

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll. Ez lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonságossági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pombiliti 105 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

105 mg alfa-cipaglükózidázt tartalmaz injekciós üvegenként.

15 mg alfa-cipaglükózidázt* tartalmaz ml-enként az egyes injekciós üvegek tartalmának feloldása után (lásd 6.6 pont) a koncentrált oldat.

*A bisz-foszforilált N-glikánokat (bisz-M6P) tartalmazó humán sav- α -glükózidázt kínai hörsögpetestefészek-sejtekben állítják elő rekombináns DNS-technológiával.

Ismert hatású segédanyagok

10,05 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz)

Fehér vagy enyhén sárgás színű liofilizált por

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Pombiliti (alfa-cipaglükózidáz) hosszú távú enzimpótló terápia, amelyet az enzimstabilizáló miglusztáttal kombinálva alkalmaznak késői kezdetű Pompe-kórban (sav- α -glükózidáz- [GAA] hiány) szenvedő felnőttek kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

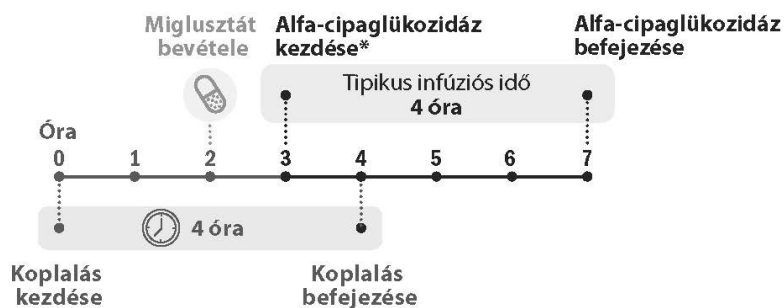
A kezelést a Pompe-kórban vagy más örökletes metabolikus vagy neuromuscularis betegségeken szenvedő betegek kezelésében jártas orvosnak kell felügyelnie.

Az alfa-cipaglükózidázt 65 mg-os miglusztát kemény kapszulával együtt kell alkalmazni. Emiatt a 65 mg-os miglusztát kemény kapszulák alkalmazási előírását (SmPC) el kell olvasni az alfa-cipaglükózidáz bevétele előtt a kapszulák számára (testtömegtől függően), az adagolás időzítésére és a koplalásra vonatkozóan.

Adagolás

Az alfa-cipaglükózidáz ajánlott dózisa kéthetente 20 mg/ttkg. A alfa-cipaglükózidáz infúziós beadása a miglusztát kapszulák bevétele után 1 órával kezdődjék. Ha az infúzió elindítását bármi késlelteti, annak kezdete nem haladhatja meg a miglusztát bevétele követő 3 órát.

1. ábra Az adagolás menetrendje



*A alfa-cipaglükózidáz infúzió beadása a miglusztát kapszulák bevétele után 1 órával kezdődjön. Ha az infúzió beadásának megkezdését valami késlelteti, a késés nem haladhatja meg a 3 órát a miglusztát bevétele után.

A beteg terápiás választását rutinszerűen kell értékelni a betegség összes klinikai manifesztációjának átfogó értékelése alapján. Elégtelen válasz vagy nem tolerálható biztonságossági kockázat esetén mérlegelni kell a miglusztáttal kombinált alfa-cipaglükózidáz-kezelés leállítását, lásd 4.4 pont. A két gyógyszer alkalmazását együtt kell folytatni vagy leállítani.

A betegek átállítása más enzimpótló terápiáról (enzyme replacement therapy, ERT)

Ha a beteg egy másik ERT-ről áttér a miglusztát terápiával kombinált alfa-cipaglükózidázra, akkor a beteg a következő ütemezett adagolási időpontban (azaz körülbelül 2 héttel az utolsó ERT beadása után) megkezdheti az alfa-cipaglükózidáz–miglusztát-terápiát.

Azoknak a betegeknek, akik más ERT-ről áttértek a miglusztát terápiával kombinált alfa-cipaglükózidázra, tanácsolni kell, hogy folytassák a korábbi ERT-vel együtt alkalmazott premedikációkat az infúzióval összefüggő reakciók (infusion-associated reaction, IAR) minimalizálása érdekében. A premedikáció a tolerálhatóságtól függően módosítható (lásd 4.4. pont).

Kihagyott dózis

Ha a miglusztát orális alkalmazását követő 3 órán belül nem lehet elkezdni az alfa-cipaglükózidáz infúziót, akkor a miglusztát bevétele után legalább 24 órával ütemezze át az alfa-cipaglükózidáz- és a miglusztát-kezelést. Ha a beteg az alfa-cipaglükózidázt és a miglusztátot egyaránt kihagyja, a kezelést a lehető leghamarabb pótolni kell.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az alfa-cipaglükózidáz–miglusztát-terápiával kapcsolatban 65 évesnél idősebb betegeknél. Időseknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Vese- vagy májkárosodás

A miglusztát terápiával kombinált alfa-cipaglükozidáz biztonságosságát és hatásosságát vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem értékelték. Kéthetente történő alkalmazás esetén a mérsékelt vagy súlyos vese- vagy májkárosodás következtében megnövekedett plazmamiglusztát-expozíció várhatóan nem befolyásolja jelentősen az alfa-cipaglükozidáz expozícióját, és várhatóan nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben az alfa-cipaglükozidáz hatásosságát és biztonságosságát. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Az alfa-cipaglükozidáz biztonságosságát és hatásosságát nem értékelték májkárosodásban szenvedő betegeknél, és ilyen betegek számára nincs javasolt specifikus adagolási rend.

Gyermekek és serdülők

A miglusztát-kezeléssel kombinált alfa-cipaglükozidáz biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegeknél még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az alfa-cipaglükozidáz intravénás infúzióban alkalmazandó.

A 20 mg/ttkg dózisu infúziót általában 4 óra alatt adják be, ha a beteg tolerálja. Az infúziót lépésenként kell beadni. Az alfa-cipaglükozidáz első infúziójának javasolt sebessége az induláskor 1 mg/ttkg/óra. Ezt az infúziós sebességet fokozatosan növelni lehet 2 mg/ttkg/óra-val, körülbelül 30 percenként, ha nem jelentkeznek infúzióval összefüggő reakció (IAR) jelei, amíg a 7 mg/kg/óra maximális infúziós sebességet el nem érjük. Az infúzió sebességét a beteg korábbi infúzióbeadási tapasztalatai alapján kell meghatározni. Enyhe–közepesen súlyos IAR esetén az infúzió sebessége lassítható vagy az infúzió ideiglenesen leállítható. Súlyos allergia, anafilaxia, súlyos IAR esetén az alkalmazást azonnal abba kell hagyni, és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Otthoni infúzió

Az alfa-cipaglükozidáz-infúzió otthoni beadása megfontolható azoknál a betegeknél, akik jól tolerálják az infúziót, és néhány hónapja nem fordult elő náluk mérsékelt vagy súlyos IAR. Az arra vonatkozó döntést, hogy az infúzió beadása történhet-e a beteg otthonában, a kezelőorvos értékelését és javaslatát követően kell meghozni. A döntésnél figyelembe kell venni a beteg alapbetegségeit és azt, hogy képes-e betartani az otthoni alkalmazásra vonatkozó követelményeket. A következő szempontokat kell figyelembe venni:

- A betegnél nem állhat fenn olyan egyidejű állapot, amely az orvos véleménye szerint befolyásolhatja a betegnél az infúzió tolerálását.
- A beteg állapota orvosi szempontból stabilnak tekinthető. Az otthoni infúzió megkezdése előtt átfogó értékelést kell végezni.
- A betegnek néhány hónapig alfa-cipaglükozidáz-infúziót kellett kapnia egy Pompe-betegek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett, ami történhetett kórházban vagy más megfelelő járóbeteg-ellátó környezetben. Az otthoni infúzió megkezdésének előfeltétele a jól tolerált infúzió-beadások menetének dokumentálása.
- A betegnek hajlandónak és képesnek kell lennie az infúziós eljárás otthoni betartására.
- Ki kell dolgozni az otthoni infúzióbeadáshoz kapcsolódó infrastruktúrát, erőforrásokat és eljárásokat, beleértve a képzést is, létre kell hozni és elérhetővé kell tenni az egészségügyi szakemberek számára. Az egészségügyi szakembernek mindig elérhetőnek kell lennie az otthoni infúzió beadási ideje alatt és után egy adott ideig, attól függően, hogy a beteg hogyan tolerálta az infúziót, mielőtt az otthoni alkalmazást elindítanák.

Ha a beteg nemkívánatos reakciókat tapasztal az otthoni infúzió során, az infúziós folyamatot azonnal le kell állítani, és megfelelő orvosi kezelést kell indítani (lásd 4.4 pont). Előfordulhat, hogy a további infúziókra kórházban vagy megfelelő járóbeteg-ellátásban kell sort keríteni, amíg ezek a mellékhatások el nem múlnak. A dózis és az infúzió sebessége nem módosítható a felelős orvos megkérdezése nélkül.

