VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Pombiliti 105 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Einn hettuglas inniheldur 105 mg af cípaglúkósídasa alfa.
Eftir blöndun hvers og eins hettuglass (sjá kafla 6.6), inniheldur lausnin 15 mg af cípaglúkósídasa alfa* í hverjum ml.

*α-glúkósídasasýra úr mönnum með bis-fosfórýleruðum N-glýkönum (bis-M6P) er framleidd í eggjastokkafrumum kínverskra hamstra (CHO) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 10,5 mg natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn)

Hvítur eða lítillega gulleitur frostþurrkaður stofn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Pombiliti (cípaglúkósídasi alfa) er langtíma ensímuppbótarmeðferð notuð í samsetningu með miglustati, sem eykur stöðugleika ensímsins, til meðferðar hjá fullorðnum með síðkominn Pompe-sjúkdóm (skorti á sýru α-glúkósíðasa [GAA]).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

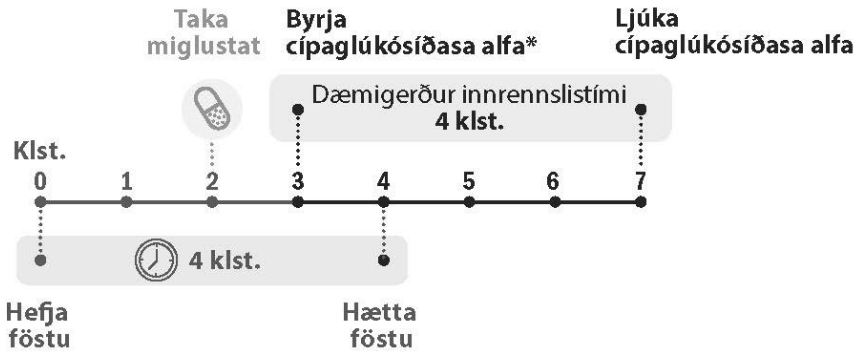
Meðferð á að vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð sjúklinga með Pompe sjúkdóm eða aðra arfgenga efnaskipta- eða tauga- og vöðvasjúkdóma.

Cípaglúkósídasa alfa verður að nota í samsetningu með miglustati 65 mg hörðum hylkjum. Þess vegna skal skoða samantekt á eiginleikum lyfs fyrir miglustat 65 mg hörð hylki áður en cípaglúkósíðasi alfa er notað með tilliti til fjölda hylkja (miðað við líkamsþyngd), skammtatíma og föstu.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af cípaglúkósídasa alfa er 20 mg/kg líkamsþyngdar aðra hverja viku. Hefja skal Pombiliti innrennsli 1 klst. eftir að miglustat hylki eru tekin. Ef innrennsli tefst skal ekki hefja það síðar en 3 klst. frá því að miglustat er tekið.

Mynd 1. Tímalína skammta



* Hefja skal cípaglúkósídasa alfa innrennsli 1 klst. eftir töku miglustat hylkja. Ef innrennsli tefst, skal ekki hefja það síðar en 3 klst. frá því að miglustat er tekið.

Reglulega skal meta svörun sjúklings við meðferð á grundvelli alhliða mats á öllum klínískum einkennum sjúkdómsins. Ef ófullnægjandi svörun fæst eða óásættanleg öryggisáhætta er fyrir hendi, skal íhuga að stöðva meðferð með cípaglúkósíðasa alfa í samsetningu með miglustati, sjá kafla 4.4. Annaðhvort skal halda áfram eða hætta notkun á báðum lyfjum.

Að skipta sjúklingum úr annarri ensímuppbótarmeðferð
Ef sjúklingur er að skipta úr annarri ensímuppbótarmeðferð yfir í meðferð með cípaglúkósíðasa alfa í samsetningu með miglustati má sjúklingurinn hefja meðferð með cípaglúkósíðasa alfa-miglustati á næsta áætlaða skammtatíma (þ.e. um það bil 2 vikum eftir seinasta skammt ensímuppbótarmeðferðar).

Ráðleggja skal sjúklingum, sem hafa skipt úr annarri ensímuppbótarmeðferð yfir í meðferð með cípaglúkósíðasa alfa í samsetningu með miglustati, að halda áfram með hverja þá forlyfjameðferð sem notuð var með fyrri ensímuppbótarmeðferð til að lágmarka aukaverkanir af völdum innrennslis. Í samræmi við þol er hægt að breyta forlyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

Gleymdur skammtur
Ef ekki er hægt að hefja innrennsli með cípaglúkósíðasa alfa innan 3 klst. eftir inntöku miglustats, skal finna nýjan tíma fyrir meðferð með cípaglúkósíðasa alfa og miglustati að minnsta kosti 24 klst. eftir inntöku miglustats. Ef cípaglúkósíðasi alfa og miglustat gleymast bæði skal hefja meðferð eins fljótt og auðið er.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Takmörkuð reynsla er af notkun cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir aldraða sjúklinga (sjá kafla 5.2).

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi
Öryggi og verkun meðferðar með cípaglúkósíðasa alfa í samsetningu með miglustati hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi. Við gjöf aðra hverja viku, er ekki búist við að aukinn plasmastyrkur miglustats, vegna miðlungs eða verulegrar skerðingar á nýrna- eða lifrarstarfsemi, hafi veruleg áhrif á útsetningu fyrir cípaglúkósíðasa alfa, og ekki er búist við að það hafi áhrif á verkun og öryggi cípaglúkósíðasa alfa á klínískt mikilvægan hátt. Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Öryggi og verkun cípaglúkósíðasa alfa hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og ekki er hægt að mæla með ákveðinni skammtaáætlun hjá þessum sjúklingum.

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Cípaglúkósíðasa alfa á að gefa með innrennsli í bláæð.

Innrennsli 20 mg/kg skammts er venjulega gefið á 4 klst. ef það þolist. Innrennsli skal gefa í þrepum. Mælt er með að upphafshraði cípaglúkósíðasa alfa innrennslis sé 1 mg/kg/klst. og sé aukið í 2 mg/kg/klst. þrepum á um það bil 30 mín. fresti ef engin merki eru um aukaverkanir vegna innrennslis þar til hámarkshraða er náð sem er 7 mg/kg/klst. Við ákvörðun innrennslishraða á að hafa fyrri reynslu sjúklingsins af innrennsli að leiðarljósi. Innrennslishraða er hægt að minnka eða stöðva tímabundið ef um er að ræða vægar til í meðallagi miklar aukaverkanir af völdum innrennslisins. Ef um er að ræða verulegt ofnæmi, bráðaofnæmi, alvarlegar eða miklar aukaverkanir af völdum innrennslisins, skal tafarlaust hætta gjöf og hefja viðeigandi læknismeðferð (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Innrennsli heima fyrir
Íhuga má innrennsli heima fyrir með cípaglúkósíðasa alfa hjá sjúklingum sem þola innrennsli vel og eiga sér enga sögu um miðlungs eða verulegar aukaverkanir af völdum innrennslis í nokkra mánuði. Taka skal ákvörðun um hvort sjúklingur skuli fá innrennsli heima fyrir eftir að meðferðarlæknir hefur lagt mat á það og mælt fyrir um slíkt. Taka þarf tillit til undirliggjandi fylgisjúkdóma og hvort sjúklingurinn er fær um að uppfylla þær kröfur sem fylgja innrennsli heima fyrir þegar verið er að meta hvort sjúklingur sé hæfur til að fá innrennsli í heimahúsi. Taka þarf mið af eftirfarandi skilyrðum:

- Sjúklingur má ekki hafa viðvarandi samhliða ástand sem, að mati læknis, getur haft áhrif á getu sjúklings til að þola innrennsli.
- Talið er að ástand sjúklingsins sé stöðugt. Ljúka þarf alhliða mati áður en hægt er að hefja innrennsli heima fyrir.
- Sjúklingurinn verður að hafa fengið cípaglúkósíðasa alfa innrennsli undir eftirliti læknis með sérfræðiþekkingu á meðferð sjúklinga með Pompe-sjúkdóm í nokkra mánuði, en slíkt gæti farið fram á sjúkrahúsi eða í öðrum viðeigandi göngudeildum. Skjalfest reynsla af innrennsli sem hefur þolast vel er forsenda þess að hægt sé að hefja innrennsli heima fyrir.
- Sjúklingurinn verður að vera tilbúinn og hafa getu til að hlíta verklagsreglum í tengslum við innrennsli heima fyrir.
- Nauðsynlegt er að koma upp innviðum, úrræðum og verklagsreglum, þar með talið þjálfun og það þarf að vera aðgengilegt heilbrigðisstarfsmanni til að hægt sé að hefja innrennsli heima fyrir. Heilbrigðisstarfsmaður á ávallt að vera til staðar á meðan innrennsli heima fyrir stendur yfir og í

ákveðinn tíma eftir að innrennsli lýkur, en það fer eftir þoli sjúklings áður en hann hóf innrennslismeðferð heima fyrir.

