I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pombiliti 105 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 105 mg cipagliukozidazės alfa.
Ištirpinus, kiekviename flakone, viename mililitre paruošto koncentruoto tirpalo yra 15 mg cipagliukozidazės alfa* (žr. 6.6 skyrių).

* Žmogaus rūgštinė α-gliukozidazė su bisfosforilintais N-glikanais (bis-M6P) gaminama kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelėse, taikant rekombinantinę DNR technologiją.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 10,5 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui)

Balti arba šviesiai gelsvi liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pombiliti (cipagliukozidazė alfa) yra ilgalaikė fermentų pakaitinė terapija, naudojama kartu su fermentų stabilizatoriumi migliustatu suaugusiesiems, sergantiems vėlyva Pompe liga (rūgšties α-gliukozidazės (GRA) trūkumui), gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

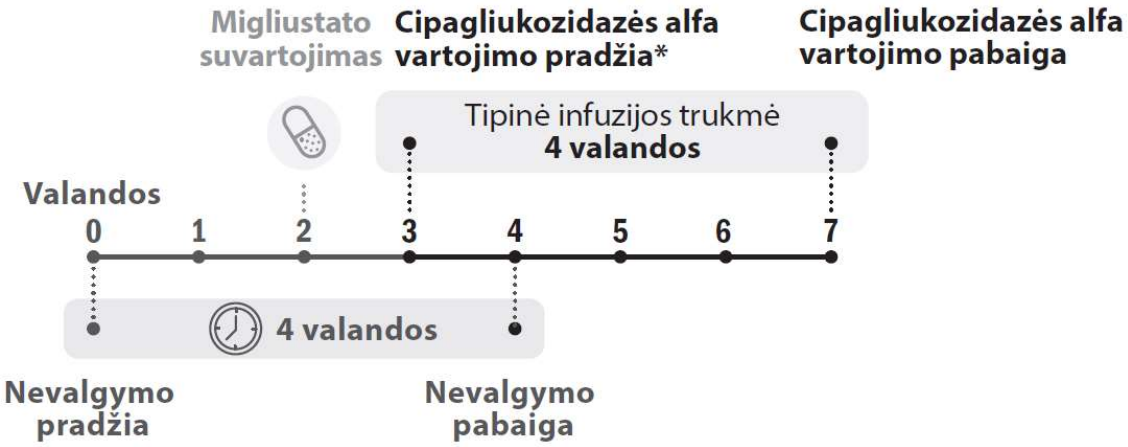
Gydymą turi prižiūrėti gydytojas, turintis Pompe liga arba kitomis paveldimomis medžiagų apykaitos ar nervų ir raumenų ligomis sergančių pacientų gydymo patirties.

Cipagliukozidazės alfa reikia vartoti kartu su migliustato 65 mg kietosiomis kapsulėmis. Dėl šios priežasties, prieš vartojant cipagliukozidazės alfa, reikia susipažinti su migliustato 65 mg kietųjų kapsulių preparato charakteristikų santrauka (PCS), rekomenduojamo kapsulių skaičiaus (atsižvelgiant į kūno masę), dozės vartojimo laiko ir nevalgymo laikotarpio.

Dozavimas

Rekomenduojama cipagliukozidazės alfa dozė yra 20 mg/kg kūno masės, kas antrą savaitę. Pombiliti infuziją reikia pradėti praėjus 1 valandai po migliustato kietųjų kapsulių suvartojimo.
Jeigu vėluojama pradėti infuziją, infuziją reikia pradėti vartoti ne vėliau kaip praėjus 3 valandoms nuo migliustato suvartojimo.

1 paveikslas. Dozės tvarkaraštis



* Cipagliukozidazės alfa infuziją reikia pradėti praėjus 1 valandai po migliustato kietųjų kapsulių suvartojimo. Jeigu vėluojama pradėti infuziją, infuziją reikia pradėti vartoti ne vėliau kaip praėjus 3 valandoms po migliustato suvartojimo.

Paciento atsakas į gydymą turi būti paprastai vertinamas remiantis išsamiu visų klinikinių ligos požymių vertinimu. Jeigu atsakas nepakankamas arba yra netoleruojamos saugumo rizikos, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti cipagliukozidazės alfa vartojimą kartu su migliustatu, gydymą žr. 4.4 skyrių. Turi būti tęsiamas arba nutraukiamas abiejų vaistinių preparatų vartojimas.

Pacientų perėjimas iš kitos pakaitinės fermentų terapijos (PFT)
Jeigu pacientas pereina iš kitos PFT į cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu terapiją, ją pacientui galima pradėti nuo kito suplanuoto dozavimo laiko (t. y. praėjus maždaug 2 savaitėms po paskutinio PFT suvartojimo).

Pacientams, kurie perėjo nuo kito PFT prie terapijos cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu, reikia patarti toliau vartoti bet kokius premedikacijos pradinius vaistinius preparatus, vartotus su ankstesne PFT terapija, siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų (SISR). Atsižvelgiant į toleravimą, premedikaciją galima keisti (žr. 4.4 skyrių).

Praleista dozė
Jeigu cipagliukozidazės alfa infuzijos negalima pradėti per 3 valandas po migliustato suvartojimo, suplanuokite naują cipagliukozidazės alfa ir migliustato vartojimo laiką, kad būtų praėjusios bent 24 valandos po migliustato suvartojimo. Jeigu praleidžiama tiek cipagliukozidazės alfa, tiek migliustato dozė, juos reikia suvartoti kuo greičiau.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai
Cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu terapijos vartojimo vyresniems nei 65 metų pacientams patirties nėra. Senyviems pacientams dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas
Cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu terapijos saugumas ir veiksmingumas nebuvo įvertintas pacientams, turintiems inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimą. Vartojant kas antrą savaitę, padidėjusi migliustato ekspozicija plazmoje dėl vidutinio sunkumo arba sunkaus inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimo neturėtų reikšmingai paveikti cipagliukozidazės alfa ekspozicijos ir neturėtų, kliniškai reikšmingo paveikio cipagliukozidazės alfa veiksmingumui ir saugumui. Inkstų veiklos sutrikimą turintiems pacientams dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, cipagliukozidazės alfa saugumas ir veiksmingumas neištirtas, todėl šiems pacientams negalima rekomenduoti jokio specifinio dozavimo režimo.

Vaikų populiacija
Cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu terapijos saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Cipagliukozidazė alfa turi būti leidžiama į veną infuzijos būdu.

20 mg/kg dozės infuzija paprastai atliekama per 4 valandas, jeigu yra toleruojama. Infuzija turi būti atliekama didėjančia seka. Rekomenduojamas pradinis cipagliukozidazės alfa infuzijos greitis – 1 mg/kg/val. Jeigu nėra su infuzija susijusių reakcijų (SISR) požymių, infuzijos greitį galima palaipsniui didinti po 2 mg/kg/val., maždaug kas 30 minučių, kol bus pasiektas didžiausias 7 mg/kg/val. infuzijos greitis. Infuzijos greitis, turi būti nustatomas atsižvelgiant į ankstesnę paciento patirtį infuzijos metu. Jei pasireiškia lengvos arba vidutinio sunkumo SISR, infuzijos greitis gali būti sulėtintas arba laikinai sustabdytas. Sunkių alerginių reakcijų, anafilaksijos, stiprių arba sunkių SISR atveju infuziją, reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Infuzija namuose
Cipagliukozidazės alfa infuzijos namuose atlikimas gali būti svarstomas pacientams, kurie gerai toleruoja infuzijas ir kuriems keletą mėnesių nebuvo pasireiškę vidutinio sunkumo arba sunkių SISR. Sprendimas, dėl paciento perėjimo prie infuzijos atlikimo į namuose, turi būti priimtas įvertinus pateiktą gydančiojo gydytojo rekomendaciją. Vertinant, ar pacientas gali atlikti infuziją namuose, reikia atsižvelgti į paciento gretutines ligas ir gebėjimą laikytis infuzijos atlikimo namuose reikalavimų. Reikėtų atsižvelgti į šiuos kriterijus:

- pacientui tuo metu neturi būti būklių, kurios, gydytojo nuomone, gali pakenkti paciento gebėjimą toleruoti infuziją;
- pacientas yra laikomas kliniškai stabiliu. Prieš pradedant infuzijąnamuose, turi būti atliktas išsamus įvertinimas;
- pacientui kelis mėnesius turėjo būti atliekamos cipagliukozidazės alfa infuzijos prižiūrint gydytojo, turinčio patirties gydant Pompe liga sergančius pacientus; tai galėjo vykti ligoninėje arba kitoje atitinkamoje paciento priežiūros įstaigoje. Norint pradėti infuzijas namuose, būtina turėti dokumentuotą gerai toleruojamų infuzijų istoriją.
- pacientas turi norėti ir sugebėti laikytis namuose atliekamos infuzijos procedūrų;
- sveikatos priežiūros specialistui, turi būti parengta ir prieinama infuzijos namuose infrastruktūra, ištekliai ir procedūros, įskaitant mokymą. Visą laiką infuzijos namuose metu ir tam tikrą laiką po infuzijos turi būti sudaryta galimybė susisiekti su sveikatos priežiūros specialistu, priklausomai nuo paciento ankstesnių (prieš pradedant infuzijas namuose) infuzijų toleravimo.