Az elkészített gyógyszer hígítás előtt átlátszó vagy opálos, színtelen vagy enyhén sárgás oldat. A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6. pontban.

4.3. Ellenjavallatok

Életveszélyes túlérzékenység a készítmény hatóanyagával vagy a 6.1. pontban felsorolt bármely segédanyagával szemben. Sikertelen rechallenge esetén lásd: 4.4. és 4.8. pont.

A miglusztát ellenjavallata.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetőségének érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételezszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Anafilaxia és infúzióval összefüggő reakciók (IAR)

Súlyos anafilaxia és IAR fordult elő néhány betegnél az infúzió alatt és az alfa-cipaglükoszidáz-infúzió után, lásd 4.8 pont. Orális antihisztamin, lázcsillapító és/vagy kortikoszteroid premedikáció adható a korábbi ERT-kezelés során tapasztalt IAR-ekkel kapcsolatos jelek és tünetek kezelésére. Az infúzió sebességének csökkentése, az infúzió átmeneti felfüggesztése, orális antihisztaminnal vagy lázcsillapítóval végzett tüneti kezelés és megfelelő újraélesztési intézkedések megfontolandók a súlyos IAR-ek kezelése érdekében. Az enyhe vagy közepesen súlyos és átmeneti IAR-ek megfelelően kezelhetők az infúzió sebességének csökkentésével vagy az infúzió megszakításával és lehetséges, hogy orvosi kezelésre vagy az alfa-cipaglükoszidáz abbahagyására nincs szükség.

Ha anafilaxia vagy súlyos allergiás reakció lép fel, az infúzió beadását azonnal fel kell függeszteni, és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeni. Be kell tartani az anafilaxiás reakciók sürgősségi kezelésére vonatkozó aktuális ellátási szabályokat, valamint a cardiopulmonalis újraélesztő felszerelésnek könnyen elérhetőnek kell lennie. Gondosan mérlegelni kell az alfa-cipaglükoszidáz újbóli alkalmazásának kockázatait és előnyeit az anafilaxiát vagy súlyos allergiás reakciót követően, és megfelelő újraélesztési intézkedéseket kell végrehajtani, ha a gyógyszer újbóli beadása mellett döntenek. Ha a beteg otthoni környezetben anafilaxiát vagy súlyos allergiás reakciókat tapasztal, és ha a beteg folytatja a terápiát, akkor a következő infúziókat szakellátó helyen kell beadni, ahol adottak az ilyen egészségügyi vészhelyzet kezelésének feltételei.

Akut cardiorespiratoricus elégtelenség kockázata az arra hajlamos betegeknél

Az akut légzőszervi alapteregségben szenvedő, illetve csökkent szív- és/vagy légzésfunkciójú betegeknél fennállhat a cardiorespiratoricus rendszert érintő probléma súlyos exacerbációjának kockázata az infúziók során. Az alfa-cipaglükoszidáz-infúzió alatt rendelkezésre kell állnia a megfelelő egészségügyi személyzetnek és a monitorozási eszközöknek.

Immunkomplexszel összefüggő reakciók

Más enzimpótló terápiákkal (ERT) kapcsolatban immunkomplex reakciókról számoltak be magas IgG-antitest-titerű betegeknél, beleértve a súlyos bőrreakciókat és a nephrosis szindrómát. Potenciális csoportthatás nem zárható ki. A betegeket monitorozni kell a szisztémás immunkomplexszel összefüggő reakciók klinikai jelet és tüneteit, miatt a beteg miglusztáttal együtt adott alfa-cipaglükózidáz infúziót kap. Ha immunkomplexszel összefüggő reakciók lépnek fel, fontolóra kell venni az alfa-cipaglükózidáz adásának megszakítását, és meg kell kezdeni a megfelelő orvosi kezelést. Immunkomplexszel összefüggő reakciót követően minden érintett betegnél ismét mérlegelni kell az alfa-cipaglükózidáz alkalmazásának előny-kockázat-arányát.

Nátrium

Ez a gyógyszer 10,5 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. Ez megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,52%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem végeztek interakciós vizsgálatokat az alfa-cipaglükózidáz vagy az alfa-cipaglükózidáz miglusztáttal kombinált alkalmazásával kapcsolatban. Mivel az alfa-cipaglükózidáz egy rekombináns humán fehérje, nem valószínű, hogy citokróm P450 vagy P-gP által mediált interakciókba lép más gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás nőknél

A fogamzóképes nőknek megbízható fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a miglusztáttal kombinált alfa-cipaglükózidáz-kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után még 4 hétig, (lásd: 5.3 pont). A gyógyszer alkalmazása nem javasolt olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást.

Terhesség

Nincsenek klinikai adatok az alfa-cipaglükózidáz miglusztáttal kombinált alkalmazásáról terhes nőknél. A miglusztáttal kombinált alfa-cipaglükózidázzal és a miglusztáttal önmagában végzett állatkísérletek reprodukciós toxicitást mutattak, (lásd: 5.3 pont). Az alfa-cipaglükózidáz miglusztáttal kombinált alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az alfa-cipaglükózidáz és a miglusztát kiválasztódik-e az anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámias/toxikológiai adatok a miglusztát szekrécióját és az alfa-cipaglükózidáz kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd: 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Döntést kell hozni a szoptatás felfüggesztéséről vagy az alfa-cipaglükózidáz miglusztáttal kombinált kezelés megszakításáról figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nincs klinikai adat az önmagában vagy miglusztáttal kombinációban alkalmazott alfa-cipaglükózidáz termékenységre gyakorolt hatásáról.

Hím patkányoknál nem figyeltek meg a spermatogenezisre gyakorolt hatást a miglusztáttal kombinált alfa-cipaglükózidáz vagy az alfa-cipaglükózidáz önmagában történő beadását követően (lásd: 5.3. pont).

Nőstény patkányoknál a beágyazódás előtti veszteség növekedését figyelték meg az alfa-cipaglükózidáz és a miglusztát kombinációja és az önmagában alkalmazott miglusztát esetében (lásd: 5.3. pont).

4.7 A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az alfa-cipaglükózidáz kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel mellékhatásként szédülésről, alacsony vérnyomásról és aluszékonyságról számoltak be. Az alfa-cipaglükózidáz beadását követően elővigyázatosság szükséges a gépjárművezetés vagy bármilyen eszköz vagy gép használata során.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett, kizárólag az alfa-cipaglükózidáznak tulajdonítható mellékhatások a szédülés (2,6%), kipirulás (2,0%), aluszékonyság (2,0%), mellkasi diszkomfortérzés (1,3%), köhögés, (1,3%), az infúzió beadási helyén fellépő duzzanat (1,3%) és fájdalom (1,3%) volt.

Kizárólag az alfa-cipaglükózidáznak tulajdonítható súlyos mellékhatások a következők voltak: garatödéma (0,7%), presyncope (0,7%), láz (0,7%), hidegrázás (4,0%), dyspnoe (0,7%) és zihálás (0,7%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások értékelése 3 klinikai vizsgálat összesített biztonságossági elemzésével az alfa-cipaglükózidáz miglusztáttal kombinált terápiában részesülő betegek beszámolója alapján történt. Az expozíció teljes átlagos időtartama 28,0 hónap volt.

A nemkívánatos gyógyszerreakciókat a MedDRA szervrendszeri kategóriái szerint soroljuk fel az 1. táblázatban. A mellékhatások előfordulási gyakoriságainak meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); illetve nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Az alfa-cipaglükózidáz-kezelésben részesülő betegeknél észlelt mellékhatások összefoglalása

Szervrendszeri kategória (SOC)	Gyakoriság	Mellékhatás (preferred term)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Anafilaxiás reakciók ^{‡1}
	Nem gyakori	Túlérzékenység
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés*, remegés, aluszékonyság*, ízérzékelési zavar, paraesthesia
	Nem gyakori	Egyensúlyzavar, égő érzés*, migrén ⁴ , presyncope*
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Tachycardia ⁶
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Kipirulás*, alacsony vérnyomás*

Szervrendszeri kategória (SOC)	Gyakoriság	Mellékhatás (preferred term)
	Nem gyakori	Sápadtság
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Diszpnoé, köhögés*
	Nem gyakori	Asthma, száj-garatüregi diszkomfortérzés*, garatödéma*, zihálás*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hasmenés, hányinger, hasi fájdalom ⁷ , flatulencia, haspuffadás, hányás
	Nem gyakori	Dyspepsia*, nyelőcsőfájdalom*, nyelőcsögörcs, szájüregi diszkomfortérzés*, szájüregi fájdalom, nyelvduzzanat*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Urticaria ³ , kiütés ² , pruritus, hyperhidrosis
	Nem gyakori	Bőrelszíneződés, bőrödéma*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Izomgörcsök, myalgia, artralgia, izomgyengeség
	Nem gyakori	Lágyékfájdalom, izomfáradtság, musculoskeletal merevség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Kimerültség, láz, hidegrázás, mellkasi diszkomfortérzés*, az infúzió beadási helyén fellépő duzzanat*, fájdalom*, perifériás duzzanat
	Nem gyakori	Asthenia, arcfájdalom, az infúzió beadásának helyén fellépő fájdalom*, rossz közérzet*, nem szív eredetű mellkasi fájdalom, duzzadt arc*
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett vérnyomás ⁵
	Nem gyakori	Testhőmérséklet-ingadozás*, csökkent limfocitaszám
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	Könnyen felhorzsolódó bőr*

* Csak alfa-cipaglükoszidáz esetén jelentették

‡ Lásd alább az „Infúzióval kapcsolatos reakciók” című részt.