Ef sjúklingur finnur fyrir aukaverkunum á meðan innrennsli heima fyrir stendur yfir, skal stöðva innrennsli tafarlaust og hefja viðeigandi læknismeðferð (sjá kafla 4.4). Síðari innrennsli gætu þurft að eiga sér stað á sjúkrahúsi eða í viðeigandi göngudeild þar til engin slík aukaverkun er til staðar. Skammti og innrennslishraða má ekki breyta án samráðs við lækninn sem ber ábyrgð á meðferðinni.

Blandaði vökvinn er tær til ópallýsandi, litlaus til örlítið gul lausn fyrir þynningu. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Lífshættulegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, þegar ekki tókst að gefa lyfið aftur eftir hlé á lyfjagjöf (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Frábending fyrir miglustati.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Bráðaofnæmi og aukaverkanir tengdar innrennslinu

Alvarlegt bráðaofnæmi og aukaverkanir tengdar innrennslinu hafa komið fram hjá sumum sjúklingum á meðan innrennsli stendur og eftir innrennsli með cípaglúkósíðasa alfa, sjá kafla 4.8. Lyfjaforgjöf með andhistamíni til inntöku, hitalækkandi lyfjum og/eða barksterum má gefa til að aðstoða við teikn og einkenni, sem tengjast aukaverkunum vegna innrennslis, sem hafa komið fram við fyrri ensímuppbótarmeðferðir. Íhuga skal minnkun á innrennslishraða, tímabundna stöðvun á innrennsli, meðferð við einkennum með andhistamíni til inntöku eða hitalækkandi lyfjum og viðeigandi endurlífgunarráðstafanir til að meðhöndla alvarlegar aukaverkanir vegna innrennslis. Hægt er að meðhöndla vægar til miðlungsmiklar og tímabundnar aukaverkanir vegna innrennslis með því að hægja á innrennslishraða eða stöðva innrennslið, ekki er víst að þörf sé á að stöðva læknismeðferðina eða meðferð með cípaglúkósíðasa alfa.

Ef bráðaofnæmi eða alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram, skal tafarlaust gera hlé á innrennsli og hefja viðeigandi læknismeðferð. Fylgja skal gildandi læknisfræðilegum stöðlum fyrir bráðameðferð við bráðaofnæmisviðbrögðum og hjarta- og lungnaendurlífgunarbúnaður skal vera til staðar. Íhuga skal vandlega áhættu og ávinning af endurtekinni gjöf cípaglúkósíðasa alfa í kjölfar bráðaofnæmis eða alvarlegra ofnæmisviðbragða og gera viðeigandi endurlífgunarráðstafanir tiltækar ef ákvörðun er tekin um að gefa lyfið aftur. Ef sjúklingur fær bráðaofnæmi eða alvarleg ofnæmisviðbrögð heima fyrir og ef sjúklingur heldur áfram meðferð, skal næsta innrennsli eiga sér stað á sjúkrastofnunum, með úrræði til að takast á við slík læknisfræðileg neyðartilvik.

Hætta á bráðri hjarta- og öndunarbilun hjá næmum sjúklingum

Sjúklingar með bráða undirliggjandi öndunarfærasjúkdóma eða skerta hjarta- og/eða öndunarstarfsemi geta verið í hættu á alvarlegri versnun á hjarta- eða öndunarerfiðleikum meðan á innrennsli stendur. Viðeigandi læknishjálp og eftirlitsráðstafanir eiga að vera tiltækar meðan á cípaglúkósíðasa alfa innrennsli stendur.

Mótefnafléttutengd viðbrögð

Greint hefur verið frá viðbrögðum tengdum ónæmissamstæðum við annarri ensímuppbótarmeðferð hjá sjúklingum sem höfðu háa IgG-mótefnatítra, þ.m.t. alvarleg húðviðbrögð og nýrungaheilkenni. Ekki er hægt að útiloka hugsanleg áhrif tengd öllum lyfjaflokknum. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til klínískra teikna og einkenna um altæk viðbrögð tengdum ónæmissamstæðum á meðan þeir fá cípaglúkósíðasa alfa með miglustati. Ef viðbrögð tengd ónæmissamstæðum koma fram skal íhuga að stöðva gjöf cípaglúkósíðasa alfa og hefja skal viðeigandi læknismeðferð. Endurmeta skal áhættu og ávinning fyrir hvern sjúkling af því að hefja aftur gjöf með cípaglúkósíðasa alfa í kjölfar viðbragða tengdum ónæmissamstæðum.

Natríum

Lyfið inniheldur 10,5 mg natríum í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,52% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu eða 2 grömmum af natríum skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar fyrir fullorðna.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum cípaglúkósíðasa alfa eða cípaglúkósíðasa alfa í samsetningu með miglustati. Þar sem cípaglúkósíðasi alfa er raðbrigða prótein úr mönnum er ólíklegt að milliverkanir við önnur lyf verði fyrir tilstuðlan cýtókróms p450 eða P-gP.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati stendur og í 4 vikur eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 5.3). Ekki er mælt með þessu lyfi fyrir konur á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn.

Meðganga

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun cípaglúkósíðasa alfa í samsetningu með miglustati á meðgöngu. Dýrarannsóknir með cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati sem og með miglustati einu og sér hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Cípaglúkósíðasi alfa í samsettri meðferð með miglustati er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort cípaglúkósíðasi alfa og miglustat skiljist út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna seytingu miglustats og útskilnað cípaglúkósíðasa alfa í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura/ungabörn. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferð fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati.

Frjósemi

Engin klínísk gögn eru fyrirliggjandi varðandi áhrif cípaglúkósíðasa alfa eins og sér eða í samsettri meðferð með miglustati á frjósemi.

Hjá karlkyns rottum komu ekki fram nein áhrif á sæðismyndun í kjölfar gjafar cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati eða með cípaglúkósíðasa alfa einu og sér (sjá kafla 5.3).

Hjá kvenkyns rottum kom fram aukning á fanglátum fyrir hreiðrun með cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati og með miglustati einu og sér (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Cípaglúkósíðasi alfa hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem tilkynnt hefur verið um sundl, lágþrýsting og svefndrunga sem aukaverkanir. Gæta skal varúðar við akstur eða notkun tækja eða véla eftir að hafa fengið cípaglúkósíðasa alfa.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem einungis má rekja til cípaglúkósíðasa alfa voru sundl (2,6%), andlitsroði (2,0%), svefndrungi (2,0%), óþægindi fyrir brjósti (1,3%), hósti (1,3%), bólga á innrennslisstað (1,3%) og verkur (1,3%).

Tilkynntar alvarlegar aukaverkanir sem einungis má rekja til cípaglúkósíðasa alfa voru bjúgur í koki (0,7%), tilfinning um yfirlið (0,7%), sótthiti (0,7%), kuldahrollur (4,0%), mæði (0,7%) og hvæsandi öndun (0,7%).

Tafla yfir aukaverkanir

Mat á aukaverkunum var framkvæmt út frá einstaklingum sem fengu cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati í samantekinni öryggisgreiningu úr 3 klínískum rannsóknum. Heildartími útsetningar var að meðaltali 28,0 mánuðir.