Jeigu pacientui atliekant infuziją namuose pasireiškia nepageidaujamos reakcijos, infuziją reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą (žr. 4.4 skyrių). Vėlesnes infuzijas gali tekti atlikti ligoninėje arba kitojeambulatorinėje įstaigoje, kol tokios nepageidaujamos reakcijos nebepasireikš. Dozės ir infuzijos greičio negalima keisti nepasitarus su atsakingu gydytoju.

Paruoštas vaistinis preparatas prieš praskiedimą yra skaidrus arba opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas tirpalas.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Gyvybei pavojingas padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, kai pakartotinis vartojimas po nutraukimo buvo nesėkmingas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Kontraindikacija migliustatui.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Anafilaksija ir su infuzija susijusios reakcijos

Kai kuriems pacientams cipagliukozidazės alfa infuzijos metu ir po infuzijos pasireiškė sunki anafilaksija ir SISR, žr. 4.8 skyrių. Pradinis gydymas geriamuoju antihistamininiu preparatu, karščiavimą mažinančiais vaistais ir (arba) kortikosteroidais gali būti skiriamas siekiant padėti nustatyti požymius ir simptomus, susijusius su SISR, kurie buvo patirti anksčiau gydant PFT. Kad būtų suvaldytos sunkios SISR, reikia sumažinti infuzijos sulašinimo greitį, laikinai nutraukti infuziją, simptominį gydymą antihistamininiais arba karščiavimą mažinančiais vaistiniais preparatais ir imtis tinkamų gaivinimo priemonių. Lengvas arba vidutinio sunkumo ir trumpalaikes SISR galima tinkamai kontroliuoti sumažinus infuzijos greitį arba pertraukiant infuziją; gali prireikti medicininio gydymo arba nutraukti cipagliukozidazės alfa vartojimą.

Jeigu pasireiškia anafilaksija arba sunkios alerginės reakcijos, infuziją reikia nedelsiant sustabdyti ir pradėti tinkamą medicininį gydymą. Reikia laikytis dabartinių medicininių anafilaksinių reakcijų gydymo standartų ir turėti parengtą kardiopulmonarinio gaivinimo įrangą. Jeigu priimamas sprendimas dėl vaistinio preparato vartojimo pratęsimo, reikia atidžiai apsvarstyti cipagliukozidazės alfa pakartotinio vartojimo po anafilaksijos arba sunkios alerginės reakcijos riziką ir naudą bei numatyti atitinkamas gaivinimo priemones. Jeigu pacientas patiria anafilaksiją arba sunkias alergines reakcijas namuose ir jeigu pacientas tęsia gydymą, kitos jo infuzijos turi būti atliekamos klinikinėje aplinkoje, kur yra atitinkama skubios medicininės pagalbos įranga.

Ūminio širdies ir kvėpavimo nepakankamumo rizika jautriems pacientams

Pacientams, sergantiems ūmine kvėpavimo takų liga arba turintiems sutrikusią širdies ir (arba) kvėpavimo funkciją, infuzijos metu gali kilti sunkių širdies arba kvėpavimo sutrikimų paūmėjimo pavojus. Cipagliukozidazės alfa infuzijos metu turi būti lengvai prieinamos tinkamos medicininės pagalbos ir stebėjimo priemonės.

Su imuniniu kompleksu susijusios reakcijos

Buvo pranešta apie su imuniniu kompleksu susijusias reakcijas atliekant kitas fermentų pakaitines terapijas (FPT) pacientams, turintiems didelį IgG antikūnų titrą, įskaitant sunkias odos reakcijas ir nefrozinį sindromą. Negalima atmesti galimo klasės poveikio, būdingo vaistinio preparato grupei. Pacientus, vartojančius cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu, reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia klinikinių su sisteminiu imuniniu kompleksu susijusių reakcijų požymių ir simptomų. Jeigu atsiranda su imuniniu kompleksu susijusių reakcijų, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti cipagliukozidazės alfa vartojimą ir reikia pradėti tinkamą medicininį gydymą. Cipagliukozidazės alfa

pakartotinio vartojimo po buvusios su imuninės sistemos kompleksu susijusios reakcijos riziką ir naudą reikia iš naujo apsvarstyti kiekvienam pacientui atskirai.

Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra 10,5 mg natrio. Tai atitinka 0,52 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų, susijusių su cipagliukozidazės alfa arba su cipagliukozidazės alfa vartojimu kartu su migliustatu, neatlikta. Kadangi cipagliukozidazė alfa yra rekombinantinis žmogaus baltymas, mažai tikėtina, kad jis galėtų turėti sąveikų kitais vaistiniais preparatais, kylančių dėl citochromu P450 arba P-gP..

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Kontracepcija moterims

Vaisingos moterys gydymo cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu metu ir 4 savaites po gydymo nutraukimo turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones (žr. 5.3 skyrių). Vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti vaisingoms moterims, kurios nevartoja patikimos kontracepcijos.

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie cipagliukozidazės alfa vartojimą kartu su migliustatu nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai, kuriuose buvo tiriami cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu, taip pat tik migliustatas, parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu terapija nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar cipagliukozidazė alfa ir migliustatas išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos ar toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad migliustatas ir cipagliukozidazė alfa išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti ar susilaikyti nuo gydymo cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie atskirai arba kartu su migliustatu vartojamos cipagliukozidazės alfa poveikį vaisingumui nėra.

Žiurkių patinams skyrus cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu arba tik cipagliukozidazės alfa, nepastebėta jokio poveikio spermatogenezei (žr. 5.3 skyrių).

Žiurkių patelėms pastebėtas padidėjęs ikiimplantacinis praradimas, skiriant cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu ir tik migliustato (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Cipagliukozidazės alfa gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, nes kaip nepageidaujamos reakcijos buvo pranešta apie galvos svaigimą, hipotenziją ir mieguistumą.

Vairuojant arba naudojantis bet kokiais įrankiais arba mašinomis po cipagliukozidazės alfa pavartojimo reikia būti atsargiems.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, siejamos tik su cipagliukozidaze alfa, buvo galvos svaigimas (2,6 %), paraudimas (2,0 %), mieguistumas (2,0 %), diskomfortas krūtinėje (1,3 %), kosulys (1,3 %), infuzijos vietos patinimas (1,3 %) ir skausmas (1,3 %).

Užfiksuotos sunkios nepageidaujamos reakcijos, siejamos tik su cipagliukozidaze alfa, buvo ryklės edema (0,7 %), presinkopė (0,7 %), karščiavimas (0,7 %), šaltkrėtis (4,0 %), dusulys (0,7 %) ir švokštimas (0,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamas reakcijas įvertino tiriamieji, gydyti cipagliukozidaze alfa kartu su gydymu migliustatu, atlikus bendrą 3 klinikinių tyrimų saugumo analizę. Bendra vidutinė ekspozicijos trukmė buvo 28,0 mėnesiai.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemos klasę 1 lentelėje. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas (≥1/10); dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10); nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100); retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000); labai retas (<1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Cipagliukozidaze alfa gydytų pacientų nepageidaujamų reakcijų santrauka

Organų sistemų klasės (OSK)	**Dažnis**	**Nepageidaujama reakcija (pageidautinas terminas)**
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Anafilaksinės reakcijos[‡1]
	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Galvos svaigimas*, drebulys, mieguistumas*, disgeuzija, parestezija
	Nedažnas	Pusiausvyros sutrikimas, deginimo pojūtis*, migrena[4], presinkopė*
Širdies sutrikimai	Dažnas	Tachikardija[6]
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Paraudimas*, hipotenzija
	Nedažnas	Blyškumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Dusulys, kosulys*
	Nedažnas	Astma, diskomfortas gerklėje*, ryklės edema*, švokštimas*
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas[7], vidurių pūtimas, pilvo pūtimas, vėmimas
	Nedažnas	Dispepsija*, stemplės skausmas*, stemplės spazmas, diskomfortas burnoje*, burnos skausmas, liežuvio patinimas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Urtikarija[3], išbėrimas[2], niežulys, hiperhidrozė
	Nedažnas	Odos spalvos pasikeitimas, odos edema*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Raumenų spazmai, mialgija, artralgija, raumenų silpnumas