¹ Az anafilaxiás reakció terminusba beletartozik az anafilaxia, az anafilaxiás reakció és az anafilaktoid reakció.

² A kiütések terminusba beletartoznak a kiütések, az erythemás kiütések és a macularis kiütések.

³ Az urticaria terminusba beletartozik az urticariás kiütés és mechanikus urticaria.

⁴ A migrén terminusba beletartozik az aurás migrén.

⁵ Az emelkedett vérnyomás terminusba beletartozik a hypertonia és a vérnyomás-emelkedés.

⁶ A tachycardia terminusba beletartozik a sinus tachycardia.

⁷ A hasi fájdalom terminusba beletartozik a gyomortáji fájdalom és az alhasi fájdalom.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval kapcsolatos reakciók (IAR)

A III. fázisú vizsgálatban az alfa-cipaglükoszidáz-infúzió alatt vagy az infúzió befejezését követő 2 órán belül a következő IAR-okról számoltak be: hasi puffadás, hidegrázás, láz, szédülés, ízérzékelési zavar, dyspnoe, viszketés, kiütés és kipirulás.

A III. fázisú vizsgálat során a betegek 0,7%-a tapasztalt súlyos (generalizált viszketegység, dyspnoe és hypotonia által jellemzett) nemkívánatos anafilaxiát az alfa-cipaglükoszidáz és miglusztát kombinált kezelésben. Az alfa-cipaglükoszidáz és miglusztátot kapó betegek 1,3%-a hagyta abba a kezelést IAR-ok (anafilaxia és hidegrázás) miatt. A legtöbb IAR enyhe vagy közepesen súlyos, és átmeneti jellegű volt.

Immungenitás

A III. fázisú vizsgálatban a pozitív specifikus anti-rhGAA antitestekkel és kimutatható titerekkel rendelkező, az alfa-cipaglükózidáz-terápiában még nem részesült betegek százalékos aránya a kiinduláskori 0%-ról 87,5%-ra nőtt az utolsó vizsgálati viziten; az ERT-terápiában részesült, pozitív specifikus anti-rhGAA antitestekkel és kimutatható titerekkel rendelkező betegek százalékos aránya stabil maradt az alfa-cipaglükózidáz-terápiában részesülő betegekénél (83,1% a kiinduláskor, 74,1% az utolsó vizsgálati viziten).

Azon betegek többsége, akiket korábban ERT-vel már kezeltek vagy még nem kezeltek ERT-vel és alfa-cipaglükózidáz-kezelést kaptak, a neutralizáló antitestekre (NABs) nézve pozitív eredménnyel rendelkeztek a kezelés után. Az enzimaktivitás-gátló NAB-ok előfordulása hasonló volt az alfa-cipaglükózidázzal és az alfa- α -glükózidázzal kezelt alanyok között.

Azoknál a betegekénél, akiknél a kezelés után IAR lépett fel, anti-rhGAA IgE (immunglobulin E) próbát végeztek az IAR-t követően; az IAR előfordulása nem mutatott egyértelmű trendet az anti-rhGAA IgE vagy az összes anti-rhGAA antitest előfordulásával.

Összességében nem volt nyilvánvaló összefüggés az immungenitás és a biztonságosság, a farmakokinetika vagy a farmakodinámiás hatások között. A betegekénél azonban figyelemmel kell kísérni a szisztémás immunkomplexszel összefüggő reakciók jeleit és tüneteit, lásd 4.4 pont.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat az V. függelékben felsorolt nemzeti bejelentési rendszer használatával.

4.9 Túlادagolás

Az alfa-cipaglükózidáz 20 mg/ttkg-ot meghaladó dózisait nem vizsgálták, és nem figyeltek meg véletlen túlادagolási esetet, amelynek alapján a túlادagolás kezelésére vonatkozó következtetéseket vonhattak volna le. A mellékhatások kezelésével kapcsolatban lásd a 4.4 és 4.8 pontot.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: egyéb tápcsatornai és anyagcseretermékek, enzimek. ATC-kód: A16AB23

Hatásmechanizmus

A Pompe-kórt az alfa-glükózidáz (GAA) enzim hiánya okozza, amely a lizoszómában a glikogént glükózzá bontja. Az alfa-cipaglükózidáz a hiányzó vagy károsodott endogén enzim pótlására szolgál.

Az alfa-cipaglükózidázt a miglusztát stabilizálja, minimalizálva az enzimaktivitást a vérben a bis-M6P N-glikánokkal dúsított hidrolitikus glikogénspecifikus enzim infúziója alatt a nagy affinitású kationfüggetlen mannóz-6-foszfát receptor- (CI-MPR) kötődés érdekében. A kötődést követően a lizoszómába ágyazódik, ahol proteolitikus hasításon és N-glikán szétvágáson esik át, amelyek a GAA enzim legérettebb és legaktívabb formájának eléréséhez egyaránt szükségesek. Az alfa-cipaglükózidáz enzimatis aktivitást fejt ki a glikogén hasítása és az intramuszkuláris glikogén csökkentése során, valamint csökkenti a szövetkárosodást.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 52 hetes, III. fázisú, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos, nemzetközi, multicentrikus klinikai vizsgálatot végeztek Pompe-kórral diagnosztizált felnőtt (≥ 18 éves) alanyoknál. A betegeket 2:1 arányban randomizálták 20 mg/ttkg alfa-cipaglükózidáz és 195 mg vagy 260 mg miglusztát kombinációjára a beteg testtömege alapján vagy 20 mg/ttkg alfa-alglükózidáz és placebo kombinációjára kéthetente történő alkalmazással 52 héten át. A hatásossági populáció összesen 122 alanyt tartalmazott, akik közül 95 kapott korábban ERT-t alfa-alglükózidázzal (ERT-vel már kezelt alanyok), és 27 alany soha nem kapott ERT-t (ERT-vel még nem kezeltek).

A demográfiai adatok, a kiindulási 6 perces járáspróba (6-Minute Walk Distance, 6MWD) és az ülő helyzetben mért, százalékban kifejezett forszírozott vitálkapacitás (Forced Vital Capacity, FVC) általában hasonlóak voltak a 2 kezelési karon, lásd a 2. táblázatot. Az ERT-vel már kezelt alanyok több mint kétharmada (67%) kapott ERT kezelést több mint 5 éve a III. fázisú vizsgálatba való belépés előtt (átlag: 7,4 év).

2. táblázat: Az alanyok demográfiai adatai és kiindulási jellemzői

Kiindulási jellemzők	Alfa-cipaglükózidáz miglusztáttal kombinálva N=85	Alfa-alglükózidáz és placebo kombinációja N=37
Életkor a tájékoztatás utáni beleegyezés időpontjában (év), átlag (SD)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Férfi %	36 (42,4)	19 (51,4)
Testtömeg (kg), átlag (SD)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
Korábban ERT-t már kapott, n, (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Életkor az első ERT dózishoz (év), átlag (SD)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), átlag (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Ülve végzett FVC %, átlag (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: 6 perces járáspróba; ERT: enzimpótló terápia; FVC: ülve mért forszírozott vitálkapacitás százalékos értéke; SD: szórás

A fő hatásossági végpontok közé tartozott a 6MWD (elsődleges végpont) és az ülő helyzetben mért százalékos FVC. A legfontosabb farmakodinámiai végpontok közé tartozott a szérum kreatin-kináz (CK) és a vizelet glükóz-tetraszacharidok (Hex-4).

Motoros funkció

6 perces járáspróba (6MWD) 52 hét elteltével

Az összes (ERT-vel már kezelt és ERT-vel még nem kezelt), alfa-cipaglükózidáz- és miglusztát-terápia kombinációjával kezelt alany a kiindulási értékhez képest átlagban 20,0 méteres javulást tapasztalt a járáspróba tekintetében, szemben azokkal, akik alfa-alglükózidáz- és placebokezelésben részesültek és átlagban 8,3 volt a járáspróbájuk, ami az alfa-cipaglükózidáz és miglusztát kombinációjával történt kezelés hatására 11,7 méterrel hosszabb táv megtételére utal (95%-os CI: [-1,0, 24,4]; $p = 0,07$) (3. táblázat).