Tíðni aukaverkana er flokkuð eftir MedDRA líffæraflokki í töflu 1. Viðeigandi tíðniflokkar aukaverkana eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Samantekt á aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu cípaglúkósíðasa alfa

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun (kjörheiti)
Ónæmiskerfi	Algengar	Bráðaofnæmisviðbrögð‡[1]
	Sjaldgæfar	Ofnæmi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl*, skjálfti, svefndrungi*, bragðtruflun, náladofi
	Sjaldgæfar	Jafnvægisröskun, sviðatilfinning*, mígreni[4], tilfinning um yfirlið*
Hjarta	Algengar	Hraðtaktur[6]
Æðar	Algengar	Andlitsroði*, lágþrýstingur
	Sjaldgæfar	Fölvi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Mæði, hósti*
	Sjaldgæfar	Astmi, óþægindi í munnkoki*, bjúgur í koki*, önghljóð*
Meltingarfæri	Algengar	Niðurgangur, ógleði, kviðverkur[7], vindgangur, þensla í kvið, uppköst
	Sjaldgæfar	Meltingartruflanir*, verkur í vélinda*, krampi í vélinda, óþægindi í munni*, verkur í munni, bólgin tunga*
Húð og undirhúð	Algengar	Ofsakláði[3], útbrot[2], kláði, ofsvitnun

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun (kjörheiti)
	Sjaldgæfar	Litabreytingar í húð, húðbjúgur*
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Vöðvakrampar, vöðvaverkir, liðverkir, vöðvaslappleiki
	Sjaldgæfar	Verkur í síðu, vöðvaþreyta, stífleiki í stoðkerfi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta, sótthiti, kuldahrollur, óþægindi fyrir brjósti*, bólga á innrennslisstað*, verkur*, bólga í útlimum
	Sjaldgæfar	Þróttleysi, verkir í andliti, verkur á innrennslisstað*, lasleiki*, brjóstverkur utan hjarta, bólga í andliti*
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkaður blóðþrýstingur[5]
	Sjaldgæfar	Líkamshitabreytingar*, eitilfrumnafækkun
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Sjaldgæfar	Húðfleiður*

* Eingöngu tilkynnt með cípaglúkósíðasa alfa
‡ Sjá fyrir neðan „Innrennslistengd viðbrögð“.
[1] Bráðaofnæmi, bráðaofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmislík viðbrögð eru flokkuð undir bráðaofnæmisviðbrögð.
[2] Útbrot, útbrot með hörundsroða og dröfnuútbrot eru flokkuð undir útbrot.
[3] Ofsakláði, ofsakláðaútbrot og hlutrænn ofsakláði flokkast undir ofsakláða.
[4] Mígreni og fyrirboði mígrenis flokkast undir mígreni.
[5] Háþrýstingur og hækkaður blóðþrýstingur flokkast undir hækkaðan blóðþrýsting.
[6] Hraðtaktur og skútahraðtaktur flokkast undir hraðtakt.
[7] Kviðverkir, verkur í efri hluta kviðar og verkur í neðri hluta kviðar eru flokkaðir undir kviðverkir.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Innrennslistengdar aukaverkanir
Greint var frá eftirfarandi innrennslistengdum aukaverkunum í 3. stigs rannsókninni meðan á cípaglúkósíðasa alfa innrennsli stóð eða innan 2 klst. eftir að innrennsli lauk: þensla í kviðarholi, kuldahrollur, sótthiti, sundl, bragðtruflun, mæði, kláði, útbrot og andlitsroði.

0,7% sjúklinga fundu fyrir alvarlegum bráðaofnæmisviðbrögðum (sem einkennist af almennum kláða, mæði og lágþrýstingi) í 3. stigs rannsókninni sem fengu cípaglúkósíðasa alfa og miglustat. 1,3% sjúklinga sem fengu cípaglúkósíðasa alfa og miglustat hættu meðferð vegna innrennslistengdra aukaverkana (bráðaofnæmi og kuldahroll). Flestar innrennslistengdar aukaverkanir voru vægar eða í meðallagi miklar og tímabundnar í eðli sínu.

Ónæmissvörun
Í 3. stigs rannsókninni jókst hlutfall einstaklinga sem ekki höfðu fengið ensímuppbótarmeðferð áður en þeir fengu meðferð með cípaglúkósíðasa alfa með jákvæðum sértækum and-rhGAA mótefnum og greinanlegum títrum úr 0% við grunngildi í 87,5% í síðustu rannsóknarheimsókn; hlutfall einstaklinga sem höfðu fengið ensímuppbótarmeðferð með jákvæðum sértækum and-rhGAA mótefnum og greinanlegum títrum hélst stöðugt hjá einstaklingum sem fengu meðferð með cípaglúkósíðasa alfa (83,1% við grunngildi í 74,1% í síðustu rannsóknarheimsókn).

Meirihluti einstaklinga sem fengu meðferð með cípaglúkósíðasa alfa voru jákvæðir eftir meðferð fyrir hlutleysandi mótefnum (Nabs), bæði meðal þeirra sem höfðu áður fengið ensímuppbótarmeðferð sem og þeirra sem ekki höfðu fengið ensímuppbótarmeðferð áður. Tíðni hömlunar á ensímvirkni Nabs var svipuð hjá einstaklingum sem fengu annaðhvort cípaglúkósíðasa alfa eða alglúkósíðasa alfa.

Einstaklingar sem fengu innrennslistengdar aukaverkanir eftir meðferð voru prófaðir með tilliti til and-rhGAA IgE (immúnóglóbín E) eftir að innrennslistengdar aukaverkanir komu fram; en engin skýr

tengsl fundust á milli tíðni innrennslistengdra aukaverkana og tíðni and-rhGAA IgE eða heildarmagns and-rhGAA mótefna.

Á heildina litið voru engin sýnileg tengsl á milli ónæmissvörunar og öryggis, lyfjahvarfa eða lyfhrifa. Hins vegar skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um altæk viðbrögð tengdum ónæmissamstæðum, sjá kafla 4.4.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Cípaglúkósíðasa alfa skammtar stærri en 20 mg/kg líkamsþyngdar hafa ekki verið rannsakaðir og reynsla af ofskömmtun fyrir slysni er ekki fyrir hendi til að veita upplýsingar um meðhöndlun ofskömmtunar. Um meðferð aukaverkana, sjá kafla 4.4 og 4.8.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ensím. ATC-flokkur: A16AB23

Verkunarháttur

Pompe-sjúkdómur stafar af skorti á sýru alfa-glúkósíðasa (GAA) sem brýtur niður glýkógen í glúkósa í leysikornum. Cípaglúkósíðasa alfa er ætlað að koma í stað innræna ensímsins sem er ekki til staðar eða skert.

Miglustat eykur stöðugleika cípaglúkósíðasa alfa sem lágmarkar tap á ensímvirkni í blóði meðan innrennsli stendur yfir með þessu sértæka vatnsrofsglýkógen ensími sem er auðgað með bis-M6P N-glýkönum fyrir bindingu með mikilli sækni við katjónóháðan mannósa-6-fosfatviðtaka (CI-MPR). Eftir bindingu er það tekið inn í leysikorn þar sem það gengst undir próteinsundrandi klofning og N-glýkan-klippingu sem bæði er nauðsynlegt til að fá þroskuðustu og virkustu formgerð GAA-ensímsins. Cípaglúkósíðasi alfa hefur síðan ensímvirkni og klýfur glýkógen og dregur úr glýkógeni í vöðva og dregur úr vefjaskemmdum.

Verkun og öryggi

52 vikna 3. stigs slembiröðuð, tvíblind, alþjóðleg, fjölsetra klínísk samanburðarrannsókn með virkum samanburði var gerð á fullorðnum einstaklingum (≥ 18 ára) sem greindust með Pompe-sjúkdóm. Einstaklingum var slembiraðað 2:1 til að fá 20 mg/kg cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með 195 mg eða 260 mg af miglustati byggt á þyngd einstaklingsins eða 20 mg/kg af alglúkósíðasa alfa ásamt lyfleysu aðra hverja viku í 52 vikur. Verkunarþýðið innihélt alls 122 einstaklinga, þar af 95 einstaklinga sem höfðu áður fengið ensímuppbótarmeðferð með alglúkósíðasa alfa og 27 einstaklingar höfðu aldrei fengið ensímuppbótarmeðferð.

Lýðfræðiupplýsingar, grunngildi fyrir 6 mínútna göngufjarlægð (6MWD) og FVC (heildarfráblástur) % metið í sitjandi stöðu voru almennt svipuð hjá báðum meðferðarhópunum, sjá töflu 2. Meira en tveir þriðju (67%) einstaklinga sem áður höfðu fengið ensímuppbótarmeðferð höfðu verið í ensímuppbótarmeðferð í meira en 5 ár áður en þeir fóru í 3. stigs rannsóknina (meðaltal 7,4 ár).

Tafla 2: Lýðfræðiupplýsingar þátttakenda og einkenni við grunngildi

Einkenni við grunngildi	Cípaglúkósíðasi alfa í samsetningu með miglustati n = 85	Alglúkósíðasi alfa í samsetningu með lyfleysu n = 37
Aldur við upplýst samþykki (ár), meðaltal (SD)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Karlkyn, n %	36 (42,4)	19 (51,4)
Þyngd (kg), meðaltal (SD)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
Með fyrri EUM, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Aldur við fyrsta EUM skammt (ár), meðaltal (SD)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), meðaltal (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Sitjandi % FVC, meðaltal (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: 6 mín. göngufjarlægð; EUM: ensímuppbótarmeðferð; FVC: heildarfráblástur; SD: staðalfrávik

Lykilendapunktar virkni voru meðal annars mat á 6MWD (aðalendapunkti) og FVC % metið í sitjandi stöðu. Lykilendapunktar lyfhrifa voru meðal annars kreatínkínasi í sermi (CK) og fjórsykrur glúkósa í þvagi (Hex-4).

