikarija svrstane su pod urtikarije.

⁴ Migrena i migrena s aurom svrstane su pod migrene.

⁵ Hipertenzija i povišeni krvni tlak svrstani su pod povišen krvni tlak.

⁶ Tahikardija i sinusna tahikardija svrstane su pod tahikardije.

⁷ Bol u trbuhu, bol u gornjem dijelu trbuha i bol u donjem dijelu trbuha svrstani su pod bol u trbuhu.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom (IAR)

Sljedeći IAR-ovi prijavljeni su u ispitivanju faze 3 tijekom infuzije cipaglukozidaze alfa ili u roku od 2 sata nakon završetka infuzije: distenzija trbuha, zimica, pireksija, omaglica, disgeuzija, dispneja, pruritus, osip i navale crvenila.

Ozbiljne nuspojave anafilaksije (karakterizirane generaliziranim pruritusom, dispnejom i hipotenzijom) pojavile su se u 0,7 % bolesnika liječenih cipaglukozidazom alfa i miglustatom tijekom ispitivanja faze 3. Liječenje je zbog IAR-ova (anafilaksija i zimica) prekinulo 1,3 % bolesnika koji su primali cipaglukozidazu alfa i miglustat. Većina IAR-ova bile su blage do umjerene težine i prolazne prirode.

Imunogeničnost

U ispitivanju faze 3, među ispitanicima liječenim cipaglukozidazom alfa koji prethodno nisu liječeni ERT-om, postotak ispitanika s pozitivnim specifičnim anti-rhGAA protutijelima i mjerljivim titrima povećao se s 0 % na početku na 87,5 % na posljednjem pregledu u sklopu ispitivanja. Među ispitanicima koji su ranije primali ERT postotak pozitivnih na specifična anti-rhGAA protutijela i s mjerljivim titrima ostao je stabilan za ispitanike liječene cipaglukozidazom alfa (83,1 % na početku do 74,1 % na zadnjem pregledu).

Većina ispitanika prethodno liječenih ERT-om i ispitanika prethodno neliječenih ERT-om koji su primali cipaglukozidazu alfa bili su nakon liječenja pozitivni na neutralizirajuća protutijela. Incidencija neutralizirajućih protutijela koji inhibiraju aktivnost enzima bila je slična između ispitanika liječenih cipaglukozidazom alfa ili alglukozidazom alfa.

Ispitanici koji su imali IAR-ove nakon liječenja testirani su na anti-rhGAA IgE (imunoglobulin E) nakon pojave IAR-a. Nije bilo jasnog trenda između pojave IAR-a i incidencije anti-rhGAA IgE-a ili vrijednosti ukupnih anti-rhGAA protutijela.

Općenito, nije bilo vidljive povezanosti između imunogenosti i sigurnosti, farmakokinetike i farmakodinamičkih učinaka. Međutim, bolesnike treba nadzirati radi mogućih znakova i simptoma sistemskih reakcija povezanih s imunokompleksom, vidjeti dio 4.4.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Doze cipaglukozidaze alfa veće od 20 mg/kg tjelesne težine nisu ispitivane su i nisu opažena iskustva sa slučajnim predoziranjem kako bi se moglo dati preporuke o zbrinjavanju predoziranja. Za zbrinjavanje nuspojava, vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, enzimi. ATK oznaka: A16AB23

Mehanizam djelovanja

Pompeova bolest uzrokovana je nedostatkom kisele alfa-glukozidaze (engl. *acid-alpha-glucosidase*, GAA) koja u lizosomu razgrađuje glikogen na glukozu. Cipaglukozidaza alfa namijenjena je nadomještanju odsutnog ili oštećenog endogenog enzima.

Cipaglukozidaza alfa je stabilizirana miglustatom koji smanjuje gubitak aktivnosti enzima u krvi tijekom infuzije ovog hidrolitičkog enzima specifičnog za glikogen obogaćenog bis-M6P N-glikanima za vezanje visokim afinitetom na manoza-6-fosfatni receptor neovisan o kationima (engl. *cation-independent mannose-6-phosphate receptor*, CI-MPR). Nakon vezivanja, unosi se u lizosom gdje prolazi proteolitičko cijepanje i odvajanje N-glikana koji su potrebni za postizanje najzrelijeg i najaktivnijeg oblika GAA enzima. Cipaglukozidaza alfa zatim iskazuje enzimsku aktivnost u cijepanju glikogena i smanjenju intramuskularnog glikogena te ublažavanju oštećenja tkiva.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano, međunarodno, multicentrično kliničko ispitivanje faze 3 u trajanju od 52 tjedna provedeno je u odraslih ispitanika (≥ 18 godina) kojima je dijagnosticirana Pompeova bolest. Ispitanici su randomizirani 2:1 za primanje 20 mg/kg cipaglukozidaze alfa u kombinaciji sa 195 mg ili 260 mg miglustata na temelju ispitanikove tjelesne težine ili 20 mg/kg alglukozidaze alfa u kombinaciji s placebom svaki drugi tjedan tijekom 52 tjedna. Populacija za procjenu djelotvornosti uključivala je ukupno 122 ispitanika od kojih je njih 95 prethodno primalo ERT s alglukozidazom alfa (ispitanici prethodno liječeni ERT-om), a 27 ispitanika prethodno nikada nije primilo ERT (ispitanici prethodno neliječeni ERT-om). Demografske značajke, početna vrijednost za 6-minutni test hoda (engl. *6 Minute Walk Distance*, 6MWD), i postotak procijenjenog forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *Forced Vital Capacity*, FVC) pri sjedenju općenito su bili slični u 2 terapijske skupine, vidjeti tablicu 2. Više od dvije trećine (67 %) ispitanika koji su prethodno bili liječeni ERT-om bili su na liječenju ERT-om više od 5 godina prije ulaska u ispitivanje faze 3 (srednja vrijednost od 7,4 godine).