Organų sistemų klasės (OSK)	Dažnis	Nepageidaujama reakcija (pageidautinas terminas)
	Nedažnas	Šono skausmas, raumenų nuovargis, raumenų ir kaulų sustingimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis, karščiavimas, šaltkrėtis, diskomfortas krūtinėje*, patinimas infuzijos vietoje*, skausmas*, periferinis patinimas
	Nedažnas	Astenija, veido skausmas, skausmas infuzijos vietoje*, negalavimas*, ne širdies skausmas krūtinėje, veido patinimas*
Tyrimai	Dažnas	Padidėjęs kraujospūdis[5]
	Nedažnas	Kūno temperatūros svyravimai*, limfocitų kiekio sumažėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažnas	Odos nubrozdinimas*

* Pranešta tik vartojant vien cipagliukozidazės alfa
‡ Žr. tolesnį skirsnį „Su infuzija susijusios reakcijos“.
[1] Anafilaksija, anafilaksinė reakcija ir anafilaktoidinė reakcija priskiriamos anafilaksinių reakcijų grupei.
[2] Išbėrimas, eriteminis bėrimas ir geltonosios dėmės bėrimas yra priskiriamos bėrimo grupei.
[3] Dilgėlinė, dilgėlinės išbėrimas ir mechaninė dilgėlinė yra priskiriamos dilgėlinės grupei.
[4] Migrena ir migrena su aura yra priskiriamos migrenos grupei.
[5] Hipertenzija ir kraujospūdžio padidėjimas yra priskiriami kraujospūdžio padidėjimo grupei.
[6] Tachikardija ir sinusinė tachikardija yra priskiriamos tachikardijos grupei.
[7] Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas ir apatinės pilvo dalies skausmas yra priskiriami pilvo skausmo grupei.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos (SISR)
3 fazės tyrimo metu, cipagliukozidazės alfa infuzijos metu arba per 2 valandas po šios infuzijos pabaigos, buvo pranešta apie šiuos SISR: pilvo pūtimas, šaltkrėtis, karščiavimas, galvos svaigimas, disgeuzija, dusulys, niežulys, bėrimas ir paraudimas.

3 fazės tyrimo metu, kuriame buvo skiriama cipagliukozidazės alfa ir migliustato, 0,7 % pacientų patyrė sunkią nepageidaujamą anafilaksijos reakciją (būdingą generalizuotu niežuliu, dusuliu ir hipotenzija). 1,3 % pacientų, vartojusių cipagliukozidazės alfa ir migliustato, nutraukė gydymą dėl SISR (anafilaksijos ir šaltkrėčio). Dauguma SISR buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir laikino pobūdžio.

Imunogeniškumas
3 fazės tyrimo metu PFT anksčiau negydytų tiriamųjų, gydytų cipagliukozidazės alfa su teigiamais specifiniais anti-rhGAA antikūnais ir aptinkamais titrais, procentinė dalis per paskutinį tyrimo vizitą padidėjo nuo 0 % pradinio įvertinimo metu iki 87,5 %; PFT patyrusių tiriamųjų, turinčių teigiamų specifinių anti-rhGAA antikūnų ir aptinkamų titrų, gydomų cipagliukozidazės alfa, procentinė dalis išliko stabili (nuo 83,1 % pradinio įvertinimo metu iki 74,1 % paskutinio tyrimo vizito metu).

Dauguma PFT patyrusių ir PFT negydytų tiriamųjų, gydytų cipagliukozidaze alfa, po gydymo neutralizuojančių antikūnų (NAK) testas buvo teigiamas. Fermento aktyvumo slopinimo NAK dažnis buvo panašus tarp tiriamųjų, gydytų cipagliukozidaze alfa arba algliukozidaze alfa.

Tiriamieji, kurie po gydymo patyrė SISR, po SISR atsiradimo buvo ištirti dėl anti-rhGAA IgE (imunoglobulinas E); nebuvo aiškios SISR pasireiškimo tendencijos pagal anti-rhGAA IgE arba visų anti-rhGAA antikūnų dažnį.

Apskritai nėra akivaizdaus tarpusavio ryšio tarp imunogeniškumo ir saugumo, farmakokinetikos arba farmakodinaminio poveikio. Tačiau pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda su sisteminiu imuniniu kompleksu susijusių reakcijų požymių ir simptomų, žr. 4.4 skyrių.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Cipagliukozidazės alfa dozės, viršijančios 20 mg/kg kūno masės, nebuvo tirtos ir neturima jokių specifinių atsitiktinio perdozavimo stebėjimo patirties, kuri padėtų gydyti perdozavimą. Apie nepageidaujamų reakcijų gydymą žr. 4.4 ir 4.8 skyriuose.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Kiti virškinamojo trakto ir medžiagų apykaitos produktai, fermentai. ATC kodas: A16AB23

Veikimo mechanizmas

Pompe ligą sukelia rūgštinės alfa-gliukozidazės (GAA) trūkumas, kuri lizosomose skaido glikogeną į gliukozę. Cipagliukozidazė alfa yra skirta pakeisti trūkstamą arba sutrikusį endogeninį fermentą.

Cipagliukozidazės alfa stabilizuojama migliustatu, sumažinant fermento aktyvumo sumažėjimą kraujyje atliekant infuziją su šiuo hidroliziniu glikogeno specifiniu fermentu, praturtintu bis-M6P N-glikanais, kad prisijungtų prie didelio gimininguma nuo katijono nepriklausomo manozės-6-fosfato receptoriaus (CI-MPR). Po prisijungimo jis įtraukiamas į lizosomą, kur vyksta proteolitinis skilimas ir N-glikano pašalinimas, kurių reikia, kad būtų gauta brandžiausia ir aktyviausia GAA fermento forma. Tuomet cipagliukozidazė alfa atlieka fermentinį aktyvumą skaidydama glikogeną ir sumažindama glikogeno kiekį raumenyse bei palengvina audinių pažeidimus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

52 savaičių 3 fazės atsitiktinės atrankos būdu, dvigubai koduotas veikliąja medžiaga kontroliuojamas tarptautinis daugiacentris klinikinis tyrimas buvo atliktas su suaugusiais tiriamaisiais (≥18 metų), kuriems diagnozuota Pompe liga. Tiriamieji buvo santykiu 2:1 paskirti atsitiktinės atrankos būdu vartoti 20 mg/kg cipagliukozidazės alfa kartu su 195 mg arba 260 mg migliustato, atsižvelgiant į tiriamojo masę, arba 20 mg/kg alfa algliukozidazės kartu su placebu kas antrą savaitę 52 savaites. Veiksmingumo populiaciją sudarė iš viso 122 tiriamieji, iš kurių 95 tiriamiesiems anksčiau buvo atliekama PFT su alfa algliukozidazės (gydyti PFT), o 27 tiriamiesiems ankščiau nebuvo atliekamas PFT (negydyti PFT).

Abiejų gydymo grupių demografiniai duomenys: pradinis per 6 minutes nueinamas atstumas (6MNA) ir procentinė numatoma forsuota gyvybinė plaučių talpa (FVC) sėdint paprastai buvo panašūs, žr. 2 lentelę. Daugiau kaip du trečdaliai (67 %) PFT patyrusių tiriamųjų buvo gydomi PFT daugiau kaip 5 metus iki pradedant 3 fazės tyrimą (vidurkis – 7,4 metų).

2 lentelė. Tiriamojo demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos

Pradinės charakteristikos	Cipagliukozidazė alfa kartu su migliustatu n = 85	Algliukozidazė alfa kartu su placebu n = 37
Amžius informuoto asmens sutikimo metu (metai), vidurkis (SN)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Vyrai, n %	36 (42,4)	19 (51,4)
Svoris (kg), vidutinis (SN)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
Patyrę PFT, n, (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Amžius po pirmosios PFT dozės (metai), vidurkis (SN)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MNA (m), vidurkis (SN)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
% FGT sėdint, vidurkis (SN)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MNA – per 6 minutes nueinamas atstumas; PFT – pakaitinė fermentų terapija; FVC – procentinė numatoma forsuota gyvybinė plaučių talpa (FVC) sėdint; SN – standartinis nuokrypis

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo 6MNA (pagrindinė vertinamoji baigtis) ir prognozuojamas procentinės FVC sėdint įvertinimas. Pagrindinės farmakodinaminės vertinamosios baigtys buvo kreatinkinazė (KK) ir gliukozės tetrasacharidai šlapime (Hex-4).

Motorinė funkcija

Per 6 minutes nueinamas atstumas (6MNA) praėjus 52 savaitėms
Visų tiriamųjų (patyrusių PFT ir nepatyrusių PFT), gydomų cipagliukozidazės alfa kartu su migliustato terapija, vidutinis nueitas atstumas pagerėjo palyginti su 20,0 metrų per pradinį įvertinimą nueitu atstumu, palyginti su tais, kurie buvo gydomi algliukozidaze alfa su placebu ir kurių vidurkis buvo 8,3 metro, parodydami gydymo cipagliukozidaze alfa kartu su migliustatu poveikį, lygų 11,7 metro pranašumui (95 % PI [–1,0; 24,4]; p = 0,07) (3 lentelė).