Hreyfigeta

6 mín. göngufjarlægð (6MWD) eftir 52 vikur

Allir þátttakendur (sem höfðu áður fengið ensímuppbótarmeðferð og þeir sem ekki höfðu fengið slíka meðferð) sem fengu cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati bættu að meðaltali göngulengd um 20,0 metra frá grunnlínu samanborið við þá sem fengu meðferð með alglúkósíðasa alfa ásamt lyfleysu sem náðu að meðaltali 8,3 metrum lengra frá grunnlínu, sem gefur til kynna meðferðarverkun cípaglúkósíðasa alfa ásamt miglustati sem nemur 11,7 metrum (95% CI [-1,0; 24,4]; p = 0,07) (tafla 3).

Þátttakendur sem höfðu áður fengið ensímuppbótarmeðferð og fengu cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati (n = 65) höfðu að meðaltali betri göngufjarlægð frá grunnlínu sem nam 15,8 metrum samanborið við 0,9 metra að meðaltali fyrir alglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með lyfleysu (n = 30), sem gefur til kynna 14,9 metra meðferðarverkun cípaglúkósíðasa alfa/miglustats (95% CI [1,2; 28,6]).

Þátttakendur sem ekki höfðu áður fengið ensímuppbótarmeðferð og fengu cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati (n = 20) höfðu að meðaltali betri göngufjarlægð frá grunnlínu sem nam 28,5 metrum samanborið við 52,7 metra að meðaltali fyrir alglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með lyfleysu (n = 7), sem gefur til kynna -24,2 metra meðferðarverkun fyrir cípaglúkósíðasa alfa/miglustat (95% CI [-60,0; 11,7]).

Tafla 3: Samantekt á 6MWD hjá öllum einstaklingum eftir 52 vikur

6MWD (metrar)	Cípaglúkósíðasi alfa í samsetningu með miglustati	Alglúkósíðasi alfa í samsetningu með lyfleysu
Grunngildi n Meðaltal (SD) Miðgildi	 n = 85 357,9 (111,8) 359,5	 n = 37 351,0 (121,3) 365,5
Breyting frá grunngildi í viku 52 n Meðaltal (SD) (95% CI)	 n = 85 20,0 (3,5) (13,1; 26,9)	 n = 37 8,3 (5,3) (-2,2; 18,8)
Breyting í viku 52 Mism. á meðaltalsgildum (SE) (95% öryggisbil) Tvíhliða p-gildi	 11,7 (6,4) (-1.0, 24,4) p = 0,07*	

CI: öryggisbil; Mism: mismunur; SD: staðalfrávik; SE: staðalskekkja
Tilkynnt gögn sem byggja á greiningu á blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar (mixed model for repeated measures, MMRM) með raunverulegum tímapunkti mats (ITT-OBS þýði) að undanskildum frávikum í ITT-þýðinu.
* Aðalendapunktur náði ekki yfirburðum.

Lungnastarfsemi

FVC % metið í sitjandi stöðu eftir 52 vikur
Allir þátttakendur (sem höfðu áður fengið ensímuppbótarmeðferð og þeir sem höfðu ekki áður fengið ensímuppbótarmeðferð) sem fengu meðferð með cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati sýndu meðalbreytingu frá grunnlínu á FVC % metið í sitjandi stöðu sem nemur -1,4% samanborið við einstaklinga sem fengu alglúkósíðasa alfa-lyfleysu sem sýndu meðalbreytingu upp á -3,7%, sem bendir til cípaglúkósíðasa alfa-miglustats meðferðarverkunar sem nemur 2,3% (95% CI [0,2; 4,4]) (tafla 4).

Allir þátttakendur sem höfðu áður fengið ensímuppbótarmeðferð sem fengu meðferð með cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati (n = 65) sýndu meðalbreytingu á FVC frá grunnlínu sem nemur -0,2% samanborið við einstaklinga sem fengu alglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með lyfleysu (n = 30) sem sýndu meðalbreytingu sem nemur -3,8%, sem bendir til cípaglúkósíðasa alfa-miglustats meðferðarverkunar sem nemur 3,6% (95% CI [1,3; 5,9]).

Allir þátttakendur sem höfðu ekki áður fengið ensímuppbótarmeðferð sem fengu meðferð með cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati (n = 20) sýndu meðalbreytingu á FVC frá grunnlínu sem nam -5,2% samanborið við einstaklinga sem fengu alglúkósíðasa alfa-lyfleysu (n = 7) sem sýndu meðalbreytingu sem nam -2,4%, sem bendir til svipaðrar samdráttartíðni -2,8% munur með 95% CI (-7,8; 2,3).

Tafla 4: Samantekt á FVC % metið í sitjandi stöðu hjá öllum einstaklingum eftir 52 vikur

FVC % metið í sitjandi stöðu	Cípaglúkósíðasi alfa í samsetningu með miglustati	Alglúkósíðasi alfa í samsetningu með lyfleysu
Grunngildi n Meðaltal (SD) Miðgildi	 n = 85 70,7 (19,6) 70,0	 n = 37 69,7 (21,5) 71,0
Breyting frá grunngildi í viku 52 n Meðaltal (SD) (95% CI)	 n = 85 -1,4 (0,6) (-2,5; -0,3)	 n = 37 -3,7 (0,9) (-5,4; -2,0)
Breyting í viku 52 Mism. á meðaltalsgildum (SE) (95% öryggisbil)	2,3 (1,1) (0,2, 4,4)	

CI: öryggisbil; Mism: mismunur; SD: staðalfrávik; SE: staðalskekkja
Tilkynnt gögn sem byggja á greiningu á blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar (MMRM) með raunverulegum tímapunkti mats (ITT-OBS þýði) að undanskildum frávikum í ITT þýðinu.

Aukaendapunktar
Áhrifin sem sáust fyrir aukaendapunktana studdu niðurstöður sem fengust með 6MWD og FVC % metið í sitjandi stöðu.

Einstaklingar sem voru meðhöndlaðir með 20 mg/kg cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati, sem eykur stöðugleika ensímsins, aðra hverja viku sýndu -22,4% meðalminnkun á kreatínkínasa (CK) samanborið við +15,6% meðalhækkun hjá þeim sem fengu alglúkósíðasa alfa og lyfleysu og meðaltalslækkun sem nam -31,5% fyrir fjórsykrur glúkósa (Hex-4) samanborið við +11,0% meðalhækkun hjá einstaklingum sem fengu alglúkósíðasa alfa og lyfleysu eftir 52 vikur.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á cípaglúkósíðasa alfa hjá einum eða fleiri undirhópum barna í meðferð við glýkógengeymdargalla af gerð II (Pompe-sjúkdómur) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Cípaglúkósíðasi alfa var metið, með og án miglustats, hjá 11 rólfærum einstaklingum með síðkominn Pompe-sjúkdóm (LOPD) sem áður höfðu fengið ensímuppbótarmeðferð og þar náðist hámarksþéttni um það bil við lok 4 klst. innrennslis í bláæð og minnkaði á tvífasa hátt að 24 klst. frá upphafi innrennslis.

Tafla 5: Samantekt á lyfjahvörfum við ráðlagðan skammt

Breytur lyfjahvarfa	Cípaglúkósíðasi alfa 20 mg/kg í samsetningu með miglustati 260 mg	Cípaglúkósíðasi alfa 20 mg/kg
C_{max} (mcg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
$AUC_{0-\infty}$ (mcg*klst./ml)	1.812 (20,8)	1.410 (15,9)

$AUC_{0-\infty}$ = flatarmál undir ferli frá tíma 0 að óendanlegu; C_{max} = hámarksþéttni í plasma

Dreifing

Ekki er búist við að cípaglúkósíðasi alfa bindist plasmapróteinum. Meðaldreifingarrúmmál cípaglúkósíðasa alfa var á bilinu 2,0 til 4,7 l. Dreifingarhelmingunartími jókst um 48% eftir notkun bæði cípaglúkósíðasa alfa og miglustats. Að sama skapi minnkaði plasmaúthreinsun um 27%.