Tablica 2: Demografske značajke i početne vrijednosti u ispitanika

Početne značajke	Cipaglukozidaza alfa u kombinaciji s miglustatom n = 85	Alglukozidaza alfa u kombinaciji s placebom n = 37
Dob pri informiranom pristanku (godine), srednja vrijednost (SD)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Muški spol, n %	36 (42,4)	19 (51,4)
Težina (kg), srednja vrijednost (SD)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
Prethodno liječeni ERT-om, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Dob pri prvoj dozi ERT-a (godine), srednja vrijednost (SD)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), srednja vrijednost (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Postotak FVC-a u sjedećem položaju, srednja vrijednost (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: 6-minutni test hoda; ERT: enzimski nadomjesna terapija; FVC: postotak predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta pri sjedenju; SD: standardna devijacija

Ključne mjere ishoda za djelotvornost uključivali su procjenu 6MWD-a (primarna mjera ishoda) i postotak procijenjenog FVC-a u sjedećem položaju. Ključne farmakodinamičke mjere ishoda uključivale su kreatin kinazu (CK) u serumu i tetrasaharide glukoze u urinu (Hex-4).

Motorička funkcija

6–minutni test hoda (6MWD) u 52. tjednu

Svi ispitanici (koji su prethodno liječeni ERT-om i koji nisu) liječeni cipaglukozidazom alfa u kombinaciji s miglustatom imali su srednju vrijednost poboljšanja udaljenosti hodanja od 20,0 m u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s onima liječenim alglukozidazom alfa u kombinaciji s placebom koji su imali srednju vrijednost 8,3 metra, što ukazuje na učinak kombinacije cipaglukozidaze alfa i miglustata od 11,7 metara (95 % CI [-1,0; 24,4]; $p = 0,07$) (Tablica 3).

Ispitanici koji su prethodno bili liječeni ERT-om i liječeni cipaglukozidazom alfa u kombinaciji s miglustatom ($n = 65$) imali su srednju vrijednost poboljšanja udaljenosti hoda od 15,9 metara u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi sa srednjom vrijednosti od 1,0 metra za terapiju alglukozidazom alfa u kombinaciji s placebom ($n = 30$), što ukazuje na učinak kombinacijom cipaglukozidaze alfa i miglustata od 14,9 metara (95 % CI [1,2; 28,6]).

Ispitanici prethodno neliječeni ERT-om koji su liječeni cipaglukozidazom alfa u kombinaciji s miglustatom ($n = 20$) imali su srednju vrijednost poboljšanja udaljenosti hoda od 28,5 metara u odnosu na početnu vrijednost, u usporedbi s 52,7 metara za alglukozidazu alfa u kombinaciji s placebom ($n = 7$), što ukazuje na učinak kombinacije cipaglukozidaze alfa i miglustatom od -24,2 metra (95 % CI [-60,0; 11,7]).

Tablica 3: Sažetak 6MWD-a u svih ispitanika u 52. tjednu

6MWD (metri)	Cipaglukozidaza alfa u kombinaciji s miglustatom	Alglukozidaza alfa u kombinaciji s placebom
Početna vrijednost		
n	n = 85	n = 37
Srednja vrijednost (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Medijan	359,5	365,5

Promjena od početne vrijednosti u 52. tjednu n Srednja vrijednost (SD) (95 % CI)	n = 85 20,0 (3,5) (13,1, 26,9)	n = 37 8,3 (5,3) (-2,2, 18,8)
Promjena u 52. tjednu Razlika srednje vrijednosti (SE) (95 % CI) Dvostrana p vrijednost	11,7 (6,4) (-1,0, 24,4) p < 0,07*	

CI: interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška

Prijavljeni podaci na temelju miješanog modela za analizu ponovljenih mjerenja (MMRM) sa stvarnom točkom procjene (ITT-OBS (Intent-to-Treat-Observed) populacija) isključujući stršeće vrijednosti u ITT populaciji.

* Primarna mjera ishoda nije postigla superiornost.

Plućna funkcija

Predviđeni postotak FVC-a u sjedećem položaju u 52. tjednu

Svi ispitanici (koji su prethodno liječeni ERT-om i koji nisu) liječeni ciplaglukozidazom alfa u kombinaciji s miglustatom pokazali su srednju vrijednost promjene FVC-a od -1,4 % u odnosu na početnu vrijednost, u usporedbi s ispitanicima liječenim alglukozidazom alfa u kombinaciji s placeboom koji su imali promjenu od -3,7 %, što ukazuje na učinak kombinacije ciplaglukozidaze alfa i miglustata od 2,3 % (95 % CI [0,2; 4,4]) (Tablica 4).

Ispitanici koji su prethodno liječeni ERT-om, a liječeni su i ciplaglukozidazom alfa u kombinaciji s miglustatom (n = 65) pokazali su srednju vrijednost promjene FVC-a od -0,2 % u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s ispitanicima liječenim alglukozidazom alfa u kombinaciji s placeboom (n = 30) koji su imali promjenu od -3,8 %, što ukazuje na učinak kombinacije ciplaglukozidaze alfa i miglustata od 3,6 % (95 % CI [1,3; 5,9]).

Ispitanici koji prethodno nisu liječeni ERT-om, a koji su liječeni ciplaglukozidazom alfa u kombinaciji s miglustatom (n = 20) pokazali su srednju vrijednost promjene FVC-a od -5,2 % u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s ispitanicima liječenim alglukozidazom alfa u kombinaciji s placeboom (n = 7) koji su imali promjenu od od -2,4 %, što ukazuje na slične stope pogoršanja od -2,8 % razlike s 95 % CI (-7,8; 2,3).

Tablica 4: Sažetak predviđenog postotka FVC-a u svih ispitanika u 52. tjednu

Predviđeni postotak FVC-a u sjedećem položaju	Ciplaglukozidaza alfa u kombinaciji s miglustatom	Alglukozidaza alfa u kombinaciji s placeboom
Početna vrijednost n Srednja vrijednost (SD) Medijan	n = 85 70,7 (19,6) 70,0	n = 37 69,7 (21,5) 71,0
Promjena od početne vrijednosti u 52. tjednu n Srednja vrijednost (SD) (95 % CI)	n = 85 -1,4 (0,6) (-2,5; -0,3)	n = 37 -3,7 (0,9) (-5,4; -2,0)
Promjena u 52. tjednu Razlika srednje vrijednosti (SE) (95 % CI)	2,3 (1,1) (0,2, 4,4)	

CI: interval pouzdanosti; SD: standardna devijacija; SE: standardna pogreška
Prijavljeni podaci na temelju miješanog modela za analizu ponovljenih mjerenja (MMRM) sa stvarnom točkom procjene (ITT-OBS (Intent-to-Treat-Observed) populacija) isključujući stršeće vrijednosti u ITT populaciji.