PFT gydytiems tiriamiesiems, kurie buvo gydomi cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu terapija (n = 65), vidutinis nueinamas atstumas nuo pradinio įvertinimo pagerėjo 15,8 metro, palyginti su 0,9 metro vidurkiu algliukozidazės alfa su placebu grupėje (n = 30), ir rodo gydymo cipagliukozidaze alfa kartu su migliustatu poveikį, lygų 14,9 metro pranašumui (95 % PI [1,2; 28,6]).

PFT negydytiems tiriamiesiems, kurie buvo gydomi cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu terapija (n = 20), vidutinis nueinamas atstumas nuo pradinio įvertinimo pagerėjo 28,5 metru, palyginti su 52,7 metro vidurkiu algliukozidazės alfa ir placebo derinio grupėje (n = 7), o tai rodo gydymo cipagliukozidaze alfa / migliustato poveikį, lygų –24,2 metro (95 % PI [–60,0; 11,7].

3 lentelė. 6MNA santrauka visiems tiriamiesiems praėjus 52 savaitėms

6MNA (metrai)	Cipagliukozidazė alfa kartu su migliustatu	Algliukozidazė alfa kartu su placebu
Pradinis įvertinimas		
n	n = 85	n = 37
Vidurkis (SN)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Mediana	359,5	365,5

Pokytis nuo pradinio rezultato 52 savaitę n Vidurkis (SN) (95 % PI)	 n = 85 20,0 (3,5) (13,1; 26,9)	 n = 37 8,3 (5,3) (–2,2; 18,8)
Pokytis iki 52 savaitės Vidurkių skirtumas (SP) (95 % PI) Dvipusė p vertė	11,7 (6,4) (–1,0; 24,4) p = 0,07*	

PI – pasikliautinasis intervalas; SN – standartinis nuokrypis; SP – standartinė paklaida
Pateikti duomenys, pagrįsti mišriojo modelio kartotiniams rodikliams (MMKR) analize ir faktiniais įvertinimų laiko momentais (NG-OBS populiacija), išskyrus NG populiacijos nuokrypio duomenis.
* Pagrindinė vertinamoji baigtis nepasiekė pranašumo.

Plaučių funkcija

Prognozuojama procentinė FVC sėdint praėjus 52 savaitėms
Visų tiriamųjų (patyrusių PFT ir nepatyrusių PFT), gydytų cipagliukozidazės alfa kartu su migliustato terapija, vidutinis FVC pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo –1,4 %, palyginti su tiriamaisiais, gydytais algliukozidazės alfa su placebu (–3,7 %), ir tai rodo cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu gydymo poveikį, lygų 2,3 % pranašumui (95 % PI [0,2; 4,4]) (4 lentelė).

PFT gydytų tiriamųjų, kurie buvo gyddomi cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu terapija (n = 65), vidutinis FVC pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo lygus –0,2 %, palyginti su tiriamaisiais, gydytais algliukozidazės alfa ir placebo deriniu (n = 30) (–3,8 %), ir tai rodo, kad gydymo cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu poveikis, yra 3,6 % (95 % PI [1,3; 5,9]).

PFT negydytų tiriamųjų, kurie buvo gydomi cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu terapija (n = 20), vidutinis FVC pokytis nuo pradinio įvertinimo buvo lygus–5,2 %, palyginti su tiriamaisiais, gydytais agliukozidaze alfa ir placebu (n = 7) (–2,4 %), ir tai rodo panašius (–2,8 % sumažėjimo skirtumus 95 % PI [–7,8; 2,3]).

4 lentelė. Visų tiriamųjų prognozuojamo procentinio FVC praėjus 52 savaitėms santrauka

Prognozuojamas procentinis FVC sėdint	**Cipagliukozidazė alfa kartu su migliustatu**	**Algliukozidazė alfa kartu su placebu**
Pradinis įvertinimas n Vidurkis (SN) Mediana	 n = 85 70,7 (19,6) 70,0	 n = 37 69,7 (21,5) 71,0
Pokytis nuo pradinio įvertinimo 52 savaitę n Vidurkis (SN) (95 % PI)	 n = 85 –1,4 (0,6) (–2,5; –0,3)	 n = 37 –3,7 (0,9) (–5,4; –2,0)
Pokytis iki 52 savaitės Vidurkių skirtumas (SP) (95 % PI)	2,3 (1,1) (0,2; 4,4)	

PI – pasikliautinasis intervalas; SN – standartinis nuokrypis; SP – standartinė paklaida
Pateikti duomenys, pagrįsti mišriojo modelio kartotiniams rodikliams (MMKR) analize ir faktiniais įvertinimų laiko momentais (NG-OBS populiacija), išskyrus NG populiacijos nuokrypio duomenis.

Antrinės vertinamosios baigtys
Stebėtas poveikis pagal antrines vertinamąsias baigtis patvirtino išvadas, padarytas pagal 6MNA ir prognozuojamą procentinį FVC sėdint.

Tiriamieji, kurie buvo gydomi 20 mg/kg cipagliukozidazės alfa kartu su fermentų stabilizatoriumi kas antrą savaitę, vidutinis KK sumažėjimas buvo –22,4 %, palyginti su vidutiniu padidėjimu +15,6 % algliukozidazės alfa su placebu gydytų tiriamųjų grupėje, ir vidutiniu –31,5 % Heks-4 sumažėjimu, palyginti su vidutiniu padidėjimu +11,0 % algliukozidazės alfa su placebu gydytų tiriamųjų grupėje po 52 savaičių.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti cipagliukozidazės alfa tyrimų su vienu arba daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant II tipo glikogeno sankaupos ligą (Pompe ligą)(vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Cipagliukozidazė alfa buvo įvertinta su migliustatu ir be jo su 11 ambulatorinę PFT gydytų tiriamųjų, sergančių LOPD (vėlyvoji Pompe liga), didžiausią koncentraciją pasiekė maždaug 4 valandų trukmės IV infuzijos pabaigoje ir dvifaziu būdu mažėjo per 24 valandų laikotarpį nuo infuzijos pradžios.

5 lentelė. Farmakokinetinė santrauka vartojant klinikinę dozę

FK parametras	Cipagliukozidazė alfa 20 mg/kg kartu su 260 mg migliustatu	Cipagliukozidazė alfa 20 mg/kg
$C_{maks.}$ (µkg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
$PPK_{0-\infty}$ (µkg*h/ml)	1 812 (20,8)	1 410 (15,9)

$AUC_{0-\infty}$ – plotas po kreive nuo 0 iki begalybės; $C_{maks.}$ – didžiausia stebima koncentracija plazmoje

Pasiskirstymas

Nesitikima, kad cipagliukozidazė alfa jungsis prie plazmos baltymų. Vidutinis cipagliukozidazės alfa pasiskirstymo tūris svyravo nuo 2,0 iki 4,7 l. Pavartojus cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu paskirstymo pusinės eliminacijos laikas padidėjo 48 %. Atitinkamai plazmos klirensas sumažėjo 27 %.

1-2 fazės tyrimo metu nevalgiusiems suaugusiesiems, sergantiems Pompe liga, suvartojus vienkartinę 260 mg migliustato dozę kartu su 20 mg/kg cipagliukozidazės alfa, bendras GAA baltymo dalinis $AUC_{tmax-24h}$ (nuo didžiausios koncentracijos laiko infuzijos pabaigoje iki 24 valandų po infuzijos pradžios) padidėjo 44 %, palyginti su vartojant vien tik cipagliukozidazės alfa 20 mg/kg.

Cipagliukozidazė alfa nepereina kraujo ir smegenų barjero.

Eliminacija

Cipagliukozidazė alfa pirmiausia pašalinama kepenyse proteolitinės hidrolizės būdu. Vidutinis galutinis cipagliukozidazės alfa pusinės eliminacijos laikas buvo nuo 1,6 iki 2,6 valandos.

Ypatingos populiacijos

Lytis, senyvi pacientai ir rasė / etninė kilmė
Remiantis jungtine populiacijos farmakokinetikos analize, lytis, amžius (nuo 18 iki 74 metų) ir rasė / etninė priklausomybė kliniškai reikšmingo poveikio cipagliukozidazės alfa kartu su migliustatu ekspozicijai neturėjo. Iš visų pacientų, gydytų cipagliukozidaze alfa kartu su migliustatu klinikiniuose tyrimuose su LOPD (vėlyvoji Pompe liga) sergančiais pacientais, 17 (11 %) buvo nuo 65 iki 74 metų amžiaus ir nė vienas nebuvo 75 metų ir vyresnis.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Cipagliukozidazės alfa kartu su migliustato terapijos farmakokinetika nebuvo įvertinta pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Nebuvo atlikti jokie cipagliukozidazės alfa kartu su migliustato terapijos tyrimai su asmenimis, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Nesitikima, kad cipagliukozidazės alfa dispozicijai turės poveikį inkstų funkcijos sutrikimas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Reprodukcinė ir vystymosi toksikologija

I segmento tyrime žiurkių patinams nebuvo jokio cipagliukozidazės alfa kartu su migliustato terapija arba tik cipagliukozidazės alfa poveikio spermatogenezei.