Eftir gjöf staks skammts af miglustati 260 mg í samsetningu með cípaglúkósíðasa alfa 20 mg/kg hjá fastandi fullorðnum einstaklingum með Pompe-sjúkdóm í 1/2 stigs rannsókn, jókst hluta-$AUC_{tmax-24\ klst.}$ (tími frá hámarksstyrk við lok innrennslis þar til 24 klst. eftir upphaf innrennslis) heildar GAA-próteins um 44% miðað við 20 mg/kg cípaglúkósíðasa alfa eitt og sér.

Cípaglúkósíðasi alfa fer ekki yfir blóð-heila þröskuldinn.

Brotthvarf

Brotthvarf cípaglúkósíðasa alfa fer fyrst og fremst fram í lifur fyrir tilstilli prótínsundrandi vatnsrofs. Meðalhelmingunartími brotthvarfs fyrir cípaglúkósíðasa alfa var á bilinu 1,6 til 2,6 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn, aldraðir og kynþáttur/þjóðerni
Samkvæmt samantekinni lyfjahvarfagreiningu höfðu kyn, aldur (18 til 74 ára gamlir) og kynþáttur/þjóðerni ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir cípaglúkósíðasa alfa í samsetningu með miglustati. Af heildarfjölda sjúklinga sem fengu cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati í klínískum rannsóknum fyrir einstaklinga með síðkominn Pompe-sjúkdóm voru 17 (11%) á aldrinum 65 til 74 ára og enginn var 75 ára og eldri.

Skert lifrarstarfsemi
Lyfjahvörf cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati hafa ekki verið metin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi
Engar rannsóknir hafa verið gerðar á cípaglúkósíðasa alfa í samsettri meðferð með miglustati hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki er búist við að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á brotthvarf cípaglúkósíðasa alfa.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Forklíniskar upplýsingar fyrir cípaglúkósíðasa alfa benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta.

Eituráhrif á æxlun og þroska

Í hlutarannsókn I hjá karlkyns rottum hafði cípaglúkósíðasi alfa í samsettri meðferð með miglustati eða cípaglúkósíðasi alfa einn og sér engin áhrif á sæðismyndun.

Í hlutarannsókn I á frjósemi og fósturvísisþroska snemma á fósturskeiði hjá rottum kom fram fanglát fyrir hreiðrun hjá kvenkyns dýrum í frjósemishluta rannsóknarinnar, bæði fyrir miglustat eitt og sér og hjá hópnum sem fékk samsetta meðferð, og var talið tengjast miglustati. Fyrir samsetta meðferð voru mörk fyrir cípaglúkósíðasa alfa 27-föld og mörk fyrir miglustat 4-föld miðað við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (MRHD), samkvæmt AUC-gildi fyrir útsetningu í plasma.

Í hlutarannsókn II á þroska fósturvísa og fósturs komu engar aukaverkanir sem rekja mátti beint til cípaglúkósíðasa alfa eða miglustats fram hjá ungafullum rottum eða afkvæmum þeirra.

Í rannsókn á þroska fósturvísa og fóstra hjá kanínum komu fram greinileg áhrif á móður, þ.m.t. minni matarneysla og minnkuð þyngdaraukning, fyrir hópinn sem fékk samsetta meðferð og miglustat eitt og sér. Samsett meðferð cípaglúkósíðasa alfa og miglustats (en ekki cípaglúkósíðasa alfa án miglustats) leiddi til aukinnar vansköpunar á hjarta- og æðakerfi (lokaður lungnastofn, sleglaskiptargalli og víkkaður ósæðarbogi) hjá kanínum við 16-falda og 3-falda útsetningu miðað við MRHD fyrir cípaglúkósíðasa alfa og miglustat, í sömu röð, byggt á stökum skammti, eða 112-falda og 21-falda útsetningu, í sömu röð, byggt á uppsöfnuðum skammti. Þó er ekki hægt að útiloka að aukaverkanir á fósturvísi og fóstur sem komu fram hjá kanínum gætu hafa komið fram í kjölfar stakrar útsetningar fyrir samsettu meðferðinni. Ekki var hægt að setja fram mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) fyrir hópinn sem fékk samsetta meðferð, þar sem aðeins einn skammtur samsettrar meðferðar var prófaður.

Í hlutarannsókn III á þroska fyrir og eftir got hjá rottum komu ekki fram nein skaðleg áhrif á móður eða þroska unga eftir got sem rekja mátti beint til cípaglúkósíðasa alfa eða miglustats. Mat á mjólk hjá rottum í samsetta meðferðarhópnum sýndi seytingu miglustats og útskilnað cípaglúkósíðasa alfa í rottumjólk. 2,5 klst. eftir skammt var hlutfall cípaglúkósíðasa alfa útsetningar í rottumjólk í plasma 0,038.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumsítrattvíhýdrat (E331)
Sítrónusýrueinhýdrat (E330)
Mannitól (E421)
Pólýsorbat 80 (E433)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Óopnað ílát
3 ár

Blandað lyf

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan, eðlisfræðilegan og örverufræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 2°C til 8°C eftir blöndun.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax eftir blöndun. Ef það er ekki strax notað í þynningu, eru geymslutími og -skilyrði eftir blöndun fyrir þynningu á ábyrgð notanda og ættu yfirleitt ekki að vara lengur en í 24 klst. og við 2°C til 8°C.

Þynnt lyf

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan, eðlisfræðilegan og örverufræðilegan stöðugleika við notkun lyfsins eftir blöndun og þynningu í 0,5 mg/ml til 4 mg/ml í 24 klst. við 2°C til 8°C og í framhaldi af því í 6 klst. við stofuhita (allt að 25°C) þar sem gert er ráð fyrir innrennsli.

Reglur um smitgát

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax, eru geymslutími og -skilyrði á ábyrgð notanda og ættu yfirleitt ekki að vara lengur en í 24 klst. við 2°C til 8°C og í framhaldi af því í 6 klst. við stofuhita (allt að 25°C) þar sem gert er ráð fyrir innrennsli.

Ekki frysta blandaða hettuglasið eða þynntu cípaglúkósíðasa alfa lausnina í innrennslispokanum.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

105 mg af stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn í 20 ml hlutlausu hettuglasi úr bórsílíkati, glæru gleri af gerð I, sem innsiglað er með 20 mm klórbútýlgúmmítappa og með álinnsigli með dökkgráum plasthnappi.

Öskjur sem innihalda 1, 10 og 25 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur fyrir innrennsli

Viðhafið smitgát.

Hvert Pombiliti hettuglas er einnota.

Útreikningur skammta
Ákvarðaðu fjölda Pombiliti hettuglasa sem á að blanda miðað við líkamsþyngd sjúklings.
1. Líkamsþyngd sjúklings (kg) x skammtur (mg/kg) = Skammtur sjúklings (mg)
2. Skammti sjúklings (í mg) er deilt með 105 (mg á hettuglas) = Fjöldi hettuglasa sem á að blanda
   - Ef fjöldi hettuglasa inniheldur brot, skal námunda upp í næstu heilu tölu.

Dæmi: hjá 65 kg sjúklingi með 20 mg/kg skammt
- Skammtur sjúklings (mg): 65 kg x 20 mg/kg = 1300 mg heildarskammtur

- Fjöldi hettuglasa til að blanda: 1300 deilt með 105 mg á hettuglas = 12,38 hettuglös og **námundað upp** í 13 hettuglös.
- Fjarlægið 7,0 ml úr hverju af fyrstu 12 hettuglösunum;
  0,38 hettuglas x 7,0 ml = 2,66 ml námundað upp í 2,7 ml úr 13. hettuglasinu.

Hlutir sem þarf til blöndunar og þynningar

- Pombiliti 105 mg hettuglös
- Sæft vatn fyrir stungulyf við stofuhita 20 °C til 25 °C
- Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar við stofuhita 20 °C til 25 °C
  Athugið: Veldu pokastærð miðað við líkamsþyngd sjúklingsins.
- Nál með **þvermál af stærð (gauge) 18 eða minna**

Undirbúningur fyrir blöndun

- Fjarlægja skal Pombiliti hettuglös úr kæli (2° til 8 °C) og leyfa þeim að ná stofuhita (þ.e. um það bil 30 mín. við 20 °C til 25 °C).
- Ekki nota ef frostþurrkaði stofninn er mislitaður eða ef lokan er skemmd eða hnappurinn á innsiglinu hefur verið fjarlægður.