Sekundarne mjere ishoda

Zapaženi učinci za sekundarne mjere ishoda bili su u prilog zaključcima donesenim na temelju 6MWD i % predviđenog FVC-a u sjedećem položaju.

Ispitanici liječeni s dozom od 20 mg/kg cipaglukozidaze alfa u kombinaciji sa stabilizatorom enzima miglustatom svaki drugi tjedan imali su nakon 52 tjedna srednju vrijednost smanjenja od -22,4 % u CK, u usporedbi sa srednjom vrijednosti porasta od +15,6 % u ispitanika liječenih alglukozidazom alfa u kombinaciji s placebom te srednju vrijednost smanjenja od -31,5 % u Hex-4, u usporedbi sa srednjim porastom od +11,0 u ispitanika liječenih alglukozidazom alfa u kombinaciji s placebom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka cipaglukozidaze alfa u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju bolesti skladištenja glikogena tipa II (Pompeova bolest) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lijek cipaglukozidaza alfa ocjenjivao se u kombinaciji s miglustatom ili bez njega u 11 ispitanika s Pompeovom bolesti kasnog nastupa koji su prethodno liječeni ERT-om, dosegao je vršne koncentracije otprilike na kraju četverosatnog trajanja i.v. infuzije i smanjivao se na bifazičan način do 24 sata od početka infuzije.

Tablica 5: Farmakokinetički sažetak za kliničku dozu

PK parametar	Cipaglukozidaza alfa 20 mg/kg u kombinaciji s miglustatom 260 mg	Cipaglukozidaza alfa 20 mg/kg
C_{maks} (µg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
AUC_{0-∞} (µg*h/ml)	1812 (20,8)	1410 (15,9)

AUC_{0-∞}= područje ispod krivulje od vremena 0 do beskonačno; C_{max} = maksimalna zabilježena koncentracija u plazmi

Distribucija

Ne očekuje se da će se cipaglukozidaza alfa vezati na proteine plazme. Srednji volumen distribucije cipaglukozidaze alfa bio je u rasponu od 2,0 do 4,7 l. Poluvrijeme distribucije povećalo se za 48 % nakon uporabe i cipaglukozidaze alfa i miglustata. U skladu s time, klirens plazme smanjio se za 27 %.

Nakon primjene jedne doze miglustata od 260 mg u kombinaciji s cipaglukozidazom alfa od 20 mg/kg kod odraslih s Pompeovom bolešću, natašte, u ispitivanju faze 1/2, djelomični AUC_{t_{max}-24h} (vrijeme maksimalne koncentracije na kraju infuzije do 24 sata nakon početka infuzije) za ukupni GAA proteina povećao se za 44% u odnosu na samu cipaglukozidazu alfa od 20 mg/kg.

Cipaglukozidaza alfa ne prelazi krvno-moždanu barijeru.

Eliminacija

Cipaglukozidaza alfa se primarno eliminira u jetri proteolitičkom hidrolizom. Srednje terminalno poluvrijeme eliminacije za cipaglukozidazu alfa bilo je u rasponu od 1,6 do 2,6 sati.

Posebne populacije

Spol, starije osobe i rasa/etnička pripadnost

Na temelju objedinjene populacijske farmakokinetičke analize, spol, dob (od 18 do 74 godine) i rasa/etnička pripadnosti nisu imali klinički značajan učinak na izloženost cipaglukozidazi alfa u kombinaciji s miglustatom. Od ukupnog broja bolesnika liječenih cipaglukozidazom alfa u kombinaciji s miglustatom u kliničkim ispitivanjima s Pompeovom bolesti kasnog nastupa, 17 (11 %) ih je imalo 65 do 74 godine i nijedan nije bio u dobi od 75 ili više godina.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika cipaglukozidaze alfa u kombinaciji s miglustatom nije procijenjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja cipaglukozidaze alfa u kombinaciji s miglustatom u ispitanika s oštećenom funkcijom bubrega. Ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega utjecati na dispoziciju cipaglukozidaze alfa.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci za cipaglukozidazu alfa ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti i mutagenosti.

Reproduktivna i razvojna toksikologija

Nisu opaženi učinci cipaglukozidaze alfa u kombinaciji s miglustatom na spermatogenezu kod štakora.

U ispitivanju segmenta II u kojem se ispitivao embrio-fetalni razvoj nisu primijećeni štetni učinci na skotne štakore ni na njihovo potomstvo do 15,5-struke odnosno 3,4-struke margine izloženosti, za cipaglukozidazu alfa i miglustat na temelju AUC-a izloženosti u plazmi. Međutim, kod kunića su i u skupini koja je dobivala miglustat i u skupini koja je dobivala cipaglukozidazu alfa s miglustatom, opaženi učinci na majku uključujući smanjenu konzumaciju hrane i povećanje tjelesne težine. Kardiovaskularne malformacije i varijacije nisu bile povećane u skupinama cipaglukozidaze alfa bez miglustata u usporedbi s kontrolnim skupinama. Ti rezultati ukazuju na to da je kombinacija cipaglukozidaze alfa s miglustatom rezultirala povećanim kardiovaskularnim malformacijama (atretična plućna arterija, ventrikularni septalni defekt i prošireni luk aorte) u kunića pri 8,8-strukim odnosno 4,8-strukim dozama od maksimalne preporučene doze u ljudi (engl. maximum recommended human dose, MRHD) (na temelju mg/kg) ili 12,1-struko odnosno 2,6-struko, na temelju AUC-a u plazmi nakon jednokratne izloženosti, ili 84 i 18,5 na temelju kumulativne izloženosti za odgovarajući režim doziranja za ljude i životinje.