A miglusztát-terápiával kombinált alfa-cipaglükózidáz-kezelésben részesülő, ERT-t korábban már kapó alanyok (N=65) a járástávolságban átlagosan 15,8 méterrel jobb eredményt értek el a kiinduláshoz képest az alfa-alglükózidáz-placebo kombináció (N=30) 0,9 méteres átlagához képest, ami a miglusztáttal kombinált alfa-cipaglükózidáz 14,9 méteres kezelési hatására utal (95%-os CI: [1,2; 28,6]).

A miglusztát terápiával kombinált alfa-cipaglükózidáz-kezelésben részesülő, ERT-t korábban nem kapó alanyok (N=20) a járástávolságban átlagosan a kiinduláshoz képest 28,5 méterrel javultak, az

alfa-alglükózidáz és placebo kombinációjának (N=7) 52,7 méteres átlagához képest, ami az alfa-cipaglukózidáz/miglusztát-kombináció –24.2 méteres kezelési hatására utal (95%-os CI: –60,0; 11.7).

3. táblázat: A 6MWD összefoglalása az összes betegnél az 52. héten

6MWD (méter)	Alfa-cipaglukózidáz miglusztáttal kombinálva	Alfa-alglükózidáz placeboval kombinálva
Kiindulás		
N	N=85	N=37
Átlag (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Átlag	359,5	365,5
Változás az 52. héten a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest		
N	N=85	N=37
Átlag (SD)	20,0 (3,5)	8,3 (5,3)
(95%-os CI)	(13,1; 26,9)	(–2,2; 18,8)
Változás az 52. héten Átlagok eltérése (SE)	11,7 (6,4)	
(95%-os CI)	(–1,0; 24,4)	
Kétoldalas p-érték	p = 0.07*	

CI: konfidenciaintervallum; Diff.: különbség; SD: szórás; SE: standard hiba

Az ismételt mérések vegyes modelljének (mixed model for repeated measures, MMRM) elemzésén alapuló jelentett adatok a tényleges értékelési időponttal (ITT-OBS-populáció), kivéve az ITT-populációban lévő kiugró értékeket.

* Az elsődleges végpont nem érte el a szuperioritást.

Tüdőfunkció

Ülve mért, százalékban kifejezett FVC az 52. héten

Az összes (ERT-vel már kezelt és ERT-vel még nem kezelt), miglusztáttal kombinált alfa-cipaglukózidázzal kezelt alany esetében az FVC átlagos változása –1,4% volt a kiinduláshoz képest, összehasonlítva a –3,7%-os eredménnyel, amit az alfa-alglükózidáz- és placebo kezeléssel értek el. Mindez a miglusztáttal kombinált alfa-cipaglukózidáz 2,3%-os kezelési hatását jelzi (95%-os CI: 0.2; 4.4) (4. táblázat).

Az ERT-vel korábban már kezelt és miglusztáttal kombinált alfa-cipaglukózidázt kapó alanyok (N=65) esetében az FVC átlagos változása –0,2% volt a kiinduláshoz képest, összehasonlítva az alfa-alglükózidáz és placebo kombinációjával történt kezelést kapók (N=30) –3,8%-os eredményével. Mindez a miglusztáttal kombinált alfa-cipaglukózidáz 3,6%-os kezelési hatását jelzi (95%-os CI: 1.3; 5.9).

Az ERT-vel még nem kezelt és miglusztáttal kombinált alfa-cipaglukózidázt kapó alanyok (N=20) esetében az FVC átlagos változása –5,2% volt a kiinduláshoz képest, szemben az alfa-alglükózidáz–placebo-kezelésben részesült alanyok (N=7) –2,4%-os eredményével. Mindez hasonló csökkenést, –2,8%-ot jelez 95%-os konfidenciaintervallum (–7.8; 2.3) alkalmazásával.

4. táblázat: A várt FVC százalékos értékének összefoglalása az összes betegnél az 52. héten

Ülve mért, százalékban kifejezett FVC	Alfa-cipaglukózidáz miglusztáttal kombinálva	Alfa-alglükózidáz placeboval kombinálva
Kiindulás		
N	N=85	N=37
Átlag (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Átlag	70,0	71,0

Változás az 52. héten a kiindulási értékhez képest N Átlag (SD) (95%-os CI)	N= 85 -1,4 (0,6) (-2,5; -0,3)	N=37 -3,7 (0,9) (-5,4; -2,0)
Változás az 52. hétre Átlagok eltérése (SE) (95%-os CI)	2,3 (1,1) (0,2; 4,4)	

CI: konfidenciaintervallum; Diff.: különbség; SD: szórás; SE: standard hiba

Az ismételt mérések vegyes modelljének (mixed model for repeated measures, MMRM) elemzésén alapuló jelentett adatok a tényleges értékelési időponttal (ITT-OBS-populáció), kivéve az ITT-populációban lévő kiugró értékeket.

Másodlagos végpontok

A megfigyelt hatások a másodlagos végpontoknál alátámasztották a 6 perces járáspróba (6MWD) és az ülő helyzetben mért, százalékban kifejezett FVC-eredményeiből levont következtetéseket.

A miglusztát enzimstabilizálóval kombinált 20 mg/ttkg alfa-cipaglükózidázzal kéthetenként kezelt vizsgálati alanyoknál a CK átlagos csökkenése -22,4% volt az alfa-alglükózidáz- és placebokezelésben részesülő vizsgálati alanyok átlagos +15,6%-os növekedéséhez képest, a Hex-4 átlagos csökkenése pedig -31,5% volt a +11,0%-os átlagos növekedéshez képest az alfa-alglükózidáz- és placebokezelésben részesülő vizsgálati alanyoknál 52 hét után.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az alfa-cipaglükózidáz vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a II-es típusú glikogéntárolási betegség (Pompe-kór) kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az alfa-cipaglükózidázt miglusztáttal és anélkül értékelték 11, LOPD-ben szenvedő, ambuláns ERT-tel már korábban kezelt betegnél, akiknél a csúcskoncentráció az iv. infúzió 4 órás időtartamának végén következett be, és az infúzió kezdetétől számított 24 órán belül bifázisos módon csökkent.

5. táblázat: Farmakokinetikai összefoglaló klinikai dózissnál

PK paraméter	20 mg/ttkg alfa-cipaglükózidáz 260 mg miglusztáttal kombinálva	Alfa-cipaglükózidáz 20 mg/ttkg
C _{max} (µg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
AUC _{0-∞} (µg*h/ml)	1812 (20,8)	1410 (15,9)

AUC_{0-∞}= görbe alatti terület a 0. időponttól a végtelenig; C_{max} = maximális megfigyelt plazmakoncentráció

Eloszlás

Az alfa-cipaglükózidáz várhatóan nem kötődik a plazmafehérjékhez. Az alfa-cipaglükózidáz átlagos megoszlási térfogata 2,0 és 4,7 l között volt. Az alfa-cipaglükózidáz és a miglusztát alkalmazását követően az eloszlási felezési idő 48%-kal emelkedett. Ennek megfelelően a plazmaclearance 27%-kal csökkent.

A 260 mg miglusztáttal kombinált 20 mg/ttkg alfa-cipaglükózidáz egyszeri dózisának Pompe-kórban szenvedő koplaló felnőtteknél történő alkalmazását követően egy I/II. fázisú vizsgálatban a teljes GAA fehérje részleges $AUC_{\text{max-24h}}$ (a maximális koncentráció ideje az infúzió végén és az infúzió kezdete után 24 óráig) 44%-kal emelkedett a 20 mg/ttkg alfa-cipaglükózidázhoz képest.

Az alfa-cipaglükózidáz nem jut át a vér-agy-gáton.

Elimináció

Az alfa-cipaglükózidáz kiválasztása elsősorban a májban történik proteolitikus hidrolízissel. Az alfa-cipaglükózidáz átlagos terminális eliminációs felezési ideje 1,6 és 2,6 óra között volt.

Különleges betegcsoportok

Nem, idősök és rassz/etnikai hovatartozás

Összevont populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nem, az életkor (18–74 évesek) és a rasszbéli/etnikai hovatartozás nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást az alfa-miglusztáttal kombinált cipaglükózidáz expozíciójára. A LOPD-re irányuló klinikai vizsgálatokban a miglusztáttal kombinált alfa-cipaglükózidázzal kezelt betegek teljes száma közül 17 fő (11%) volt 65–74 év közötti, és egyetlen beteg sem volt 75 éves vagy annál idősebb.

Májkárosodás

A miglusztát terápiával kombinált alfa-cipaglükózidáz farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő betegeknél nem értékelték.