Blöndun frostþurrkaða stofnsins

1. Blandið hvert hettuglas með því að bæta gætilega 7,2 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í dropatali niður innanvert hettuglasið frekar en beint á frostþurrkaða stofninn. Forðist kröftuga blöndun sæfðs vatns fyrir stungulyf við frostþurrkaða stofninn og forðist froðumyndun.
2. Hallið og rúllið hverju hettuglasi gætilega til að leysa upp stofninn. Ekki hvolfa, hringsnúa eða hrista. Blöndun frostþurrkaða stofnsins tekur vanalega 2 mín.
3. Skoðið blönduðu lausnina í hettuglösum með tilliti til agna og mislitunar. Blandaði vökvinn er tær til ópallýsandi, litlaus til örlítið gul lausn, laus við utanaðkomandi agnir og nánast laus við agnir í formi hvítra til hálfgagnsærra agna. Ef við fyrstu skoðun verður vart við aðskotaagnir eða ef lausn er mislituð, skal ekki nota hana.
4. Endurtakið skrefin hér að ofan fyrir fjölda hettuglasa sem þarf til þynningar.

Þynning og undirbúningur innrennslispoka

1. Veljið poka fyrir innrennsli í bláæð (i.v.) með nægilegt rúmmál til að ná endanlegum markstyrk á bilinu 0,5 mg/ml til 4 mg/ml fyrir þynnta cípaglúkósíðasa alfa lausn fyrir innrennsli í bláæð.
2. Fjarlægið loft úr innrennslispokanum. Fjarlægið jafn mikið rúmmál af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir inndælingu og verður skipt út fyrir heildarrúmmál (ml) af blönduðu cípaglúkósíðasa alfa.
3. Með blandaða rúmmálinu er hægt að draga upp 7,0 ml af nákvæmni (jafngildir 105 mg) úr hverju hettuglasi. Notið sprautu með nálarþvermál (gauge) sem er ekki stærra en 18, dragið hægt upp blönduðu lausnina úr hettuglösunum, þar með talið innan við 7,0 ml fyrir hlutafyllta hettuglasið, þar til skammti sjúklings er náð. Forðist froðumyndun í sprautunni. Fargið öllu sem eftir er af blönduðu lausninni í síðasta hettuglasinu.
4. Sprautið hægt og rólega uppleystu cípaglúkósíðasa alfa lausninni beint í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir inndælingarpoka. Ekki bæta beint inn í loftrýmið sem gæti verið eftir innan í innrennslispokanum.
5. Snúið pokanum rólega fram og tilbaka eða nuddið hann til að blanda saman lausninni. Ekki hrista eða hreyfa innrennslispokann kröftuglega. Ekki nota loftrör til að flytja innrennslispokann.
6. Endurtakið þessi skref fyrir þá innrennslispoka sem eftir eru til að ná því heildarrúmmáli (ml) af blönduðu cípaglúkósíðasa alfa sem þarf fyrir skammt sjúklingsins.

Innrennslislausnina skal gefa við stofuhita eins stuttu eftir þynningu og hægt er, sjá kafla 4.2.

Undirbúningur fyrir gjöf

Ef það er ekki hægt að byrja innrennsli eftir þynningu þá er þynnt lausn stöðug í allt að 24 kst. í kæli við 2 °C til 8 °C. Ekki er mælt með að geyma hana við stofuhita, sjá geymsluskilyrði fyrir stöðugleika við notkun. Má ekki frysta eða hrista.

Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir inndælingarpoka sem inniheldur þynnt cípaglúkósíðasa alfa er gefið með því að nota innrennslisdælu.

Fyrir innrennsli skal skoða innrennslispokann með tilliti til froðu og ef froða er til staðar þá skal bíða þar til froðan hefur sjatnað. Forðist hristing og meðhöndlið innrennslispokann gætilega til að koma í veg fyrir froðumyndun.

Nota skal bláæðarinnrennslissett með innbyggðri 0,2 míkróna síu með lítilli próteinbindingu. Skipta skal um síu ef æðaleggurinn stíflast meðan á innrennsli stendur.

Önnur lyf á ekki að gefa í sama æðalegg og þynnta cípaglúkósíðasa alfa lausn.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Írland
netfang: info@amicusrx.co.uk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20 mars 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna
WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road, Mashan, Binhu District, WuXi, 214092, Kína

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt
Manufacturing Packaging Farmaca (MBF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Hollandi

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fræðsluefni fyrir innrennsli heima fyrir

Markaðsleyfishafi verður að samþykkja innihald og snið fræðsluefnis fyrir notkun á Pombiliti fyrir innrennsli heima fyrir, þ.m.t. með tilliti til samskiptamiðla, fyrirkomulag dreifingar og allra annarra þátta áætlunarinnar, með viðeigandi yfirvöldum í hverju landi.

Fræðsluefnið fyrir notkun Pombiliti við innrennsli heima fyrir miðar að því að veita leiðbeiningar um hvernig eigi að takmarka áhættu af innrennslistengdum aukaverkunum, þar með talið ofnæmisviðbrögð í heimahúsum.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í öllum aðildarríkjum þar sem Pombiliti er markaðssett, hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búist er við að ávísi, dreifi og/eða noti Pombiliti aðgang að/fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:
- Leiðbeiningar fyrir innrennsli heima fyrir fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Leiðbeiningar sjúklings/umönnunaraðila þar á meðal innrennslisdagbók

Handbók um innrennsli heima fyrir á að innihalda eftirfarandi lykilþætti:
- Upplýsingar um undirbúning og gjöf Pombiliti, þar með talið öll skref undirbúnings, blöndunar, þynningar og lyfjagjafar;
- Leiðbeiningar um læknisfræðilegt mat á sjúklingi áður en lyfið er gefið með innrennsli heima fyrir;
- Upplýsingar um teikn og einkenni innrennslistengdra aukaverkana og ráðlagðar aðgerðir til að meðhöndla aukaverkanir þegar einkenni koma fram.

Leiðbeiningar sjúklings/umönnunaraðila eiga að innihalda eftirfarandi lykilatriði:
- Upplýsingar um teikn og einkenni innrennslistengdra aukaverkana og ráðlagðar aðgerðir til að meðhöndla aukaverkanir þegar einkenni koma fram.
- Innrennslisdagbók sem hægt er að nota til að skrá innrennsli og skjalfesta hvers kyns innrennslistengdar aukaverkanir sem snúa að lyfinu, þar með talið ofnæmisviðbrögð, koma fyrir á meðan eða eftir innrennsli.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Pombiliti 105 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
cípaglúkósíðasi alfa

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 105 mg af cípaglúkósíðasa alfa.
Eftir blöndun inniheldur lausnin 15 mg af cípaglúkósíðasa alfa í hverjum ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:
Natríumsítrattvíhýdrat (E331)
Sítrónusýrueinhýdrat (E330)
Mannitól (E421)
Pólýsorbat 80 (E433)
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas
10 hettuglös
25 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Aðeins einnota

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

ATHUGIÐ: Notið aðeins Pombiliti með miglustati 65 mg hörðum hylkum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS

Pombiliti 105 mg
þykknisstofn
cípaglúkósíðasi alfa

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einnota.
i.v. eftir blöndun og þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

ATHUGIÐ: Notið aðeins Pombiliti með miglustati 65 mg hörðum hylkum.

Geymið í kæli. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Pombiliti 105 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
cípaglúkósíðasi alfa

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar
1. Upplýsingar um Pombiliti og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pombiliti
3. Hvernig nota á Pombiliti
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pombiliti
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pombiliti og við hverju það er notað

Upplýsingar um Pombiliti
Pombiliti er tegund „ensímuppbótarmeðferðar“ sem er notuð til að meðhöndla síðkominn Pompe-sjúkdóm hjá fullorðnum. Það inniheldur virka efnið „cípaglúkósíðasi alfa“.

Við hverju það er notað
Pombiliti er alltaf notað með öðru lyfi sem kallast miglustat 65 mg hörð hylki. Það er mjög mikilvægt að þú lesir einnig fylgiseðilinn með miglustat 65 mg hörðum hylkjum.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um lyfin þín skaltu spyrja lækninn eða lyfjafræðing.

Hvernig Pombiliti virkar
Fólk með Pompe-sjúkdóminn er með lítið magn af ensíminu sýru alfa-glúkósíðasa (GAA). Þetta ensími hjálpar til við að stjórna magni glýkógens (tegund kolvetnis) í líkamanum.

Í Pompe-sjúkdómnum safnast mikið magn glýkógens upp í vöðvum líkamans. Þetta kemur í veg fyrir að vöðvar, eins og vöðvarnir sem hjálpa þér að ganga, vöðvarnir undir lungunum sem hjálpa þér að anda og hjartavöðvinn, starfi rétt.