U ispitivanju segmenta III u kojem se ispitivao prenatalni i postnatalni razvoj štakora, lijek cipaglukozidaza alfa, sam ili u kombinaciji s miglustatom, primjenjivan je na skotnim ženjkama. Kod primjene kombinacije cipaglukozidaze alfa i miglustata primijećena je smrtnost majki i mladunaca, a smrtnost mladunaca bila je također povećana kod primjene same cipaglukozidaze alfa. Nije bilo NOAEL-a (engl. *No Observed Adverse Effect Level*) za kombinaciju pri do 15,5-strukim odnosno 3,4-strukim marginama izloženosti, za cipaglukozidazu alfa i miglustat na temelju AUC-a izloženosti u plazmi. Procjena mlijeka u štakora iz kombinirane skupine liječenja pokazala je izlučivanje miglustata

i cipaglukozidaze alfa u mlijeko štakora. Tri (3) sata nakon doziranja, omjer izloženosti cipaglukozidazi alfa u mlijeku naspram plazmi bio je 0,038.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev citrat dihidrat (E331)
Citratna kiselina hidrat (E330)
Manitol (E421)
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvoreni spremnik

3 godine

Rekonstituirani lijek

Nakon rekonstitucije, kemijska, fizička i mikrobiološka stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog gledišta, rekonstituirani lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne koristi odmah za razrjeđivanje, vrijeme i uvjeti čuvanja u lijeka primjeni prije razrjeđivanja odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Razrijeđeni lijek

Poslije razrjeđivanja nakon rekonstitucije, dokazana je kemijska, fizička i mikrobiološka stabilnost lijeka u primjeni koncentracije između 0,5 mg/ml i 4 mg/ml tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, nakon čega slijedi 6 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C) kako bi se mogla primijeniti infuzija.

Uporaba aseptičnih tehnika

S mikrobiološkog gledišta, lijek bi trebalo upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, nakon čega slijedi 6 sati pri sobnoj temperature (do 25 °C) kako bi se mogla primijeniti infuzija.

Nemojte zamrzavati rekonstituiranu bočicu ili razrijeđenu otopinu cipaglukozidaze alfa u vrećici za infuziju.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

105 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju u staklenoj bočici od 20 ml od neutralnog borosilikatnog prozirnog stakla tipa I, zatvorenoj klorobutilnim gumenim čepom od 20 mm i aluminijskim prstenom s tamnosivom plastičnom kapicom.

Pakiranja sadrže 1, 10 i 25 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema prije infuzije

Primijenite aseptičke tehnike.

Jedna bočica lijeka Pombiliti namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Izračunavanje doze

Odredite broj bočica lijeka Pombiliti koje treba rekonstituirati prema tjelesnoj težini bolesnika.

1. Tjelesna težina bolesnika (kg) x doza (mg/kg) = doza bolesnika (mg)
2. Doza za bolesnika (u mg) podijeljena sa 105 (mg po bočici) = broj bočica za rekonstituciju
 - Ako dobiveni broj bočica nije cijeli broj, zaokružite na sljedeći cijeli broj.

Primjer: u bolesnika od 65 kg s dozom od 20 mg/kg

- Doza za bolesnika (mg): $65 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/kg} = 1300 \text{ mg}$ ukupne doze
- Broj bočica za rekonstituciju: 1300 podijeljeno s $105 \text{ mg po bočici} = 12,38$ bočica, te se to **zaokruži na 13 bočica**.
- Izvadite 7,0 ml iz svake od prvih 12 bočica;
 $0,38 \text{ bočica} \times 7,0 \text{ ml} = 2,66 \text{ ml}$ zaokruženo na $2,7 \text{ ml}$ iz 13 bočice.

Za rekonstituciju i razrjeđivanje potrebno je pripremiti sljedeće:

- Pombiliti 105 mg bočice
- Sterilna voda za injekcije na sobnoj temperaturi od $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$
- 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijeva klorida za injekciju na sobnoj temperaturi od $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$
Napomena: Odaberite veličinu infuzijske vrećice ovisno o tjelesnoj težini bolesnika.
- Igla promjera **18 G ili manjeg promjera**

Radnje prije rekonstitucije

- Bočice lijeka Pombiliti treba izvaditi iz hladnjaka ($2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8 \text{ }^{\circ}\text{C}$) i ostaviti ih da dosegnu sobnu temperaturu (tj. približno 30 minuta na $20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ do $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Ne primjenjujte ako primijetite da je liofilizirani prašak promijenio boju ili ako je zatvarač oštećen ili plastična kapica s njega uklonjena.

Rekonstitucija liofiliziranog praška

1. Rekonstituirajte svaku bočicu polaganim dodavanjem 7,2 ml sterilne vode za injekcije, ukapavajući polako niz unutarnju stijenku bočice, a ne izravno na liofilizirani prašak. Izbjegavajte snažno ubrizgavanje sterilne vode za injekcije na liofilizirani prašak i izbjegavajte pjenjenje.
2. Lagano nagnite i zakrećite svaku bočicu kako bi se prašak otopio. Nemojte okretati, mućkati ili tresti. Rekonstitucija liofiliziranog praška obično traje 2 minute.
3. Pregledajte rekonstituirane bočice kako biste isključili prisustvo stranih čestica i promjenu boje otopine. Rekonstituirani volumen izgledom je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta

otopina, bez stranih čestica i praktički bez čestica u obliku bijelih do prozirnih čestica. Ako se neposrednim pregledom uoče strane čestice ili ako je otopina promijenila boju, nemojte je primijeniti.

4. Ponovite prethodne korake onoliko puta koliko je bočica potrebno za pripremu doze.

Razrjeđivanje i priprema infuzijske vrećice

1. Odaberite intravensku (i.v.) vrećicu dovoljnog volumena za postizanje konačnog ciljnog raspona koncentracije od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml za razrijeđenu otopinu cipaglukozidaze alfa za i.v. infuziju.
2. Uklonite zračni prostor unutar infuzijske vrećice. Izvucite odgovarajući volumen 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijeva klorida za injekcije koji će biti zamijenjen ukupnim volumenom (ml) rekonstituirane cipaglukozidaze alfa.
3. Rekonstituirani volumen omogućuje točno izvlačenje 7,0 ml (jednako 105 mg) iz svake bočice. Štrcaljkom čiji promjer igle nije veći od 18 G polako izvucite rekonstituiranu otopinu iz bočice, uključujući i manje od 7,0 ml iz bočice iz koje je potreban samo djelomičan volumen (kada broj bočica nije cijeli broj) dok se ne dobije doza bolesnika. Izbjegavajte pjenjenje u štrcaljki. Bacite preostalu rekonstituiranu otopinu u zadnjoj bočici.
4. Polako ubrizgajte rekonstituiranu otopinu cipaglukozidaze alfa izravno u infuzijsku vrećicu s otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Nemojte dodavati izravno u prostor zraka koji može ostati unutar infuzijske vrećice.
5. Nježno okrenite ili masirajte vrećicu da biste izmiješali razrijeđenu otopinu. Nemojte tresti ili pretjerano miješati vrećicu za infuziju. Za prijenos infuzijske vrećice ne koristite pneumatske cijevi.