Vesekárosodás

Nem végeztek vizsgálatokat károsodott vesefunkciójú alanyoknál a miglusztáttal kombinált alfa-cipaglükózidáz terápiáról. Az alfa-cipaglükózidáz diszpozícióját várhatóan nem befolyásolja a vesekárosodás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos, farmakológiai biztonságossági, egyszeri és ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és mutagenitási vizsgálatokból származó nem klinikai adatok az alfa-cipaglükózidáz esetében igazolták, hogy a készítmény humán alkalmazásakor különleges kockázattal nem kell számolni.

Reproduktív és fejlődési toxikológia

Egy hím patkányokon végzett I-es szegmensű vizsgálatban a miglusztát-terápiával kombinált alfa-cipaglukozidáz vagy az önállóan alkalmazott cipaglukozidáz nem volt hatással a spermatogenezisre.

Egy patkányokon végzett I-es szegmensű termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatban a vizsgálat nőtény termékenységi komponensében mind az önmagában alkalmazott miglusztátnál (60 mg/ttkg), mind a kombinált kezelési csoportban (400 mg/ttkg alfa-cipaglukozidáz és 60 mg/ttkg orális miglusztát) beágyazódás előtti veszteséget figyeltek meg, amit a miglusztáthoz kapcsolódónak tekintettek. A kombinációs kezelés esetében az alfa-cipaglukozidáz és a miglusztát maximálisan ajánlott emberi dózisánál (MRHD) a plazma AUC-expozíciója alapján 27-szeres, illetve 4-szeres volt a határérték.

Egy II-es szegmensű embrionális–magzati fejlődési vizsgálatban nem figyeltek meg nemkívánatos eredményeket vemhes patkányoknál vagy azok utódainál.

Egy nyulakon végzett embrionális–magzati fejlődési vizsgálatban nyilvánvalóak voltak az anyát érintő hatások, köztük a csökkent táplálékfogyasztás és a testtömeg-gyarapodás mind a kombinációs, mind a miglusztátot önállóan kapott csoportban. A miglusztáttal kombinált alfa-cipaglukozidáz (de a miglusztát nélküli alfa-cipaglukozidáz nem) nyulaknál fokozott szív- és érrendszeri malformációkat (a pulmonalis törzs atresiaja, kamrai septumdefektus és dilatált aortaív) okozott az alfa-cipaglukozidáz, illetve a miglusztát maximális javasolt humán dózisának 16-szorosára, illetve 3-szorosára növelt expozíció hatására egyszeri dózis alapján, vagy 112-szeresének és 21-szeresének megfelelő kumulatív expozíció után. Nem zárható ki azonban, hogy a nyulaknál megfigyelt embrionális–magzati káros hatások a kombináció egyszeri expozícióját követően jelentkeztek. A kombinációs csoportra vonatkozóan nem lehetett megállapítani a megfigyelt káros hatást nem okozó szintet (NOAEL), mivel csak egy kombinációs dózist vizsgáltak.

Egy patkányokkal végzett, III-as szegmensű prae- és postnatalis vizsgálatban nem észleltek közvetlenül a alfa-cipaglukozidáznak vagy a miglusztátnak tulajdonítható káros anyai vagy szülés utáni fejlődési hatásokat. A kombinált kezelési csoportból származó patkányoknál a tej értékelése mutatta a miglusztát szekrécióját és az alfa-cipaglukozidáz kiválasztását a patkánytejbe. Az adagolás után 2,5 órával az alfa-cipaglukozidáznak a patkánytejben a plazmában mérthez viszonyított expozíciós aránya 0,038 volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-citrát-dihidrát (E331)
Citromsav-monohidrát (E330)
Mannit (E421)
Poliszorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan tartály
3 év

Feloldott gyógyszerkészítmény

Feloldás után a gyógyszerkészítmény használat közbeni kémiai, fizikai és mikrobiológiai stabilitása 2 °C–8 °C-on 24 órán keresztül igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a feloldott készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem vetik alá azonnal hígításnak, a hígítás előtti használat közbeni tárolási idő és szükséges körülmények szem előtt tartása, illetve biztosítása a felhasználó felelősségét képezi és normális esetben nem haladná meg a 24 órát, illetve a 2 °C–8 °C-ot.

Hígított gyógyszerkészítmény

Feloldás utáni hígítást követően a használat közbeni kémiai, fizikai és mikrobiológiai stabilitás 0,5 mg/ml és 4 mg/ml között 2 °C–8 °C-on 24 órán át igazolt, azután pedig a készítmény szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-ig) legfeljebb 6 órán át tárolható, az infúzióhoz elegendő idő biztosítására.

Aszeptikus módszerek alkalmazása

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszerkészítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a használat közbeni tárolási idő és szükséges körülmények szem előtt tartása, illetve biztosítása a felhasználó felelősségét képezi és normális esetben nem haladná meg a 24 órát, illetve a 2 °C–8 °C-ot. A tárolási időt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-ig) legfeljebb 6 órán át tartó időszak követheti, az infúzióhoz elegendő idő biztosítására.

Ne fagyassza le az elkészített injekciós üveget vagy a hígított alfa-cipaglükozidázoldatot az infúziós zsákban.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C–8 °C).

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában .

A készítmény feloldás utáni tárolására és annak hígítására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3. pontban.

6.5. Csomagolás típusa és kiszerelése

105 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, I-es típusú, borostyánszínű, 20 ml-es injekciós üvegben, klórbutil gumidugóval és alumínium védőlappal, rajta sötétszürke műanyag fedéssel lezárva.

A csomagolás tartalma: 1, 10 vagy 25 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az infúzió előkészítése

Használjon aszeptikus technikát.

Minden Pombiliti injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra való.

Az adag kiszámítása

A beteg testtömege alapján határozza meg a feloldandó Pombiliti injekciós üvegek számát.

1. A beteg testtömege (kg) × dózis (mg/ttkg) = Beteg dózisa (mg)

2. A beteg dózisa (mg-ban) elosztva 105-tel (mg injekciós üvegenként) = A feloldandó injekciós üvegek száma

- Ha az injekciós üvegek száma törtre jön ki, kerekítse fel a következő egész számra.

Példa: egy 65 kg-os betegnél, 20 mg/ttkg dózisban

- A beteg dózisa (mg): $65 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/ttkg} = 1300 \text{ mg}$ összdózis
- A feloldandó injekciós üvegek száma: $1300 \text{ elosztva } 105 \text{ mg-mal injekciós üvegenként} = 12,38$ injekciós üveg, ami kerekítve 13 injekciós üveg.
- Vegyen ki 7,0 ml-t az első 12 üveg mindegyikéből;
- 0,38 injekciós üveg $\times 7,0 \text{ ml} = 2,66 \text{ ml}$ 2,7 ml-re kerekítve a 13 üvegből.

A feloldáshoz és hígításhoz szükséges tételek

- Pombiliti 105 mg-os injekciós üvegek
 - Steril, injekcióhoz való, szobahőmérsékletű (20 °C és 25 °C közötti) víz
 - Nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekció, szobahőmérsékletű (20 °C és 25 °C közötti)
- Megjegyzés: Válasszon zsákméretet a beteg testtömege alapján.
- **18 G vagy kisebb átmérőjű tű**

Feloldás előtti tevékenységek

- A Pombiliti injekciós üvegeket ki kell venni a hűtőszekrényből (2 °C és 8 °C között), és hagyni kell, hogy szobahőmérsékletűre melegedjenek (azaz körülbelül 30 percig 20 °C és 25 °C között).
- Ne használja fel, ha a liofilizált por elszíneződött, vagy ha a zár sérült, vagy ha a lezárás gombja eltávolításra került.

A liofilizált por feloldása

1. Oldja fel mindegyik injekciós üveg tartalmát úgy, hogy lassan 7,2 ml injekcióhoz való steril vizet cseppent az injekciós üveg belsejébe, nem pedig közvetlenül a liofilizált porra. Kerülje a steril víz erőteljes hozzáadását a liofilizált porhoz, így előzze meg a keverék habzását.
2. Döntse meg és forgassa finoman az injekciós üvegeket a por feloldásához. Ne fordítsa fejjel lefelé, ne döntse és ne rázza. A liofilizált por feloldása általában 2 percet vesz igénybe.
3. Ellenőrizze, hogy az elkészített injekciós üvegekben nincs-e szemcsés anyag vagy elszíneződés. A feloldott térfogat átlátszó vagy opálos, szintelen vagy enyhén sárgás oldatként jelenik meg, idegen részecskéktől mentes, és gyakorlatilag mentes a fehér vagy áttetsző részecskéktől is. Ha az azonnali ellenőrzés során idegen anyag figyelhető meg, vagy ha az oldat elszíneződött, ne használja fel.
4. Ismételje meg a fenti lépéseket annyiszor, ahány injekciós üveg szükséges a hígításhoz.