Pombiliti fer inn í vöðvafrumurnar sem verða fyrir áhrifum af Pompe-sjúkdómnum. Þegar það er í frumunum virkar lyfið eins og GAA til að hjálpa við að brjóta niður glýkógen og stjórna magni þess.

2. Áður en byrjað er að nota Pombiliti

Þú mátt ekki fá Pombiliti
- Ef þú hefur einhvern tíma fengið lífshættuleg ofnæmisviðbrögð við:
  - cípaglúkósíðasa alfa
  - miglustati
  - eða fyrir einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- Ef stöðva þurfti fyrra innrennsli og ekki var hægt að hefja það aftur vegna lífshættulegra ofnæmisviðbragða.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Pombiliti er notað.

Leitaðu tafarlaust ráða hjá lækninum eða hjúkrunarfræðingnum ef þetta á við um þig, ef þú heldur að það eigi við um þig eða ef þú hefur einhvern tíma fengið slík viðbrögð við aðra ensímuppbótarmeðferð:
- ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi (alvarleg ofnæmisviðbrögð) – sjá kafla 4 undir „Hugsanlegar aukaverkanir“, hér fyrir neðan um sjúkdómseinkenni lífshættulegra aukaverkana.
- aukaverkanir sem tengjast innrennslinu á meðan þú ert að fá lyfið eða innan nokkurra klukkustunda eftir innrennsli – sjá kafla 4 undir „Hugsanlegar aukaverkanir“ hér fyrir neðan um sjúkdómseinkenni lífshættulegra aukaverkana.

Láttu lækninn vita ef þú hefur sögu um hjarta- eða lungnasjúkdóm. Slíkt ástand getur versnað á meðan innrennsli með Pombiliti stendur eða strax á eftir. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef þú ert með andnauð, hósta, hraðan eða óreglulegan hjartslátt eða hefur önnur einkenni þessa ástands.

Látið lækninn einnig vita um bólgur í fótleggjum eða útbreiddar bólgur um líkamann, alvarleg húðútbrot eða froðukennt þvag. Læknirinn mun ákveða hvort hætta skal Pombiliti innrennsli og læknirinn mun veita þér viðeigandi læknisfræðilega meðferð. Læknirinn mun einnig ákveða hvort þú getir haldið áfram að fá Pombiliti.

Formeðferðarlyf
Læknirinn gæti gefið þér önnur lyf áður en þú færð Pombiliti. Þessi lyf eru m.a.:
- andhistamín og barksterar til að koma í veg fyrir eða hjálpa til við að draga úr innrennslistengdum viðbrögðum.
- hitalækkandi lyf til að draga úr hita.

Börn og unglingar
Lyfið skal ekki gefið sjúklingum yngri en 18 ára. Þetta er vegna þess að áhrif Pombiliti ásamt miglustati hjá þessum aldurshópi eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Pombiliti
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem hafa verið fengin án lyfseðils, meðal annars jurtalyf.

Meðganga og brjóstagjöf
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Engin reynsla er af notkun Pombiliti í samsetningu með miglustati á meðgöngu.
- Þú átt ekki að fá Pombiliti og/eða taka miglustat 65 mg hörð hylki meðan á meðgöngu stendur. Vertu viss um að láta lækninn vita strax ef þú verður þunguð, heldur að þú gætir verið þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Það getur verið áhætta fyrir ófætt barn.
- Pombiliti í samsetningu með miglustati á ekki að gefa konum með barn á brjósti. Taka þarf ákvörðun um hvort eigi að hætta meðferð eða hætta brjóstagjöf.

Getnaðarvarnir og frjósemi
Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri verða að nota öruggar getnaðarvarnir á meðan lyfin eru notuð og í 4 vikur eftir að meðferð með báðum lyfjum er hætt.

Akstur og notkun véla
Þú gætir fundið fyrir sundli, syfju eða verið með lágan blóðþrýsting (blóðþrýstingsfall) eftir að hafa fengið Pombiliti eða formeðferðarlyf. Ef þetta gerist skaltu ekki aka eða nota verkfæri eða vélar.

Pombiliti inniheldur natríum
Lyfið inniheldur 10,5 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,52% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Pombiliti

Pombiliti er gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi. Það er gefið með dreypi í bláæð. Þetta er kallað innrennsli í bláæð.

Ráðfærðu þig við lækninn ef þú vilt fá heimameðferð. Læknirinn mun ákveða eftir mat hvort það er öruggt að leyfa þér að fá Pombiliti innrennsli heima fyrir. Ef þú færð einhverjar aukaverkanir meðan á innrennsli með Pombiliti stendur, gæti starfsmaður sem sér um heimameðferðina stöðvað innrennslið og hafið viðeigandi læknismeðferð.

Pombiliti á að nota ásamt miglustati. Þú getur aðeins notað miglustat 65 mg hylki með cípaglúkósíðasa alfa. **EKKI** má nota miglustat 100 mg hylki (annað lyf). Fylgið leiðbeiningum læknisins og lesið fylgiseðilinn með miglustat 65 mg hörðum hylkjum til að sjá ráðlagðan skammt fyrir það lyf.

Hversu mikið Pombiliti á að gefa
Magn lyfsins sem þú færð er í samræmi við þyngd þína. Ráðlagður skammtur er 20 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar.

Hvenær á að gefa Pombiliti og hversu lengi
- Þú munt fá Pombiliti meðferð einu sinni aðra hverja viku. Miglustat 65 mg hylki eru tekin sama dag og Pombiliti. Sjá fylgiseðil með miglustat 65 mg hörðum hylkjum til að fá upplýsingar um hvernig á að taka miglustat.
- Hefja skal cípaglúkósíðasa alfa innrennsli 1 klst. eftir inntöku miglustat 65 mg harðra hylkja.
  - Verði töf þá skal ekki hefja innrennsli síðar en 3 klst. frá því að miglustat var tekið.
- Cípaglúkósíðasa alfa innrennsli varir um það bil 4 klst.

Mynd 1. Tímalína skammta

* Hefja skal cípaglúkósíðasa alfa innrennsli 1 klst. eftir töku miglustat hylkja. Ef innrennsli tefst, skal ekki hefja það síðar en 3 klst. frá því að miglustat er tekið.

Skipt úr annarri ensímuppbótarmeðferð
Ef þú ert í meðferð með öðrum ensímuppbótarlyfjum:
- Læknirinn mun segja þér hvenær þú átt að hætta hinu ensímuppbótarlyfinu áður en þú byrjar að nota Pombiliti.
- Látið lækninn vita þegar síðasti skammturinn var kláraður.

Ef gefinn er stærri skammtur af Pombiliti en mælt er fyrir um
Ef þú átt í erfiðleikum með öndun, finnst þú útblásinn eða með uppþembu eða með hraðan hjartslátt, getur verið að þér hafi verið gefið of mikið af Pombiliti; látið lækninn strax vita af því. Of mikill innrennslishraði Pombiliti gæti leitt til einkenna sem tengjast vökvauppsöfnun í líkamanum, svo sem mæði, hröðum hjartslætti eða útbreiddri bólgu í líkamanum.

Ef gleymist að nota Pombiliti
Ef þú hefur misst af innrennsli skaltu vinsamlegast hafa samband við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn eins fljótt og auðið er til að velja nýjan tíma fyrir innrennsli með Pombiliti í samsetningu með miglustati 24 klst. eftir að miglustat var síðast tekið.

Ef hætt er að nota Pombiliti
Ráðfærðu þig við lækninn ef þú vilt hætta meðferð með Pombiliti. Einkenni sjúkdómsins geta versnað ef meðferð er hætt.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Pombiliti er notað með miglustati og aukaverkanir geta komið fram með öðru hvoru þessara lyfja. Aukaverkanir komu aðallega fram þegar sjúklingar voru á innrennsli með Pombiliti (innrennslistengd áhrif) eða stuttu síðar. Þú verður að segja lækninum strax frá því ef þú færð innrennslistengdar aukaverkanir eða ofnæmisviðbrögð. Sumar þessara aukaverkana geta orðið alvarlegar og lífshættulegar. Læknirinn kann að gefa þér lyf fyrir innrennslið til að koma í veg fyrir þessar aukaverkanir.

Innrennslistengdar aukaverkanir
Flestar innrennslistengdar aukaverkanir eru vægar eða miðlung miklar. Einkenni um innrennslistengdar aukaverkanir geta verið öndunarerfiðleikar, uppþemba, hiti, kuldahrollur, sundl, roði í húð, kláði í húð og útbrot.