I segmento vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrime su žiurkėmis tiriant patelių vaisingumą tiek grupėje, kuriai buvo skiriamas tik migliustatas, tiek kombinuoto gydymo grupėje buvo pastebėtas ikiimplantacinis praradimas, kuris sietas su migliustatu. Skiriant kombinuotą gydymą, cipagliukozidazės alfa ir migliustato dozės buvo atitinkamai 27 kartus ir 4 kartus didesnės už maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę (MŽRD), remiantis plazmos AUC ekspozicija.

II segmento embriono ir vaisiaus vystymosi tyrime vaikingoms žiurkėms arba jų palikuonims nepageidaujamų rezultatų, tiesiogiai priskiriamų cipagliukozidazei alfa arba migliustatui, nepastebėta.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrime triušiams kombinuoto gydymo grupėje ir grupėje, kuriai buvo skiriamas tik migliustatas, buvo akivaizdus poveikis motinai, įskaitant sumažėjusį maisto vartojimą ir kūno masės padidėjimą. Cipagliukozidazės alfa ir migliustato derinys (bet ne cipagliukozidazė alfa be migliustato) lėmė triušių širdies ir kraujagyslių malformacijų (užakusio plautinio kamieno, skilvelių pertvaros defekto ir išsiplėtusios aortos lanko) pagausėjimą, esant atitinkamai 16 kartų ir 3 kartus už MŽRD didesnei cipagliukozidazės alfa ir migliustato ekspozicijai, pagal vieną dozę, arba atitinkamai 112 kartų ir 21 kartą, pagal suminę dozę. Tačiau negalima atmesti, kad triušiams pastebėtas neigiamas poveikis embrionui ir vaisiui galėjo pasireikšti dėl vienkartinės kombinuoto gydymo ekspozicijos. Nebuvo galima nustatyti kombinuoto gydymo grupės nepastebimo neigiamo poveikio lygio (NOAEL), nes buvo išbandyta tik viena kombinuota dozė.

III segmente prieš atsivedimą ir po atsivedimo atlikto tyrimo su žiurkėmis metu nebuvo pastebėta neigiamo poveikio motinai ar vystymuisi po atsivedimo, tiesiogiai priskiriamo cipagliukozidazei alfa ar migliustatui. Įvertinus žiurkių pieną iš kombinuoto gydymo grupės, nustatyta migliustato sekrecija ir cipagliukozidazės alfa ekskrecija į žiurkių pieną. Praėjus 2,5 valandos po dozės cipagliukozidazės alfa ekspozicijos žiurkių piene ir plazmoje santykis buvo 0,038.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas dihidratas (E331)
Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
Manitolis (E421)
Polisorbatas 80 (E433)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryta talpyklė

3 metai

Paruoštas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad po ištirpinimo cheminis, fizinis ir mikrobiologinis paruošto tirpalo stabilumas 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu praskiedimas iš karto neatliekamas, laikymo trukmė ir sąlygos yra vartotojo atsakomybė, bet paprastai neturi būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8° C temperatūroje.

Praskiestas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad po praskiedimo cheminis, fizinis ir mikrobiologinis praskiesto nuo 0,5 mg/ml iki 4 mg/ml tirpalo stabilumas išlieka 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje ir vėliau 6 valandas kambario temperatūroje (iki 25 °C), infuzijos atlikimo metu.

Aseptikos technikos naudojimas

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu nesuvartojama iš karto, laikymo trukmė ir sąlygos yra vartotojo atsakomybė, bet paprastai neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8° C temperatūroje ir vėliau 6 valandas kambario temperatūroje (iki 25 °C) infuzijos atlikimo metu.

Negalima užšaldyti ištirpinto flakono turinio arba praskiesto cipagliukozidazės alfa tirpalo infuzijos maišelyje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

105 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui 20 ml neutralaus borosilikato skaidraus I tipo stiklo flakone, užsandarintame 20 mm chlorobutilo gumos kamščiu ir aliuminio apsauginiu dangteliu su tamsiai pilku plastikiniu mygtuku.

Pakuotės, kuriose yra 1, 10 arba 25 flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Pasiruošimas prieš infuziją

Naudokite aseptinę techniką.

Kiekvienas Pombiliti flakonas skirtas vienkartiniam naudojimui.

Dozės apskaičiavimas

Nustatykite, Pombiliti flakonų skaičių, kurių turinį reikia ištirpinti, atsižvelgiant į paciento kūno masę.

1. Paciento kūno masė (kg) x dozė (mg/kg) = paciento dozė (mg)
2. Paciento dozė (mg) padalyta iš 105 (mg viename flakone) = flakonų, kurių turinį reikia ištirpinti, skaičius
   - Jeigu flakonų skaičius neapvalus, suapvalinkite iki didesnio sveiko skaičiaus.

Pavyzdys: 65 kg pacientui skiriama 20 mg/kg dozė

- Paciento dozė (mg): 65 kg x 20 mg/kg = 1 300 mg bendra dozė
- Flakonų skaičius ištirpinimui: 1 300 dalijama iš 105 mg viename flakone = 12,38 flakono, o **suapvalinus** – 13 flakonų.
- Paimkite po 7,0 ml iš kiekvieno iš pirmųjų 12 flakonų;
  0,38 flakonas x 7,0 ml = 2,66 ml, suapvalinus – 2,7 ml iš 13-ojo flakono.

Ištirpinimui ir praskiedimui reikalingos priemonės

- Pombiliti 105 mg flakonai
- Sterilus kambario temperatūros (nuo 20 °C iki 25 °C) injekcinis vanduo
- Kambario temperatūros (nuo 20 °C iki 25 °C) natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas. Pastaba. Pasirinkite maišelio dydį pagal paciento kūno masę.
- **18 dydžio arba mažesnio skersmens** adata.

Veiksmai prieš ištirpinimą

- Pombiliti flakonus reikia išimti iš šaldytuvo (2–8 °C) ir leisti sušilti iki kambario temperatūros (t. y. maždaug 30 minučių 20–25 °C temperatūroje).
- Nenaudokite, jeigu liofilizuoti milteliai yra pakitusios spalvos arba jeigu uždarymo priemonė yra pažeista arba nuimtas užsandarinimo mygtukas.

Liofilizuotų miltelių ištirpinimas

- Kiekvieno flakono turinį ištirpinkite lėtai įlašindami 7,2 ml sterilaus injekcinio vandens, kad jis tekėtų flakono sienele, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių. Venkite sterilaus injekcinio vandens atsitrenkimo į liofilizuotus miltelius ir venkite putojimo.
- Pakreipkite ir atsargiai ritinkite kiekvieną flakoną, kad ištirpintumėte miltelius . Nevartykite, nesukiokite ir nepurtykite. Liofilizuotų miltelių ištirpinimas paprastai trunka 2 minutes.

- Patikrinkite praskiestą flakonų turinį, ar nėra kietųjų dalelių ir spalvos pokyčių. Ištirpinus turinys atrodo kaip skaidrus arba opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas tirpalas, kuriame nėra pašalinių dalelių ir praktiškai nėra baltų arba permatomų dalelių. Jeigu iškart po patikrinimo pastebima pašalinė medžiaga arba jeigu tirpalas yra pakitusios spalvos, nenaudokite.
- Pakartokite pirmiau nurodytus veiksmus su praskiedimui reikalingų flakonų skaičiumi.

Praskiedimas ir infuzijos maišelio paruošimas

1. Pasirinkite intraveninį (i.v) maišelį, kurio tūris yra pakankamas, kad būtų pasiektas galutinis tikslinės koncentracijos intervalas nuo 0,5 mg/ml iki 4 mg/ml praskiesto cipagliukozidazės alfa tirpalo i.v. infuzijai.
2. Iš infuzijos maišelio pašalinkite orą. Pašalinkite vienodą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tūrį, kuris bus pakeistas bendru praskiestos cipagliukozidazės alfa tūriu (ml).
3. Dėl ištirpinto tūrio iš kiekvieno flakono galima ištraukti tiksliai 7,0 ml (lygiai 105 mg). Švirkštu, kurio adatos skersmuo ne didesnis kaip 18 dydžio, lėtai ištraukite paruoštą tirpalą iš flakonų, įskaitant mažiau kaip 7,0 ml iš dalinio flakono, kol bus gauta paciento dozė. Venkite putojimo švirkšte. Visą likusį ištirpinto tirpalo kiekį išleiskite į paskutinį flakoną.
4. Lėtai sušvirkškite ištirpintą cipagliukozidazės alfa tirpalą tiesiai į 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalą injekciniam maišeliui. Nepilkite tiesiai į oro kišenę, kuri gali likti infuzijos maišelyje.
5. Atsargiai apverskite arba pamaigykite maišelį praskiestam tirpalui sumaišyti. Nekratykite ir per daug nepurtykite infuzijos maišelio. Infuzijos maišeliui perkelti nenaudokite pneumatinio vamzdelio.
6. Pakartokite veiksmus su likusiu (-iais) infuzijos maišeliu (-iais), kad pasiektumėte bendrą ištirpintos cipagliukozidazės alfa tūrį (ml), reikalingą paciento dozei.