Hígítás és az infúziós zsák előkészítése

1. Válasszon ki egy intravénás (iv.) zsákot, amely elegendő térfogattal rendelkezik ahhoz, hogy elérje a 0,5 mg/ml és 4 mg/ml közötti végső célkoncentráció-tartományt a hígított alfa-cipaglükózidáz oldatos iv. infúzióhoz.
2. Távolítsa el az infúziós zsákban lévő légteret. Távolítson el egyenlő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót, amelyeket a feloldott alfa-cipaglükózidáz teljes térfogatával (ml) kell helyettesíteni.
3. A feloldott térfogat lehetővé teszi 7,0 ml (105 mg-nak megfelelő) pontos felszívását mindegyik injekciós üvegből. Egy fecskendővel, amelyhez 18 G-nél nem nagyobb tűt csatlakoztat, lassan szívja fel az elkészített oldatot az injekciós üvegekből, beleértve 7,0 ml-nél kevesebb mennyiséget is a részlegesen feltöltött injekciós üvegre vonatkozóan, amíg a beteg adagját el nem éri. Kerülje el, hogy a fecskendőben hab képződjön. Az utolsó injekciós üvegben maradt feloldott oldatot semmisítse meg.

4. Lassan fecskendezze be a feloldott alfa-cipaglükózidáz oldatot közvetlenül a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatot tartalmazó infúziós zsákba. Ne fecskendezze az infúziós zsákban esetleg megmaradó légtérbe.
5. Óvatosan fordítsa meg az infúziós zsákot a hígított oldat összekeveréséhez. Ne rázza fel, és ne mozgassa túlságosan a zsákot. Az infúziós zsákot ne szállítsa intézetben belüli csőpostával.
6. Ismételje meg a lépéseket a többi infúziós zsákkal, hogy megkapja a beteg dózisához szükséges feloldott alfa-cipaglükózidáz teljes mennyiségét (ml).

Az infúziós oldatot az elkészítését követően a lehető leghamarabb kell beadni szobahőmérsékleten, lásd 4.2 pont.

Az alkalmazás előkészítése

Ha hígítás után nem lehet megkezdeni az infundálást, akkor a hígított oldat 2–8 °C-on legfeljebb 24 órán át marad stabil. Szobahőmérsékleten a tárolás nem ajánlott, lásd a felhasználás közbeni stabilitási tárolási feltételeket. Ne fagyassza le és ne rázza fel.

A hígított alfa-cipaglükózidáz tartalmazó, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos infúziós zsák tartalmát infúziós pumpával kell beadni.

Az infúzió megkezdése előtt vizsgálja meg az infúziós zsákot, hogy nem habzik-e, és ha habzik, hagyja, hogy a hab eloszoljon. A habzás megelőzése érdekében ne rázza és óvatosan kezelje az infúziós zsákot.

Intravénás szerelékkel kell használni egy beépített, kis proteinkötő kapacitású, 0,2 mikronos szűrővel. Ha az infúziós vezeték elzáródik az infúzió során, cserélje ki a szűrőt.

Más gyógyszerek nem adhatók be ugyanazon iv. szerelékkel, csak a hígított alfa-cipaglükózidáz oldat.

Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. március 20

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. FÜGGELÉK

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Hollandia

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv (Risk management plan - RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi. A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Oktatóanyagok otthoni infúzióhoz

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal a Pombiliti otthoni infúzió alkalmazáshoz szükséges oktatási anyagok tartalmáról és formátumáról,

beleértve a kommunikációs médiát, a forgalmazás módjait, valamint a program minden egyéb aspektusait.

A Pombiliti otthoni infúzióban történő alkalmazására vonatkozó oktatóanyagok célja, hogy útmutatást nyújtsanak az infúzióval kapcsolatos reakciók kockázatának kezelésére, beleértve az otthoni környezetben fellépő allergiás típusú túlérzékenységi reakciókat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol forgalomba hozzák a Pombilitit, az összes egészségügyi szakember, betegek/gondozók, akik várhatóan felírják, kiadják vagy alkalmazzák a Pombilitit, hozzáférjen a következő oktatóanyagokhoz:

- az otthoni infúzió tájékoztatója egészségügyi szakemberek számára;
- betegnek/gondozónak szóló útmutató infúziós naplóval együtt.

Az otthoni infúzió beadási útmutatójának a következő fő elemeket kell tartalmaznia:

- a Pombiliti elkészítésének és beadásának részletei, beleértve az előkészítés, feloldás, hígítás és alkalmazás összes lépését;
- útmutató a beteg orvosi értékeléséhez az infúzió otthoni beadása előtt;
- az IAR-okkal kapcsolatos jelekre és tünetekre vonatkozó információk, valamint a nemkívánatos gyógyszerreakciók (adverse drug reactions, ADR) kezelésére javasolt intézkedések a tünetek jelentkezésekor.

A beteg/gondozó útmutatójának a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- az IAR-okkal kapcsolatos jelekre és tünetekre vonatkozó információk, valamint az ADR-ek kezelésére javasolt intézkedések a tünetek jelentkezésekor;
- egy infúziós napló, amely az infúziók dokumentálására és a készítménnyel összefüggő IAR-ok dokumentálására használható, beleértve az allergiás típusú túlérzékenységi reakciókat az infúzió előtt, alatt vagy után.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pombiliti 105 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
alfa-cipaglükózidáz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

105 mg alfa-cipaglükózidázt tartalmaz injekciós üvegenként.
15 mg alfa-cipaglükózidázt tartalmaz feloldást követően az oldat ml-enként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

Nátrium-citrát-dihidrát (E331)

Citromsav-monohidrát (E330)

Mannit (E421)

Poliszorbát 80 (E433)

További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg

10 injekciós üveg

25 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

Feloldás és hígítás után intravénásan alkalmazandó.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FIGYELEM: A Pombiliti kizárólag miglusztát 65 mg kemény kapszulával együtt alkalmazható.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.
Az injekciós üveg fénytől védve, a külső dobozában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pombiliti 105 mg
Por koncentrátumhoz
alfa-cipaglükózidáz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

Feloldás és hígítás után iv. alkalmazandó.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

FIGYELEM: A Pombilitit kizárólag miglusztát 65 mg kemény kapszulával együtt alkalmazható.

Hűtőszekrényben tárolandó. Az injekciós üveg fénytől védve, a külső dobozában tartandó.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Pombiliti 105 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz alfa-cipaglükózidáz

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Pombiliti, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pombiliti alkalmazása előtt
3. Hogyan alkalmazzák a Pombilitit?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pombilitit tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pombiliti, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Mi az a Pombiliti?

A Pombiliti az „enzimpótló terápia” (enzyme-replacement therapy, ERT) egyik típusa, amelyet a késői megjelenésű Pompe-kór kezelésére alkalmaznak felnőtteknél. A Pombiliti hatóanyaga az alfa-cipaglükózidáz.

Milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pombilitit mindig egy másik gyógyszerrel, a miglusztát nevű 65 mg-os kemény kapszulával együtt alkalmazzák. Nagyon fontos, hogy elolvassa a miglusztát 65 mg kemény kapszulák betegtájékoztatóját is.

Ha bármilyen kérdése van az Ön által szedett gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hogyan működik a Pombiliti?

A Pompe-kórban szenvedőknél alacsony egy enzim, az alfa-glükózidáz (GAA) mennyisége. Ez az enzim segít a glikogén (egyfajta szénhidrát) szintjének szabályozásában a szervezetben.

A Pompe-kórban a glikogén testszerte nagy mennyiségben felhalmozódik az izmokban. Ez megakadályozza az izmok – például a járást vagy a légzést segítő izmok, vagy a szívizomzat – megfelelő működését.

A Pombiliti bejut a Pompe-kór által érintett izomsejtekbe. Amikor a sejtekben van, a gyógyszer úgy hat, mint a GAA, és segíti a glikogén lebontását, a glikogénszint szabályozását.

2. Tudnivalók a Pombiliti alkalmazása előtt

Nem kaphat Pombiliti-t

- Ha korábban életveszélyes érzékenységi reakció lépett fel Önnél a(z):
 - alfa-cipaglikozidáz miatt;
 - miglusztát miatt;
 - vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely egyéb összetevője miatt.
- Ha korábban már le kellett állítani infúziót és nem lehetett újraindítani életveszélyes túlérzékenységi reakciók miatt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pombiliti alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy ápolójának, ha az alábbiak Önre is vonatkoznak, ha úgy gondolja, hogy azok Önre is vonatkozhatnak, vagy ha más enzimpótló terápiával (ERT) korábban ilyen reakciót tapasztalt:

- allergiás reakciókat, köztük anafilaxiás sokkot (súlyos allergiás reakciót) – az életveszélyes reakciók tüneteit lásd az alábbi, 4. „Lehetséges mellékhatások” című részben;
- infúzióval kapcsolatos reakciót, a gyógyszer beadása közben vagy az azt követő néhány órában – az életveszélyes reakciók tüneteit lásd az alábbi, 4. „Lehetséges mellékhatások” című részben.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha kórelőzményében szív- vagy tüdőbetegség szerepel. Ezek az állapotok romolhatnak a Pombiliti-infúzió alatt vagy közvetlenül utána. Azonnal szóljon egy orvosnak vagy ápolónak, ha légszomjat, köhögést, szapora vagy rendszertelen szívverést, illetve bármilyen más mellékhatást tapasztal, ami e betegségei miatt jelentkezhet.