Ofnæmisviðbrögð
Ofnæmisviðbrögð geta verið einkenni eins og útbrot hvar sem er á líkamanum, þrútin augu, öndunarerfiðleikar í lengri tíma, hósti, bólga í vörum, tungu eða hálsi, kláði í húð og ofsakláði.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Höfuðverkur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Alvarleg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð)
- Svimatilfinning
- Skjálfti
- Syfjutilfinning
- Bragðröskun
- Tilfinning eins og kitl, náladofi, (tilfinningarglöp)
- Hraður hjartsláttur
- Roði í húð
- Lágur blóðþrýstingur
- Andnauð
- Hósti
- Niðurgangur
- Ógleði (flökurleiki)
- Kviðverkur
- Vindgangur
- Uppþemba
- Uppköst
- Ofsakláði
- Kláði í húð
- Útbrot
- Mikil svitamyndun
- Sársaukafullir vöðvasamdrættir
- Vöðvaverkir
- Vöðvaslappleiki
- Liðverkir
- Þreyta
- Hiti
- Kuldahrollur
- Óþægindi fyrir brjósti
- Bólga á stungustað
- Verkir
- Bólga í höndum, fótum, ökklum, fótleggjum
- Hækkun á blóðþrýstingi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofnæmisviðbrögð
- Jafnvægisleysi
- Sviðatilfinning
- Mígreni
- Yfirliðstilfinning
- Óvenjulegur fölvi í húð

- Astmi
- Hvæsandi öndun
- Óþægindi í munni og hálsi
- Bólga í hálsi
- Meltingartruflanir
- Verkur eða sársaukafullir samdrættir í vélinda
- Verkur eða óþægindi í munni
- Bólgin tunga
- Litabreytingar á húð
- Bólga í húð
- Verkur á svæðinu milli mjaðmar og rifbeina
- Þreyta í vöðvum
- Stífleiki í vöðvum
- Máttleysi
- Verkur í kinn, tannholdi, vörum, höku
- Verkur á stungustað
- Almenn vanlíðan
- Brjóstverkur
- Bólga í andliti
- Breytingar á líkamshita
- Klór eða sár á húð

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pombiliti

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn er ábyrgur fyrir geymslu lyfsins og fyrir réttri förgun opnaðra hettuglasa. Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Óopnuð hettuglös: Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir þynningu er mælt með tafarlausri notkun. Hins vegar hefur verið sýnt fram á að hægt er að geyma poka með Pombiliti til inngjafar í bláæð í 6 klst. við 20 °C - 25 °C og 24 klst. við 2 °C - 8 °C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pombiliti inniheldur
Virka efnið er cípaglúkósíðasi alfa. Hvert hettuglas inniheldur 105 mg af cípaglúkósíðasa alfa. Lausnin í hettuglasinu eftir blöndun inniheldur 15 mg af cípaglúkósíðasa alfa í hverjum ml. Ráðlagður endanlegur styrkur cípaglúkósíðasa alfa eftir að það hefur verið þynnt í poka fyrir innrennsli í bláæð er

á bilinu 0,5 mg/ml til 4 mg/ml.

Önnur innihaldsefni eru:
- Natríumsítrattvíhýdrat (E331)
- Sítrónusýrueinhýdrat (E330)
- Mannitól (E421)
- Pólýsorbat 80 (E433)

Lýsing á útliti Pombiliti og pakkningastærðir

Pombiliti er hvítur eða lítillega gulleitur stofn. Eftir blöndun virðist það vera tært til ópallýsandi, litlaus til örlítið gul lausn, laus við utanaðkomandi agnir, nánast laus við agnir í formi hvítra til hálfgagnsærra agna. Blönduðu lausnina verður að þynna frekar í poka fyrir innrennsli í bláæð.

Pombiliti er stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn í hettuglasi

Pakkningar með 1 hettuglasi, 10 hettuglösum eða 25 hettuglösum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Írland
S: +353 (0) 1 588 0836
Fax: +353 (0) 1 588 6851
netfang: info@amicusrx.co.uk

Framleiðandi
Manufacturing Packaging Farmaca (MBF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Hollandi

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Notkunarleiðbeiningar – blöndun, þynning og lyfjagjöf

Pombiliti verður að blanda með vatni fyrir stungulyf og þynna síðan með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar og gefa svo með innrennsli í bláæð. Blöndun og þynning á lausninni á að fara fram í samræmi við reglur um góða starfshætti, sérstaklega sem varða smitgát.

Þar sem þetta lyf er prótein, getur agnamyndun átt sér stað í blönduðu lausninni og endanlega útþynntum innrennslispokum. Því skal nota innbyggða 0,2 míkróna síu með lítilli próteinbindingu við lyfjagjöf. Sýnt var fram á að notkun 0,2 míkróna síu fjarlægir sýnilegar agnir og hefur ekki í för með sér sýnilegt tap á próteinum eða virkni.

Ákveðið fjölda hettuglasa sem á að blanda miðað við skammtaáætlun hvers sjúklings (mg/kg) og takið þau hettuglös sem þarf úr kæli til að þau geti náð stofuhita (u.þ.b. 30 mín.). Hvert Pombiliti hettuglas er aðeins einnota.

Viðhafið smitgát.

Blöndun

Blandið hvert 105 mg hettuglas af Pombiliti með 7,2 ml af vatni fyrir stungulyf með því að nota sprautu með nálarþvermál (gauge) sem er ekki stærra en 18. Bætið vatninu fyrir stungulyf við með því að bæta hægt niður hlið hettuglassins einn dropa í einu og ekki beint á frostþurrkaða stofninn. Hallið og rúllið hverju hettuglas gætilega. Ekki hvolfa, hringsnúa eða hrista hettuglasið. Útdráttarrúmmálið er tær til ópallýsandi, litlaus til örlítið gul lausn, laus við utanaðkomandi agnir og nánast laus við agnir í formi hvítra til hálfgagnsærra agna. Skoðið blönduðu lausnina í hettuglösum tafarlaust með tilliti til agna og mislitunar. Ekki má nota lausnina ef við fyrstu skoðun koma fram aðskotaagnir aðrar en þær sem lýst er hér að ofan eða ef blandaða lausnin er mislituð. Sýrustig (pH) blönduðu lausnarinnar er um það bil 6,0.

Eftir blöndun er mælt með því að þynna tafarlaust hettuglösin (sjá að neðan).

Þynning

Þegar lausnin er blönduð eins og fram kemur að ofan mun blandaða lausnin í hettuglasinu innihalda 15 mg af cípaglúkósíðasa alfa í hverjum ml. Úr blandaða rúmmálinu er hægt að draga upp nákvæmlega 7,0 ml (jafngildir 105 mg) úr hverju hettuglasi. Þetta á síðan að þynna frekar sem hér segir: Dragið hægt upp blönduðu lausnina úr hverju hettuglasi, þar með talið innan við 7,0 ml fyrir hlutafyllta hettuglasið, þar til skammti sjúklings er náð, með því að nota sprautu með nálarþvermál (gauge) sem er ekki stærra en 18. Ráðlagður lokastyrkur cípaglúkósíðasa alfa í innrennslispoka er á bilinu 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Fjarlægið loft úr innrennslispokanum. Fjarlægið einnig jafnt magn af natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir stungulyf, sem verður skipt út fyrir blandaða Pombiliti. Sprautið uppleystu Pombiliti lausninni gætilega beint í natríumklóríðlausnina 9 mg/ml (0,9%) fyrir inndælingu. Snúið innrennslispokanum rólega fram og tilbaka eða nuddið hann til að blanda lausninni. Ekki hrista eða hreyfa innrennslispokann kröftuglega.

Fullbúna innrennslislausn skal gefa eins fljótt og mögulegt er eftir að hún er útbúin.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Lyfjagjöf

Innrennsli með Pombiliti skal hefja 1 klst. eftir að hylki með miglustati eru tekin. Verði töf þá skal ekki hefja innrennsli síðar en 3 klst. frá því að miglustat var tekið.

Ráðlagður skammtur af Pombiliti er 20 mg/kg líkamsþyngdar gefinn einu sinni á 2 vikna fresti sem innrennsli í bláæð.

Innrennsli skal gefa í áföngum. Mælt er með því að innrennsli byrji á upphafshraða sem er 1 mg/kg/klst. og sé aukið um 2 mg/kg/klst. í þrepum á um það bil 30 mín. fresti, ef engin merki eru um innrennslistengdar aukaverkanir, þar til hámarkshraða er náð sem er 7 mg/kg/klst.