Infuzijos tirpalą reikia suleisti kuo greičiau po praskiedimo kambario temperatūroje, žr. 4.2 skyrių.

Pasiruošimas suleisti

Jeigu praskiedus neįmanoma pradėti infuzijos, šaldytuve nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje praskiestas tirpalas išlieka stabilus iki 24 valandų. Nerekomenduojama laikyti kambario temperatūroje, žr. stabilumo laikymo naudojimo metu sąlygas. Negalima užšaldyti ir purtyti.

Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo maišelis, kuriame yra praskiesto cipagliukozidazės alfa, skiriamas naudojant infuzijos pompą.

Prieš infuziją, patikrinkite ar infuzijos maišelyje nėra putų, o jeigu jų yra, leiskite putoms išsisklaidyti. Nekratykite ir atsargiai elkitės su infuzijos maišeliu, kad neputotų.

Reikia naudoti intraveninio vartojimo rinkinį su linijoje esančiu mažai baltymų surišančiu 0,2 mikrono filtru. Jeigu i.v. linija infuzijos metu užsikemša, pakeiskite filtrą.

Praskiesto cipagliukozidazės alfa tirpalo ir kitų vaistinių preparatų negalima leisti su ta pačia i.v. linija.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park

Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Airija
El. paštas: info@amicusrx.co.uk

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data : 2023 m. kovo 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)
WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road, Mashan, Binhu District, WuXi, 214092, Kinija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)
Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Nyderlandai

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Mokomoji medžiaga infuzijai namuose

Registruotojas turi suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios medžiagos, skirtos naudoti Pombiliti infuzijai namuose, turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Mokomoji medžiaga apie Pombiliti infuziją namuose yra skirta pateikti rekomendacijas, kaip valdyti su infuzija susijusių reakcijų, įskaitant alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijas, riziką namuose.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkoje bus parduodamas Pombiliti, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai / globėjai, kurie, tikėtina, išrašys, išduos arba vartos Pombiliti, turės prieigą prie šios mokomosios medžiagos arba ji jiems bus pateikta:
- infuzijos namuose gairės sveikatos priežiūros specialistams;
- paciento / globėjo žinynas, įskaitant infuzijos dienyną.

Infuzijos namuose žinyne turi būti šie pagrindiniai elementai:
- informacija apie Pombiliti paruošimą ir vartojimą, įskaitant visus paruošimo, ištirpinimo, parskiedimo ir vartojimo veiksmus;
- rekomendacijos dėl paciento medicininio įvertinimo prieš infuziją namuose;
- informacija apie požymius ir simptomus, susijusius su SISR, ir rekomenduojami nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV) gydymo veiksmai, kai pasireiškia simptomai.

Paciento / globėjo žinyne turi būti šie pagrindiniai elementai:
- informacija apie požymius ir simptomus, susijusius su SISR, ir rekomenduojami NRV gydymo veiksmai, kai pasireiškia simptomai;
- infuzijos dienynas, kuris gali būti naudojamas infuzijoms registruoti ir su preparatu susijusioms SISR dokumentuoti, įskaitant alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijas prieš infuziją, jos metu arba po jos.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pombiliti 105 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
cipagliukozidazė alfa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 105 mg cipagliukozidazės alfa.
Ištirpinus, viename ml tirpalo yra 15 mg cipagliukozidazės alfa.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
Natrio citratas dihidratas (E331)
Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
Manitolis (E421)
Polisorbatas 80 (E433)
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas
10 flakonų
25 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui

Paruoštą ir praskiestą leisti į veną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

DĖMESIO: Pombiliti vartokite tik su migliustato 65 mg kietosiomis kapsulėmis.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1714/001 1 flakonas
EU/1/22/1714/002 10 flakonų
EU/1/22/1714/003 25 flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pombiliti 105 mg
milteliai koncentratui
cipagliukozidazė alfa

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui.
Paruoštą ir praskiestą leisti i.v.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

DĖMESIO: Pombiliti vartokite tik su migliustato 65 mg kietosiomis kapsulėmis.

Laikyti šaldytuve. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Pombiliti 105 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
cipagliukozidazė alfa

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?
1. Kas yra Pombiliti ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Pombiliti
3. Kaip vartoti Pombiliti
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pombiliti
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Pombiliti ir kam jis vartojamas

Kas yra Pombiliti
Pombiliti yra pakaitinės fermentų terapijos (PFT) tipas, naudojamas suaugusiųjų vėlyvajai Pompe ligai gydyti. Jame yra veikliosios medžiagos, vadinamos cipagliukozidaze alfa.

Kam jis naudojamas
Pombiliti visada vartojamas kartu su kitu vaistu, migliustatu, 65 mg kietosios kapsulės. Taip pat labai svarbu perskaityti migliustato 65 mg kietųjų kapsulių pakuotės lapelį.

Jeigu turite klausimų apie savo vaistus, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kaip veikia Pombiliti
Žmonės, sergantys Pompe liga turi žemą fermento rūgšties alfa gliukozidazės (GAA) lygį. Šis fermentas padeda kontroliuoti glikogeno (tam tikro angliavandenio) lygį organizme.

Sergant Pompe liga kūno raumenyse kaupiasi didelis glikogeno kiekis. Tai trukdo tinkamai veikti raumenims, pvz., raumenims, kurie padeda vaikščioti, po plaučiais esantiems raumenims, kurie padeda kvėpuoti, ir širdies raumeniui.

Pombiliti patenka į raumenų ląsteles, kurias paveikė Pompe liga. Atsidūręs ląstelėse vaistas veikia kaip GAA, kad padėtų suskaidyti glikogeną ir kontroliuoti jo lygį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Pombiliti

Pombiliti vartoti draudžiama
- Jeigu Jums kada nors buvo pasireiškusios gyvybei pavojingos padidėjusio jautrumo reakcijos:
  - cipagliukozidazei alfa;
  - migliustatui;
  - bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

- Jeigu ankstesnę infuziją reikėjo nutraukti ir jos nebuvo galima atnaujinti dėl gyvybei pavojingų su infuzija susijusių arba alerginių reakcijų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Pombiliti.

Nedelsiant pasikalbėkite su gydytoju arba slaugytoju, jeigu tai Jums tinka, jeigu manote, kad tai gali būti taikoma Jums arba jeigu Jums kada nors buvo pasireiškusios kokios nors tokios reakcijos taikant kitą pakaitinę fermentų terapiją (PFT):
- alerginės reakcijos, įskaitant anafilaksiją (sunkią alerginę reakciją – pavojingų gyvybei reakcijų simptomus žr. tolesniame 4 skyriaus skirsnyje „Galimas šalutinis poveikis“).
- su infuzija susijusi reakcija vartojant vaistą arba kelias valandas po to – pavojingų gyvybei reakcijų simptomus žr. tolesniame 4 skyriaus skirsnyje „Galimas šalutinis poveikis“.

Informuokite gydytoją, jeigu Jūs esate sirgę širdies arba plaučių ligomis. Atliekant Pombiliti infuziją arba iškart po jos šios būklės gali pablogėti. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu patiriate dusulį, kosulį, staigų arba nepastovų širdies plakimą arba bet kurį kitą šioms būklėms būdingą poveikį.

Taip pat pasakykite, gydytojui, jeigu Jums tinsta kojos arba tinimas plačiai paplinta po kūną, atsiranda didelis odos bėrimas arba šlapimas putoja. Gydytojas nuspręs, ar reikia nutraukti Pombiliti infuziją, ir suteiks atitinkamą gydymą. Gydytojas taip pat nuspręs, ar galite toliau vartoti Pombiliti.

Vaistai prieš gydymą
Prieš vartojant Pombiliti gydytojas gali duoti Jums kitų vaistų. Šie vaistai gali būti:
- antihistamininiai vaistai ir kortikosteroidai, skirti padėti apsaugoti nuo su infuzija susijusių reakcijų arba padėti jas sumažinti;
- antipiretikai, skirti sumažinti karščiavimą.