Arról is tájékoztassa kezelőorvosát, ha feldagad a lábszára vagy testszerte dagadást, illetve súlyos bőrkíütést tapasztal, vagy ha vizeletürítéskor habos a vizelete. Kezelőorvosa dönti el, hogy leállítsák-e a Pombiliti-infúziót, és megfelelő orvosi ellátásban részesíti Önt. Kezelőorvosa dönti el azt is, hogy Ön kaphatja-e továbbra is a Pombilitit.

Kezelés előtti gyógyszerek szedése

A Pombiliti alkalmazása előtt orvosa más gyógyszereket is adhat Önnek. Ezek a gyógyszerek a következők:

- antihisztaminok és kortikoszteroidok az infúzióval kapcsolatos reakciók megelőzésére vagy csökkentésére;
- lázcsillapítók a láz csökkentésére.

Gyermekek és serdülők

Ezt a gyógyszert nem szabad 18 évesnél fiatalabb betegeknek adni, mert ebben a korcsoportban a Pombiliti és a miglusztát együttes hatása nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a Pombiliti

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ide tartoznak a vény nélkül kapható, akár gyógynövény alapú készítmények is.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nincs tapasztalat a miglusztáttal kombinált Pombiliti terhesség alatti alkalmazásáról.

- Ne kapjon Pombilitit és/vagy vegyen be 65 mg miglusztát kemény kapszulát, ha terhes. Feltétlenül azonnal szóljon kezelőorvosának, ha teherbe esik, ha úgy gondolja, hogy fennállhat Önnél a

terhesség lehetősége, vagy ha terhességet tervez. A születendő gyermekre nézve kockázatok állhatnak fenn.

- A miglusztáttal kombinált Pombiliti nem adható szoptató nőknek. Döntést kell hozni a kezelés vagy a szoptatás befejezéséről.

Fogamzásgátlás és termékenység

A fogamzóképes nőbetegeknek megbízható fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk mindkét gyógyszer alkalmazása idején és leállításuk után 4 hétig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pombiliti vagy a kezelés előtt szedett gyógyszerek alkalmazása után szédülhet, álmos lehet vagy alacsony lehet a vérnyomása. Ebben az esetben ne vezessen, és ne használjon semmilyen eszközt vagy gépet.

A Pombiliti nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 10,5 mg nátriumot (a konyhasó/asztali só fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként. Ez egy felnőtt javasolt maximális napi étrendi nátriumbevitelének 0,52%-a.

3. Hogyan adják be a Pombilitit?

A Pombilitit orvos vagy ápoló adja be Önnek. Infúzióval adják be egy vénába. Ezt intravénás infúciónak nevezzük.

Beszéljen kezelőorvosával, ha otthon szeretne kezelést kapni. Kezelőorvosa értékeli a helyzetet majd eldönti, hogy biztonságos-e az Ön számára a Pombiliti-infúziót otthoni alkalmazása. Ha a Pombiliti infúzió során bármilyen mellékhatást tapasztal, az otthoni infúziót felügyelő megbízott leállíthatja az infúziót, és elkezdheti a megfelelő orvosi kezelést.

A Pombilitit miglusztáttal együtt kell alkalmazni. A miglusztát 65 mg-os kapszulákat csak alfa-cipaglükoszidázzal együtt használhatja. **NE** használja a 100 mg-os miglusztát kapszulát (az egy másik készítmény). Tartsa be orvosa utasításait, és olvassa el a 65 mg-os miglusztát kemény kapszula betegtájékoztatóját az ajánlott adaghoz.

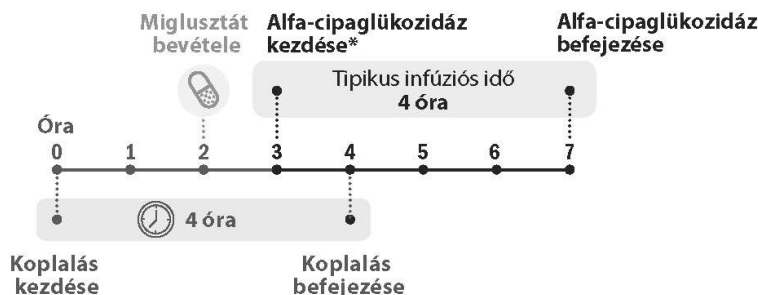
Mennyi Pombilitit adnak be?

A beadott gyógyszer mennyisége a beteg testtömegétől függ. Az ajánlott kezdő adag 20 mg testtömeg-kilogrammonként.

Mikor és mennyi ideig adják be a Pombilitit?

- Kéthetente egyszer fog Pombiliti-kezelést kapni. A 65 mg-os miglusztát kapszulákat a Pombilitivel azonos napon kell bevennie. A miglusztát szedésével kapcsolatos információkért olvassa el a 65 mg-os miglusztát kemény kapszula betegtájékoztatóját.
- A alfa-cipaglükoszidáz-infúziót a 65 mg-os miglusztát kemény kapszula bevétele után 1 órával kell elkezdni.
 - Az infúzió be adását megkezdése késés esetén sem haladhatja meg a miglusztát bevitelétől számított 3 órát.
- A alfa-cipaglükoszidáz-infúzió beadása körülbelül 4 órán át tart.

1. ábra A beadás menetrendje



* A alfa-cipaglükozidáz infúziós beadása a miglusztát kapszulák bevétele után 1 órával kezdődjön. Ha az infúziót valami késlelteti, a kezdete nem nyúlhat túl a miglusztát bevitelét követő 3 órán.

Váltás más enzimpótló terápiáról (ERT)

Ha jelenleg más ERT-vel kezelik:

- kezelőorvosa megmondja majd, hogy mikor kell abbahagynia a másik ERT-t a Pombiliti elkezdése előtt;
- beszéljen kezelőorvosával, amikor befejezte az utolsó adagot.

Ha az előírtnál több Pombilitit kapott

Ha nehézlégzése van, testét duzzadtnak érzi vagy puffadtnak érzi magát, vagy gyorsan ver a szíve, akkor lehet, hogy túl sok Pombilitit kapott; azonnal szóljon kezelőorvosának. A Pombiliti infúzió túl gyors beadása a szervezetben felgyülemelő nagy mennyiségű folyadékhoz kapcsolódó tüneteket okozhat, például légszomjat, szapora szívverést vagy testszerte jelentkező vizenyőt.

Ha kimaradt a Pombiliti adagja

Ha kihagyott egy infúziót, kérjük, a lehető leghamarabb vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy az gondozását végző egészségügyi szakemberrel, hogy a miglusztát utolsó bevétele után 24 órával átutemezzék a miglusztáttal kombinált Pombilitit.

Ha abbahagyja a Pombiliti alkalmazását

Beszéljen kezelőorvosával, ha abba szeretné hagyni a Pombiliti-kezelést. Betegsége tünetei rosszabbodhatnak, ha abbahagyja a kezelést.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Pombiliti a miglusztáttal együtt alkalmazandó, és ezen gyógyszerek bármelyikével előfordulhatnak mellékhatások. Mellékhatások főleg a Pombiliti infúzió adásakor (infúzióval összefüggő hatások) vagy rövidebb idő után jelentkeztek. Azonnal szólnia kell kezelőorvosának, ha infúzióval összefüggő reakciót vagy allergiás reakciót tapasztal. Ezen reakciók némelyike súlyossá és életveszélyessé válhat. Orvosa gyógyszereket adhat Önnek az infúzió előtt ezen reakciók megelőzése érdekében.

Infúzióval összefüggő reakciók

A legtöbb infúzióval összefüggő reakció enyhe vagy mérsékelt erősségű. Az infúzióval összefüggő reakció tünetei lehetnek a nehézlégzés, puffadás, láz, hidegrázás, szédülés, bőrpír, bőrviszketés és kiütés.