Infuzijsku otopinu treba primijeniti što je moguće brže nakon razrjeđivanja na sobnoj temperaturi, vidjeti dio 4.2.

Priprema za primjenu

Ako infuziju nije moguće započeti nakon razrjeđivanja, razrijeđena otopina stabilna je do 24 sati ako se čuva u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ne preporučuje se čuvanje na sobnoj temperaturi, pogledajte uvjete čuvanja vezano uz stabilnost lijeka u primjeni. Ne zamrzavati niti tresti.

Infuzijska vrećica s otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju koja sadrži razrijeđenu cipaglukozidazu alfa primjenjuje se pomoću infuzijske pumpe.

Prije infuzije pregledajte ima li pjene u infuzijskoj vrećici, ako je pjena prisutna, pričekajte da se rasprši. Izbjegavajte protresanje i nježno rukujte infuzijskom vrećicom kako biste spriječili stvaranje pjene.

Treba koristiti komplet za intravensku primjenu s linijskim (*in-line*) filtrom od 0,2 mikrometra s niskim vezanjem proteina. Ako se i.v. linija začepi tijekom davanja infuzije, promijenite filter.

Drugi se lijekovi ne smiju davati infuzijom u istoj i.v. liniji u kojoj se daje razrijeđena otopina cipaglukozidaze alfa.

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Irska
e-mail: info@amicusrx.co.uk

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET)

EU/1/22/1714/001
EU/1/22/1714/002
EU/1/22/1714/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BILOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

WuXi Biologics Co., Ltd.

108 Meiliang Road, Mashan, Binhu District, WuXi, 214092, Kina

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Edukacijski materijali za primjenu infuzije kod kuće

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskih materijala za primjenu infuzija lijeka Pombiliti kod kuće, uključujući medije za komuniciranje, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijski materijali za primjenu infuzija lijeka Pombiliti kod kuće nastoje pružiti smjernice za upravljanje rizikom od reakcija povezanih s infuzijom, uključujući alergijske reakcije preosjetljivosti u uvjetima primjene kod kuće.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Pombiliti stavljen u promet svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati, izdavati ili primjenjivati lijek Pombiliti imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Vodič za primjenu infuzije kod kuće za zdravstvene radnike
- Vodič za bolesnika/njegovatelja uključujući dnevnik infuzije

Vodič za primjenu infuzije kod kuće mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Pojediniosti o pripremi i primjeni lijeka Pombiliti, uključujući sve korake pripreme, rekonstitucije, razrjeđivanja i primjene;
- Smjernice o medicinskoj procjeni bolesnika prije primjene infuzije kod kuće;
- Informacije o znakovima i simptomima povezanim s IAR-om i preporučeno postupanje za zbrinjavanje nuspojava lijeka kada se simptomi pojave.

Vodič za bolesnika/njegovatelja treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Informacije o znakovima i simptomima povezanim s IAR-om i preporučeno postupanje za zbrinjavanje nuspojava lijeka kada se simptomi pojave.
- Dnevnik infuzije koji se može koristiti za bilježenje infuzija i dokumentiranje IAR-ova povezanih s lijekom, uključujući reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa prije, tijekom ili nakon infuzije.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Pombiliti 105 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
cipaglukozidaza alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka bočica sadrži 105 mg cipaglukozidaze alfa.
Nakon rekonstitucije, otopina sadrži 15 mg cipaglukozidaze alfa po ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Natrijev citrat dihidrat (E331)

Citratna kiselina hidrat (E330)

Manitol (E421)

Polisorbat 80 (E433)

Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

10 bočica

25 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

PAŽNJA: Pombiliti upotrebljavati samo s lijekom miglustat 65 mg tvrde kapsule.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).
Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amicus Therapeutics Europe Limited,
Block 1, Blanchardstown Corporate Park,
Ballycoolin Road, Blanchardstown,
Dublin D15 AKK1, Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET)

EU/1/22/1714/001 1 bočica
EU/1/22/1714/002 10 bočica
EU/1/22/1714/003 25 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Pombiliti 105 mg
prašak za koncentrat
cipaglukozidaza alfa

2. NAČIN PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.
Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PAŽNJA: Pombiliti upotrebljavati samo s lijekom miglustat 65 mg tvrde kapsule.

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Pombiliti 105 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju cipaglukozidaza alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu o lijeku prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Pombiliti i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Pombiliti
3. Kako se primjenjuje Pombiliti
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pombiliti
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pombiliti i za što se koristi

Što je Pombiliti

Pombiliti je vrsta „enzimske nadomjesne terapije“ (ERT) koja se koristi u liječenju odraslih s Pompeovom bolesti kasnog nastupa. Sadrži djelatnu tvar „cipaglukozidaza alfa“.

Za što se koristi

Pombiliti se uvijek primjenjuje s drugim lijekom koji se zove miglustat 65 mg tvrde kapsule. Vrlo je važno da pročitate i uputu o lijeku za miglustat 65 mg tvrde kapsule.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako imate bilo kakvih pitanja o Vašim lijekovima.

Kako Pombiliti djeluje

Osobe koje boluju od Pompeove bolesti imaju niske razine enzima kisele alfa-glukozidaze (GAA). Ovaj enzim pomaže u kontroli razine glikogena (vrsta ugljikohidrata) u tijelu.

Kod Pompeove bolesti, visoke razine glikogena se nakupljaju u mišićima tijela. To sprječava pravilan rad mišića, poput mišića koji vam pomažu pri hodanju, mišića ispod pluća koji vam pomažu pri disanju i srčanog mišića.

Pombiliti ulazi u mišićne stanice zahvaćene Pompeovom bolešću. Jednom kada je u stanicama, lijek djeluje kao GAA enzim i tako pomaže u razgradnji glikogena i kontroli njegove razine.

2. Što morate znati prije nego što primite lijek Pombiliti

Pombiliti se ne smije davati

- Ako ste ikada imali po život opasne reakcije preosjetljivosti na:
 - cipaglukozidazu alfa
 - miglustat
 - bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako je prethodno primijenjena infuzija morala biti prekinuta i nije se mogla ponovno započeti zbog po život opasnih reakcija preosjetljivosti.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije primjene lijeka Pombiliti.

Odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako se slijedeće odnosi na Vas, ako mislite da bi se moglo odnositi na Vas ili ako ste ikada imali takve reakcije s drugom enzimskom nadomjesnom terapijom (ERT):

- alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (teška alergijska reakcija) – vidjeti u nastavku dio 4 pod „Moguće nuspojave“ za simptome po život opasnih reakcija.
- reakcije povezane s infuzijom dok primete lijek ili nekoliko sati nakon primanja lijeka – vidjeti u nastavku dio 4 pod „Moguće nuspojave“ za simptome po život opasnih reakcija.

Obavijestite liječnika ako imate povijest bolesti srca ili pluća. Ta se stanja mogu pogoršati tijekom ili neposredno nakon infuzije lijeka Pombiliti. Odmah recite liječniku ili medicinskoj sestri ako osjetite nedostatak zraka, kašalj, ubrzan ili nepravilan rad srca ili bilo koje druge posljedice ovih stanja.

Također obavijestite liječnika ako imate oticanje nogu ili oticanje prošireno po tijelu, jak osip na koži ili pjenušavi urin prilikom mokrenja. Liječnik će odlučiti treba li prekinuti infuziju lijeka Pombiliti i pružit će Vam odgovarajuće liječenje. Liječnik će također odlučiti možete li nastaviti primati Pombiliti.

Lijekovi prije primjene lijeka Pombiliti (premedikacija)

Liječnik Vam može dati druge lijekove prije nego primete Pombiliti. Ti lijekovi mogu biti:

- antihistaminici i kortikosteroidi za sprječavanje ili liječenje reakcija povezanih s infuzijom.
- antipiretici za ublažavanje vrućice.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije primjenjivati u bolesnika mlađih od 18 godina. To je zato što učinak lijeka Pombiliti zajedno s miglustatom u toj dobnoj skupini nije poznat.

Drugi lijekovi i Pombiliti

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta, kao i biljne lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, nemojte uzeti ovaj lijek i odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije liječenja ovim lijekom.

Nema zabilježenih iskustva s primjenom lijeka Pombiliti u kombinaciji s miglustatom tijekom trudnoće.

- Nemojte primati Pombiliti i / ili uzimati miglustat 65 mg tvrde kapsule ako ste trudni. Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite, ako mislite da biste mogli biti trudni ili ako planirate zatrudnjeti. Mogu postojati rizici za nerođeno dijete.
- Pombiliti u kombinaciji s miglustatom ne smije se davati dojiljama. Trebat će donijeti odluku hoćete li prekinuti liječenje ili dojenje.

Kontracepcija i plodnost

Bolesnice reproduktivne dobi moraju koristiti pouzdane metode kontracepcije tijekom liječenja i još 4 tjedna nakon prestanka uzimanja oba lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete osjećati omaglicu, pospanost ili imati nizak krvni tlak (hipotenzija) nakon uzimanja lijeka Pombiliti ili lijekova koji se daju prije primjene lijeka Pombiliti. Ako se to dogodi, nemojte voziti ili koristiti alate ili strojeve.

Pombiliti sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 10,5 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u svakoj bočici. To odgovara 0,52 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako se primjenjuje Pombiliti

Pombiliti Vam daje liječnik ili medicinska sestra. Daje se ukapavanjem u venu (drip. To se zove intravenska infuzija.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako se želite liječiti kod kuće. Liječnik će nakon procjene odlučiti je li sigurno da primete infuziju lijeka Pombiliti kod kuće. Ako primijetite bilo koju nuspojavu tijekom infuzije lijeka Pombiliti, Vaš član tima za primjenu infuzije kod kuće može prekinuti infuziju i započeti odgovarajuće liječenje.

Pombiliti se treba primjenjivati zajedno s miglustatom. Uz cipaglukozidazu alfa smijete primjenjivati samo miglustat 65 mg kapsule. **NE** upotrebljavajte kapsule miglustata od 100 mg (to je drugačiji lijek). Slijedite upute liječnika i pročitajte uputu o lijeku za miglustat 65 mg tvrde kapsule za informacije o preporučenoj dozi.

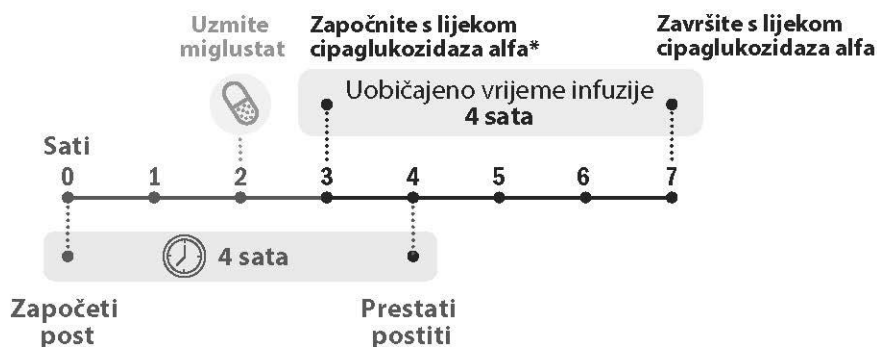
Koliko se lijeka Pombiliti daje

Količina lijeka koju ćete primati temelji se na vašoj težini. Preporučena doza je 20 mg za svaki kg tjelesne težine.

Kada i koliko dugo se primjenjuje Pombiliti

- Lijek Pombiliti primat ćete jedanput svaka dva tjedna. Miglustat 65 mg kapsule uzimaju se istog dana kada i Pombiliti. Za informacije o načinu uzimanja miglustata pročitajte uputu o lijeku za miglustat 65 mg tvrde kapsule.
- Infuziju lijeka cipaglukozidaza alfa treba započeti 1 sat nakon uzimanja miglustat 65 mg tvrde kapsule.
 - U slučaju kašnjenja s početkom infuzije, primjena infuzije ne smije se započeti nakon više od 3 sata od uzimanja miglustata.
- Infuzija lijeka cipaglukozidaza alfa traje približno 4 sata.

Slika 1. Vremenski slijed doziranja



*Infuziju lijeka cipagluzozidaza alfa treba započeti 1 sat nakon uzimanja kapsula miglustata. U slučaju kašnjenja s početkom infuzije, primjena infuzije ne smije se započeti nakon više od 3 sata od uzimanja miglustata.