Vaikams ir paaugliams
Šio vaisto negalima skirti jaunesniems kaip 18 metų pacientams. Taip yra todėl, kad Pombiliti poveikis kartu su migliustatu šioje amžiaus grupėje nežinomas.

Kiti vaistai ir Pombiliti
Jeigu vartojate, neseniai vartojote arba vartosite kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Tai apima nereceptinius vaistus, įskaitant augalinius vaistus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, nevartokite šio vaisto, bet prieš vartodama šį vaistą nedelsdama pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėra patirties vartojant Pombiliti kartu su migliustatu nėštumo metu.

- Jeigu esate nėščia, Pombiliti ir (arba) 65 mg migliustato kietųjų kapsulių vartoti negalima. Būtinai nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu pastojote, manote, kad galite būti nėščia arba planuojate pastoti. Gali kilti pavojus negimusiam kūdikiui.
- Pombiliti kartu su migliustatu neturėtų būti skiriamas žindančioms moterims. Reikia nuspręsti, ar nutraukti gydymą, ar nutraukti žindymą.

Kontracepcija ir vaisingumas
Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti patikimus kontracepcijos metodus abiejų vaistų vartojimo nutraukimo metu ir 4 savaites po to.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Pavartoję Pombiliti arba gydymą vaistais, Jūs galite jausti galvos svaigimą, mieguistumą arba žemą kraujospūdį (hipotenzija). Jei taip nutiktų, nevairuokite ir nenaudokite jokių įrankių arba mechanizmų.

Pombiliti sudėtyje yra natrio
Šio vaisto flakone yra 10,5 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,52 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros mitybos normos suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti Pombiliti

Pombiliti Jums skiria gydytojas arba slaugytojas. Jis vartojamas lašinant į veną. Tai vadinama intravenine infuzija.

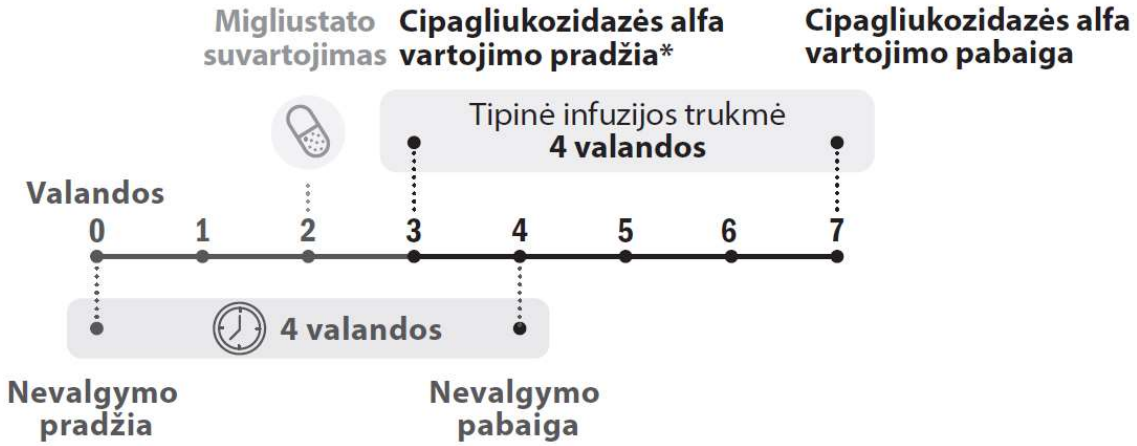
Pasikalbėkite su gydytoju, jeigu norite, kad Jus gydytų namuose. Įvertinęs gydytojas nuspręs, ar Jums saugu Pombiliti infuziją atlikti namuose. Jeigu Pombiliti infuzijos metu Jums pasireikštų koks nors šalutinis poveikis, Jūsų infuzijos namuose darbuotojas gali nutraukti infuziją ir pradėti tinkamą gydymą.

Pombiliti reikia vartoti kartu su migliustatu. Su cipagliukozidaze alfa galima vartoti tik migliustato 65 mg kapsules. **NENAUDOKITE** migliustato 100 mg kapsulių (tai yra skirtingas vaistas). Laikykitės gydytojo nurodymų ir apie rekomenduojamą dozę perskaitykite migliustato 65 mg kietųjų kapsulių pakuotės lapelyje.

Kokį Pombiliti kiekį vartoti
Vaisto kiekis, kurį vartosite, priklauso nuo Jūsų masės. Rekomenduojama dozė yra 20 mg kiekvienam kūno masės kilogramui.

Kada ir kiek laiko skiriama Pombiliti
- Būsite gydomi Pombiliti kartą kas antrą savaitę. Migliustato 65 mg kapsulės vartojamos tą pačią dieną kaip Pombiliti. Informacijos, kaip vartoti migliustatą, žr. migliustato 65 mg kietųjų kapsulių pakuotės lapelyje.
- Cipagliukozidazės alfa infuziją reikia pradėti praėjus 1 valandai po migliustato 65 mg kietųjų kapsulių suvartojimo.
  - Jeigu vėluojama pradėti infuziją, infuzijos pradžia turi būti ne vėlesnė kaip praėjus 3 valandoms po migliustato suvartojimo.
- Cipagliukozidazės alfa infuzija trunka maždaug 4 valandas.

1 paveikslas. Dozės tvarkaraštis



* Cipagliukozidazės alfa infuziją reikia pradėti praėjus 1 valandai po migliustato kietųjų kapsulių suvartojimo. Jeigu vėluojama pradėti infuziją, infuzijos pradžia turi būti ne vėlesnė kaip praėjus 3 valandoms po migliustato suvartojimo.

Perėjimas nuo kitos pakaitinės fermentų terapijos (PFT)
Jeigu šiuo metu esate gydomi kita PFT
- Gydytojas Jums pasakys, kada nutraukti kito PFT vartojimą prieš pradedant vartoti Pombiliti.

- Pasakykite gydytojui, kai pabaigėte vartoti paskutinę dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę Pombiliti dozę
Jeigu Jums sunku kvėpuoti, jaučiate patinimą ar pilvo pūtimą, arba Jūsų širdis smarkiai plaka, Jums galėjo būti skirta per didelė dozė Pombiliti; nedelsiant pasakykite gydytojui. Pernelyg didelis Pombiliti infuzijos greitis gali sukelti simptomus, susijusius su per dideliu skysčių kiekiu organizme, pvz., dusulį, greitą širdies ritmą arba plačiai paplitusį kūno patinimą.

Pamiršus pavartoti Pombiliti
Jeigu praleidote infuziją, kaip galima greičiau kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, kad praėjus 24 valandoms po paskutinio migliustato pavartojimo būtų pakeistas Pombiliti kartu su migliustatu vartojimo planas.

Nustojus vartoti Pombiliti
Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu norite nutraukti Pombiliti gydymą. Jeigu nutrauksite gydymą, Jūsų ligos simptomai gali pablogėti.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pombiliti vartojamas kartu su migliustatu, o šalutinis poveikis gali pasireikšti nuo bet kurio iš šių vaistų. Šalutinis poveikis pacientams dažniausiai pasireiškė Pombiliti infuzijos metu (su infuzija susijęs poveikis) arba netrukus po to. Turite nedelsiant pasakyti gydytojui, jeigu Jums pasireiškia su infuzija susijusi reakcija arba alerginė reakcija. Kai kurios iš šių reakcijų gali tapti sunkios ir pavojingos gyvybei. Gydytojas prieš infuziją Jums gali duoti vaistų, kad būtų išvengta šių reakcijų.

Su infuzija susijusios reakcijos
Dauguma su infuzija susijusių reakcijų yra lengvos arba vidutinio sunkumo. Su infuzija susijusios reakcijos simptomai gali būti kvėpavimo sunkumas, pilvo pūtimas, karščiavimas, šaltkrėtis, galvos svaigimas, odos paraudimas, niežtinti oda ir bėrimas.