Allergiás reakciók

Az allergiás reakciók közé tartozhatnak olyan tünetek, mint a bárhol a testen jelentkező bőrkiütés, puffadt szemek, hosszan tartó légzési nehézség, köhögés, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata, bőrviszketés és csalánkiütés.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- Fejfájás.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Súlyos, életveszélyes allergiás reakció (anafilaxiás reakció);
- Szédülés;
- Remegés;
- Álmoság;
- Ízérzékelési zavar;
- Zsibbadás, bizsergés és tűszúrásszerű érzés (paraesthesia);
- Gyors szívverés;
- Bőrpír;
- Alacsony vérnyomás;
- Légzomj;
- Köhögés;
- Hasmenés;
- Émelygés (hányinger);
- Gyomorfájás;
- Bélgáz távozása;
- Puffadás;
- Hányás;
- Csalánkiütés;
- Bőrviszketés;
- Kiütés;
- Fokozott verejtékezés;
- Fájdalmas izom-összehúzódások;
- Izomfájdalom;
- Izomgyengeség;
- Ízületi fájdalom;
- Fáradtság;
- Láz;
- Hidegrázás;
- Kellemetlen érzés a mellkasban;
- Duzzanat a tű bevezetésének helyén;
- Fájdalom;
- A kéz, lábfej, boka, lábszár duzzanata ;
- Vérnyomás-emelkedés.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Allergiás reakció;
- Egyensúlytartási problémák;
- Égető érzés;
- Migrén;
- Ájulásközel érzés;
- Szokatlanul sápadt bőr;
- Asztma;

- Zihálás;
- Kellemetlen érzés a szájban és a torokban;
- Duzzadt torok;
- Gyomorrontás, emésztési zavar;
- Fájdalom vagy fájdalmas összehúzódások a nyelvcsőben;
- Szájfájás vagy kellemetlen érzés;
- Nyelvduzzanat;
- A bőr elszíneződése;
- A bőr duzzanata;
- Fájdalom a csípő és a bordák közötti területen;
- Izomfáradtság;
- Izommerevség;
- Gyengeség;
- Az arc, az íny, az ajkak, az áll fájdalma;
- Fájdalom a tü bevezetésének helyén;
- Általános rossz közérzet;
- Mellkasi fájdalom;
- Duzzadt arc;
- Testhőmérséklet-változások;
- Karcolás vagy sérülés a bőrön.

Mellékhatások jelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül is bejelentheti az V. függelékben felsorolt nemzeti bejelentési rendszer használatával. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pombilitit tárolni?

Orvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember felelős a készítmény tárolásáért és a fel nem használt injekciós üvegek megfelelő ártalmatlanításáért. Az alábbi információk egészségügyi szakembereknek szólnak:

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üvegek: Hűtőszekrényben (2–8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Hígítás után javasolt azonnal felhasználni. A Pombilitit tartalmazó intravénászsák eltarthatósága azonban 20-25 °C-on 6 órán át, 2–8 °C-on pedig 24 órán át igazolt.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pombiliti?

Az alfa-cipaglükoszidáz hatóanyagot tartalmazza. Egy injekciós üveg 105 mg alfa-cipaglükoszidát

tartalmaz. A feloldást követően az oldat az injekciós üvegben 15 mg alfa-cipaglükózidázt tartalmaz ml-enként. Az intravénás zsákban a hígított alfa-cipaglükózidáz ajánlott végső koncentrációja 0,5 mg/ml és 4 mg/ml között van.

Egyéb összetevők:

- nátrium-citrát-dihidrát (E331);
- citromsav-monohidrát (E330);
- mannit (E421);
- poliszorbát 80 (E433).

Milyen a Pombiliti külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Pombiliti fehér vagy enyhén sárgás por. A feloldás után átlátszó vagy opálos, színtelen vagy enyhén sárgás oldatként jelenik meg, idegen részecskéktől mentes, és gyakorlatilag fehér vagy áttetsző részecskék formájában részecskéktől mentes. Az elkészített oldatot tovább kell hígítani egy intravénás infúziós zsákba.

A Pombiliti por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

A csomag tartalma: 1 injekciós üveg, 10 injekciós üveg vagy 25 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+352) 800 27003
E-mail: 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

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-pošta: 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

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

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

Κύπρος

Amicus Therapeutics Europe Limited

Τηλ: (+357) 800 97595

E-mail: MedInfo@amicusrx.com

Sverige

Amicus Therapeutics Europe Limited

Tfn: (+46) 020 795 493

e-post: MedInfo@amicusrx.com

Latvija

Amicus Therapeutics Europe Limited

Tel: (+371) 800 05391

e-pasts: MedInfo@amicusrx.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Amicus Therapeutics, UK Limited

Tel: (+44) 08 0823 46864

E-mail: MedInfo@amicusrx.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján-
<http://www.ema.europa.eu> található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó
információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Használati utasítás – feloldás, hígítás és alkalmazás

A Pombilitit injekcióhoz való vízzel kell feloldani, majd 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekcióval kell hígítani, majd intravénás infúzióban kell beadni. A feloldást és hígítást a helyes gyakorlat szabályainak megfelelően kell végezni, különös tekintettel az aszeptizsra.

Mivel ez a gyógyszer egy fehérje, az elkészített oldatban és a végső hígított infúziós zsákokban részecskéképződés léphet fel. Ezért a beadáshoz egy 0,2 mikronos alacsony fehérjekötő lapacitású, szerelékbe épített szűrőt kell használni. Kimutatták, hogy a 0,2 mikronos beépített szűrő eltávolítja a látható részecskéket, és nem okoz nyilvánvaló fehérjevesztést vagy aktivitáscsökkenést.

Az adott betegeknek adandó dózis alapján határozza meg a feloldandó injekciós üvegek számát (mg/kg), és vegye ki a szükséges injekciós üvegeket a hűtőszekrényből, hogy szobahőmérsékletűre melegedhessenek (körülbelül 30 perc). Minden Pombiliti injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra való.

Alkalmazzon aszeptikus technikát.

Feloldás

Minden 105 mg-os Pombiliti injekciós üvegenként 7,2 ml injekcióhoz való vízzel oldandó fel egy fecskendővel, amelyhez 18 G-nél nem nagyobb tűt csatlakoztat. Az injekcióhoz való vizet lassan, az injekciós üveg oldalán cseppenként adagolja, és ne közvetlenül a liofilizált porra. Döntse meg és forgassa finoman az injekciós üvegeket a por feloldásához. Ne fordítsa fejjel lefelé, ne döntse és ne rázza. Az extrakciós térfogat átlátszó vagy opálos, szintelen vagy enyhén sárgás oldatként jelenik meg, idegen részecskéktől mentes, és gyakorlatilag fehér vagy áttetsző részecskék formájában részecskéktől mentes. Végezzen azonnali ellenőrzést, hogy az elkészített injekciós üvegekben nincs-e szemcsés anyag vagy elszíneződés. Ne használja fel, ha az azonnali ellenőrzés során a fent leírtaktól eltérő idegen részecskéket észlel, vagy ha az elkészített oldat elszíneződött. Az elkészített oldat pH-értéke körülbelül 6,0.

Feloldás után ajánlott az injekciós üvegeket azonnal hígítani (lásd alább).

Hígítás

A fentiek szerint történő feloldás esetén az injekciós üvegben lévő elkészített oldat 15 mg alfa-cipaglükoszidát tartalmaz ml-enként. Az elkészített térfogat lehetővé teszi 7,0 ml (105 mg-nak megfelelő) pontos felszívását minden injekciós üvegből. Ezt ezután tovább kell hígítani az alábbiak szerint: Egy fecskendővel, amelyhez 18 G-nél nem nagyobb tűt csatlakoztat, lassan szívja fel az elkészített oldatot az injekciós üvegekből, beleértve 7,0 ml-nél kevesebb mennyiséget is a részlegesen feltöltött injekciós üveg esetében, amíg a beteg adagját el nem éri. Az alfa-cipaglükoszidáz ajánlott végső koncentrációja az infúziós zsákokban 0,5 mg/ml és 4 mg/ml között van. Távolítsa el az infúziós zsákban lévő légteret. Szívjon ki a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatból a feloldott Pombilitinek megfelelő mennyiséget, amelynek a helyére bejuttatja a gyógyszert. Lassan fecskendezze be a feloldott Pombilitit közvetlenül a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióba. Óvatosan forgassa az infúziós zsákot a hígított oldat összekeveréséhez. Ne rázza fel, és ne mozgassa erőteljesen az infúziós zsákot.

Az elkészített infúziós oldatot az elkészítés után a lehető leghamarabb be kell adni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Alkalmazás

A Pombiliti infúzió beadását a miglusztát kemény kapszulák bevétele után 1 órával kell elkezdni. Az infúzió beadásának megkezdése késés esetén sem haladhatja meg a miglusztát bevitelétől számított 3 órát.

A Pombiliti javasolt dózisa 20 mg/ttkg kéthetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

Az infúziókat lépésenként kell beadni. Az első infúziójának javasolt sebessége az induláskor 1 mg/ttkg/óra. Ezt az infúziós sebességet fokozatosan növelni lehet 2 mg/ttkg/óra-val, körülbelül 30 percenként, ha nem jelentkeznek infúzióval összefüggő reakció (IAR) jelei, amíg a 7 mg/ttkg/óra maximális infúziós sebességet el nem érjük.