Prelazak s druge enzimske nadomjesne terapije (ERT)

Ako ste se trenutačno liječite drugim ERT-om:

- Liječnik će vam reći kad da prekinete liječenje drugim ERT-om prije nego počnete liječenje lijekom Pombiliti.
- Obavijestite svog liječnika kada ste završili sa svojom posljednjom dozom.

Ako primite više lijeka Pombiliti nego što ste trebali

Ako otežano dišete, imate osjećaj otečenosti ili nadutosti ili vam srce brzo kuca, možda ste primili previše lijeka Pombiliti; odmah obavijestite svog liječnika. Prekomjerna brzina infuzije lijeka Pombiliti može dovesti do simptoma povezanih s prevelikom količinom tekućine u tijelu, poput nedostatka zraka, ubrzanih otkucaja srca ili oticanja proširenog po tijelu.

Ako propustite dozu lijeka Pombiliti

Ako ste propustili infuziju, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri što je prije moguće kako bi zakazali sljedeću primjenu lijeka Pombiliti u kombinaciji s miglustatom 24 sata nakon zadnje primjene miglustata.

Ako prestanete primati Pombiliti

Obratite se svom liječniku ako želite prekinuti liječenje lijekom Pombiliti. Simptomi Vaše bolesti mogu se pogoršati ako prekinete liječenje.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Pombiliti se primjenjuje s miglustatom, a oba lijeka mogu imati nuspojave. Nuspojave su najčešće uočene za vrijeme primanja infuzije lijeka Pombiliti (nuspojave povezane s infuzijom) ili ubrzo nakon infuzije. Morate odmah obavijestiti svog liječnika ako dobijete reakciju povezanu s infuzijom ili alergijsku reakciju. Neke od tih reakcija mogu biti ozbiljne i opasne po život. Liječnik vam može dati lijekove prije infuzije kako bi spriječio te reakcije.

Reakcije povezane s infuzijom

Većina reakcija povezanih s infuzijom su blage ili umjerene. Simptomi reakcije povezane s infuzijom mogu uključivati otežano disanje, nadutost, vrućicu, zimicu, omaglicu, crvenilo kože, svrbež i osip.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije mogu uključivati simptome kao što su osip na bilo kojem dijelu tijela, natečene oči, dugotrajno otežano disanje, kašalj, oticanje usana, jezika ili grla, svrbež kože i koprivnjača.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- Glavobolja

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Kašalj
- Iznenadno crvenilo lica, vrata ili gornjeg dijela prsnog koša
- Bol u prsnom košu
- Osip, svrbež
- Povišenje krvnog tlaka
- Znojenje
- Nadutost
- Puštanje vjetrova
- Meka stolica ili proljev
- Povraćanje

- Mučnina
- Vrućica ili zimica
- Koprivnjača
- Oticanje ili bol u dijelu tijela gdje je umetnuta igla
- Grčevi mišića, bol u mišićima, slabost mišića
- Nehotično tresenje jednog ili više dijelova tijela
- Pojačano znojenje
- Bol
- Promijenjen osjet ukusa
- Stalan osjećaj umora ili pospanost
- Nedostatak zraka

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Otežano disanje i aktivacija kašlja, piskanje pri disanju (teško disanje) prilikom izdisanja i nedostatak uzraka (astma)
- Alergijske reakcije
- Oticanje šaka, stopala, gležnjeva, nogu
- Oticanje kože
- Loša probava
- Bol u trbuhu
- Stalni osjećaj umora
- Bolno ili nadraženo grlo
- Bolne i abnormalne kontrakcije grla
- Nadraženost usta
- Bol u ustima ili nelagoda u stražnjem dijelu usne šupljine
- Bol u obrazu, desnima, usnama, bradi
- Gubitak snage i energije, osjećaj slabosti
- Osjećaj neugode, opći osjećaj usporenosti
- Osjećaj pečenja
- Ogrebotine ili oštećenja kože
- Promjene tjelesne temperature
- Smanjenje vrste bijelih krvnih stanica – vidljivo na pretragama
- Osjećaj omamljenosti
- Omaglica
- Bol u zglobovima
- Bol u području između kuka i rebra
- Mišićni umor
- Povećana ukočenost mišića
- Nemogućnost držanja ili održavanja ravnoteže
- Nizak krvni tlak
- Osjećaj nadolazeće nesvjestice
- Bol u jednoj ili obje strane glave, pulsirajuća bol, aura, bol u oku, osjetljivost na svjetlo (migrena)
- Promjena boje kože

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Pombiliti

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog lijeka i pravilno zbrinjavanje svih otvorenih bočica. Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice: Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Preporučuje se primjena odmah nakon razrjeđivanja. Međutim, dokazano je da se infuzijska vrećica s lijekom Pombiliti za intravensku primjenu može čuvati tijekom 6 sati na temperaturi 20 °C - 25°C i 24 sata na 2 °C - 8 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što sadrži Pombiliti

Djelatna tvar je cipaglukozidaza alfa. Jedna bočica sadrži 105 mg cipaglukozidaze alfa. Nakon rekonstitucije otopina u bočici sadrži 15 mg cipaglukozidaze alfa po ml. Preporučena konačna koncentracija razrijeđene otopine cipaglukozidaze alfa u infuzijskoj vrećici kreće se u rasponu od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml.

Drugi sastojci su:

- Natrijev citrat dihidrat (E331)
- Citratna kiselina hidrat (E330)
- Manitol (E421)
- Polisorbat 80 (E433)

Kako Pombiliti izgleda i sadržaj pakiranja

Pombiliti je bijeli do blago žućkasti prašak. Nakon rekonstitucije, izgleda kao bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina, bez stranih čestica, praktički bez čestica u obliku bijelih do prozirnih čestica. Rekonstituirana otopina mora se dalje razrijediti u vrećici za intravensku infuziju.

Pombiliti je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u bočici.