Alerginės reakcijos
Alerginės reakcijos gali apimti tokius simptomus kaip išbėrimas bet kurioje kūno vietoje, akių paburkimas, ilgalaikis kvėpavimo pasunkėjimas, kosulys, lūpų, liežuvio arba gerklės patinimas, odos niežėjimas ir dilgėlinė.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- Galvos skausmas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- Sunki gyvybei pavojinga alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija)
- Galvos svaigimas
- Drebulys
- Mieguistumas
- Skonio sutrikimas
- Tirpimo, dilgčiojimo, dūrimo ir dilgsėjimo pojūtis (parestezija)
- Dažnas širdies plakimas
- Odos paraudimas
- Žemas kraujospūdis
- Dusulys
- Kosulys
- Viduriavimas
- Pykinimas
- Skrandžio skausmas

- Dujų kaupimasis
- Pilvo pūtimas
- Vėmimas
- Dilgėlinė
- Odos niežėjimas
- Išbėrimas
- Gausus prakaitavimas
- Skausmingi raumenų susitraukimai
- Raumenų skausmas
- Raumenų silpnumas
- Sąnarių skausmas
- Nuovargis
- Karščiavimas
- Šaltkrėtis
- Nemalonus pojūtis krūtinėje
- Patinimas kūno vietoje, kurioje buvo įdurta adata
- Skausmas
- Rankų, pėdų, kulkšnių, kojų patinimas
- Kraujospūdžio padidėjimas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
- Alerginė reakcija
- Pusiausvyros nelaikymas
- Deginimo pojūtis
- Migrena
- Alpulys
- Neįprastas odos blyškumas
- Astma
- Švokštimas
- Diskomfortas burnoje ir gerklėje
- Gerklės patinimas
- Virškinimo sutrikimas
- Stemplės skausmas arba skausmingi susitraukimai
- Burnos skausmas arba diskomfortas
- Liežuvio patinimas
- Odos spalvos pokytis
- Odos patinimas
- Skausmas srityje tarp klubo ir šonkaulio
- Raumenų nuovargis
- Raumenų sąstingis
- Silpnumas
- Skruosto, dantenų, lūpų, smakro skausmas
- Skausmas kūno vietoje, kurioje buvo įdurta adata
- Bendra bloga savijauta
- Skausmas krūtinėje
- Veido patinimas
- Kūno temperatūros pokyčiai
- Odos įbrėžimai arba pažeidimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Pombiliti

Jūsų gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas yra atsakingas už šio vaisto laikymą ir tinkamą atidarytų flakonų teisingą sunaikinimą. Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono ir kartono dėžutės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidaryti flakonai: laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiedus rekomenduojama suvartoti nedelsiant. Tačiau nustatyta, kad intraveninį maišelį su Pombiliti galima laikyti 6 valandas 20 °C–25 °C temperatūroje ir 24 valandas 2–8 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Pombiliti sudėtis
Veiklioji medžiaga yra cipagliukozidazė alfa. Viename flakone yra 105 mg cipagliukozidazės alfa. Ištirpinus, flakone esančio tirpalo viename ml yra 15 mg cipagliukozidazės alfa. Rekomenduojama galutinė cipagliukozidazės alfa, praskiestos intraveniniame maišelyje, koncentracija svyruoja nuo 0,5 mg/ml iki 4 mg/ml.

Pagalbinės medžiagos yra:
- Natrio citratas dihidratas (E331)
- Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
- Manitolis (E421)
- Polisorbatas 80 (E433)

Pombiliti išvaizda ir kiekis pakuotėje

Pombiliti yra balti arba šviesiai gelsvi milteliai. Po ištirpinimo susidaro skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas tirpalas be pašalinių dalelių, praktiškai be baltų arba permatomų dalelių. Paruoštą tirpalą reikia toliau praskiesti intraveniniame infuziniame maišelyje.

Pombiliti yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui flakone.

Pakuotės po 1 flakoną, 10 flakonų arba 25 flakonus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Airija
Tel.: +353 (0) 1 588 0836
Faksas: +353 (0) 1 588 6851
El. paštas: info@amicusrx.co.uk

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+32) 0800 89172
El. paštas: 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
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Danmark
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tlf.: (+45) 80 253 262
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Deutschland
Amicus Therapeutics GmbH
Tel: (+49) 0800 000 2038
El. paštas: 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
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

España
Amicus Therapeutics S.L.U.
Tel: (+34) 900 941 616
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

France
Amicus Therapeutics SAS
Tél: (+33) 0 800 906 788
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

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

Luxembourg/Luxemburg
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+352) 800 27003
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Magyarország
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+36) 06 800 21202
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Malta
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+356) 800 62674
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Nederland
Amicus Therapeutics BV
Tel: (+31) 20 235 8510 / (+31) 0800 022 8399
El. paštas: 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
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Polska
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+48) 0080 012 15475
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Portugal
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+351) 800 812 531
El. paštas: 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
El. paštas: 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
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος
Amicus Therapeutics Europe Limited
Τηλ: (+357) 800 97595
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

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

România
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+40) 0808 034 288
El. paštas: 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
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland
Amicus Therapeutics Europe Limited
Puh/Tel: (+358) 0800 917 780
sähköposti/el. paštas: 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
El. paštas: MedInfo@amicusrx.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Naudojimo instrukcijos. Paruošimas, praskiedimas ir vartojimas

Pombiliti reikia ištirpinti injekciniame vandenyje, tada praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, ir po to suleisti infuzija į veną. Paruošimas ir praskiedimas turi būti atliekamas laikantis geros praktikos taisyklių, ypač laikantis aseptikos reikalavimų.

Kadangi šis vaistas yra baltymas, paruoštame tirpale ir galutiniuose praskiestuose infuzijos maišeliuose gali susidaryti dalelių. Todėl vartojant reikia naudoti 0,2 mikrono mažai baltymų surišantį linijinį filtrą. Buvo nustatyta, kad naudojant 0,2 mikrono linijinį filtrą pašalinamos matomos dalelės ir dėl to akivaizdžiai neprarandamas baltymas arba aktyvumas.

Nustatykite, kiek flakonų skaičių, kurių turinį reikia praskiesti pagal individualų paciento dozavimo režimą (mg/kg) ir išimkite reikiamą skaičių flakonų iš šaldytuvo, kad jie sušiltų iki reikiamos kambario temperatūros (maždaug 30 minučių). Kiekvienas Pombiliti flakonas skirtas vienkartiniam naudojimui.

Naudokite aseptinę techniką.

Ištirpinimas

Kiekvieno 105 mg Pombiliti flakono turinį ištirpinkite 7,2 ml injekcinio vandens, naudojant švirkštą, kurio adatos skersmuo ne didesnis kaip 18 dydžio. Injekcinį vandenį lėtai lašindami pilkite palei flakono šoną, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių. Kiekvieną flakoną švelniai pakreipkite ir atsargiai ritinkite. Nevartykite, nesukiokite ir nepurtykite flakono. Ištraukus turinys atrodo kaip skaidrus arba opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas tirpalas, kuriame nėra pašalinių dalelių ir praktiškai nėra baltų arba permatomų dalelių. Iškart patikrinkite praskiestą flakonų turinį, ar nėra kietųjų dalelių ir spalvos pokyčių. Jeigu iškart po patikrinimo pastebimos kitos nei pirmiau aprašytos pašalinės dalelės arba jeigu praskiestas tirpalas yra pakitusios spalvos jo nenaudokite. Paruošto tirpalo pH yra maždaug 6,0.

Ištirpinus rekomenduojama nedelsiant praskiesti flakonus (žr. toliau).

Praskiedimas

Ištirpinus, kaip nurodyta pirmiau, flakone paruošto tirpalo viename ml yra 15 mg cipagliukozidazės alfa. Dėl ištirpinto tūrio iš kiekvieno flakono galima ištraukti tiksliai 7,0 ml (lygiai 105 mg). Tada turėtų būti praskiedžiamas taip: švirkštu, kurio adatos skersmuo ne didesnis kaip 18 dydžio, lėtai ištraukite paruoštą tirpalą iš kiekvieno flakono, įskaitant mažiau kaip 7,0 ml iš dalinio flakono, kol bus gautas paciento dozę atitinkantis tūris. Rekomenduojama galutinė cipagliukozidazės alfa koncentracija infuzijos maišeliuose svyruoja nuo 0,5 mg/ml iki 4 mg/ml. Iš infuzijos maišelio pašalinkite orą. Taip pat pašalinkite vienodą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tūrį, kuris bus pakeistas ištirpintu Pombiliti. Lėtai sušvirkškite ištirpintą Pombiliti tiesiai į 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą. Atsargiai apverskite arba pamaigykite infuzijos maišelį praskiestam tirpalui sumaišyti. Nekratykite ir per daug nepurtykite infuzijos maišelio.

Galutinis infuzinis tirpalas turi būti suvartotas kuo greičiau po paruošimo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vartojimas

Pombiliti infuzija reikia pradėti praėjus 1 valandai po migliustato kietųjų kapsulių suvartojimo. Jeigu vėluojama pradėti infuziją, infuzijos pradžia turi būti ne vėlesnė kaip praėjus 3 valandoms po migliustato suvartojimo.
Rekomenduojama Pombiliti dozė yra 20 mg/kg kūno masės kartą kas antrą savaitę, infuzija į veną.

Infuzijos turi būti skiriamos palaipsniui. Rekomenduojama, kad infuzija būtų pradedama pradiniu 1 mg/kg/val. greičiu ir palaipsniui didinama 2 mg/kg/val. kas 30 minučių, jeigu nėra SISR (su infuzija susijusios reakcijų) požymių, kol pasiekiamas maksimalus 7 mg/kg/val. infuzijos greitis.