Pakiranje od 1 bočice, 10 bočica ili 25 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Irska
Tel: +353 (0) 1 588 0836
Fax: +353 (0) 1 588 6851
e-mail: info@amicusrx.co.uk

Proizvođač

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+32) 0800 89172
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

България

Amicus Therapeutics Europe Limited
Тел.: (+359) 00800 111 3214
имейл: MedInfo@amicusrx.com

Česká republika

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+420) 800 142 207
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Danmark

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tlf.: (+45) 80 253 262
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Deutschland

Amicus Therapeutics GmbH
Tel: (+49) 0800 000 2038
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Eesti

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+372) 800 0111 911
e-post: MedInfo@amicusrx.com

Lietuva

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+370) 8800 33167
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Luxembourg/Luxemburg

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+352) 800 27003
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+36) 06 800 21202
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Malta

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+356) 800 62674
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Nederland

Amicus Therapeutics BV
Tel: (+31) 20 235 8510 / (+31) 0800 022 8399
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Norge

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tlf: (+47) 800 13837
e-post: MedInfo@amicusrx.com

Ελλάδα

Amicus Therapeutics Europe Limited
Τηλ: (+30) 00800 126 169
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

España

Amicus Therapeutics S.L.U.
Tel: (+34) 900 941 616
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

France

Amicus Therapeutics SAS
Tél: (+33) 0 800 906 788
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Hrvatska

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+358) 0800 222 452
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Ireland

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+353) 1800 936 230
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Ísland

Amicus Therapeutics Europe Limited
Sími: (+354) 800 7634
Netfang: MedInfo@amicusrx.com

Italia

Amicus Therapeutics S.r.l.
Tel: (+39) 800 795 572
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος

Amicus Therapeutics Europe Limited
Τηλ: (+357) 800 97595
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Latvija

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+371) 800 05391
e-pasts: MedInfo@amicusrx.com

Österreich

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+43) 0800 909 639
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Polska

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+48) 0080 012 15475
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Portugal

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+351) 800 812 531
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

România

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+40) 0808 034 288
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Slovenija

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+386) 0800 81794
e-pošta: MedInfo@amicusrx.com

Slovenská republika

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+421) 0800 002 437
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland

Amicus Therapeutics Europe Limited
Puh/Tel: (+358) 0800 917 780
sähköposti/e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Sverige

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tfn: (+46) 020 795 493
e-post: MedInfo@amicusrx.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Amicus Therapeutics, UK Limited
Tel: (+44) 08 0823 46864
e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu – rekonstitucija, razrjeđivanje i primjena

Pombiliti se mora rekonstituirati s vodom za injekcije, zatim razrijediti otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije i zatim primijeniti intravenskom infuzijom. Rekonstituciju i razrjeđivanje treba provesti u skladu s pravilima dobre prakse, posebice u pogledu asepsa.

Budući da je ovaj lijek protein, u rekonstituiranoj otopini i u konačnoj razrijeđenoj otopini u infuzijskoj vrećici može doći do stvaranja čestica. Stoga za primjenu treba koristiti linijski (*in-line*) filter od 0,2 mikrometra s niskim vezanjem proteina. Dokazano je da upotreba linijskog filtra od 0,2 mikrometra uklanja vidljive čestice i ne rezultira očitim gubitkom proteina ili aktivnosti.

Odredite broj bočica za rekonstituciju na temelju bolesnikova režima doziranja (mg/kg) i izvadite potrebne bočice iz hladnjaka kako bi mogle postići sobnu temperaturu (približno 30 minuta). Jedna bočica lijeka Pombiliti namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Koristite aseptičku tehniku.

Rekonstitucija

Rekonstituirajte 105 mg po svakoj bočici lijeka Pombiliti s 7,2 ml vode za injekcije pomoću štrcaljke promjera igle ne veće od 18 G. Dodajte vodu za injekcije polako ukapavajući niz unutarnju stijenku bočice, a ne izravno na liofilizirani prah. Svaku bočicu nagnite i lagano zakrećite. Nemojte okretati, mućkati ili tresti bočicu. Volumen za izvlačenje izgleda kao bistra do opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina, bez stranih čestica i praktički bez čestica u obliku bijelih do prozirnih čestica. Obavite neposredni pregled rekonstituiranih bočica na čestice i promjenu boje. Ne upotrebljavajte lijek ako neposrednim pregledom primijetite strane čestice, drugačije od onih navedenih gore, ili ako je rekonstituirana otopina promijenila boju. pH vrijednost rekonstituirane otopine iznosi približno 6,0.

Preporučuje se brzo razrijediti bočice nakon rekonstitucije (pogledajte u nastavku).

Razrjeđivanje

Kada se rekonstitura kako je prethodno navedeno, rekonstituirana otopina u bočici sadrži 15 mg cipaglukozidaze alfa po ml. Rekonstituirani volumen omogućuje točno izvlačenje 7,0 ml (jednako 105 mg) iz svake bočice. To je potrebno dodatno razrijediti na sljedeći način: pomoću štrcaljke s iglom promjera ne većim od 18 G, polako izvucite pripremljenu otopinu iz svake bočice, uključujući i manje od 7,0 ml iz bočice iz koje je potreban samo djelomičan volumen, sve dok se ne dobije volumen za bolesnikovu dozu. Preporučena konačna koncentracija cipaglukozidaze alfa u infuzijskim vrećicama kreće se u rasponu od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Uklonite zračni prostor unutar infuzijske vrećice. Također izvucite odgovarajući volumen otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije, koji će biti zamijenjen istim volumenom rekonstituiranog lijeka Pombiliti. Polako ubrizgajte rekonstituirani Pombiliti izravno u otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije. Nježno okrenite ili masirajte infuzijsku vrećicu da biste izmiješali razrijeđenu otopinu. Nemojte tresti ili prekomjerno miješati infuzijsku vrećicu.

Konačnu infuzijsku otopinu treba dati što je moguće bliže vremenu pripreme.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Primjena

Infuziju lijeka Pombiliti treba započeti 1 sat nakon uzimanja kapsula miglustata. U slučaju kašnjenja s početkom infuzije, primjena infuzije ne smije se započeti nakon više od 3 sata od uzimanja miglustata.

Preporučeni režim doziranja lijeka Pombiliti je 20 mg/kg tjelesne težine, primijenjen jedanput svaki drugi tjedan u obliku intravenske infuzije.

Brzina primjene infuzije treba se mijenjati postupno. Preporučuje se da infuzija započne početnom brzinom od 1 mg/kg/sat i da se postepeno povećava za 2 mg/kg/sat svakih 30 minuta ako nema znakova reakcija povezanih s infuzijom, do postizanja maksimalne brzine od 7 mg/kg/sat.