

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pombiliti 105 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 105 mg alfa cipaglikozidāzes (*cipaglicosidasum alfa*).

Pēc katra flakona izšķīdināšanas (skatīt 6.6. apakšpunktu) koncentrāts satur 15 mg alfa cipaglikozidāzes * vienā ml.

*Cilvēka skābā α -glikozidāze ar bisfosforilētiem N-glikāniem (bis-M6P) tiek iegūta Ķīnas kāmjū olšūnās (ĶKO), izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 10,5 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai)

Balts līdz gaiši dzeltenīgs liofilizēts pulveris

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pombiliti (alfa cipaglikozidāze) ir ilgtermiņa enzīmu aizstājterapija, ko lieto kombinācijā ar enzīmu stabilizētāju miglustatu pieaugušu pacientu ārstēšanai ar vēlīnas formas Pompes slimību (skābās α -glikozidāzes [GAA] nepietiekamība).

4.2. Devas un lietošanas veids

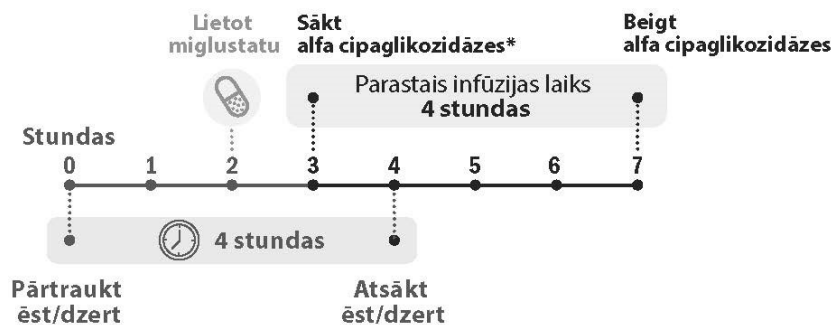
Ārstēšana jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze Pompe slimības vai citu iedzimtu vielmaiņas vai neiromuskulāro slimību pacientu ārstēšanā.

Alfa cipaglikozidāzi jālieto kombinācijā ar miglustata 65 mg cietajām kapsulām. Tāpēc pirms alfa cipaglikozidāzes lietošanas ir jāizlasa miglustata 65 mg cieto kapsulu zāļu apraksts attiecībā uz kapsulu skaitu (ņemot vērā ķermeņa masu), devas lietošanas laiku un neēšanu/nedzeršanu.

Devas

Ieteicamā alfa cipaglikozidāzes deva ir 20 mg/kg ķermeņa masas katru otro nedēļu. Pombiliti infūzija jāsāk 1 stundu pēc miglustata kapsulu lietošanas. Infūzijas aizkavēšanās gadījumā infūzija jāuzsāk ne vēlāk kā 3 stundas pēc miglustata lietošanas.

1. attēls. Devas laika skala



* alfa cipaglikozidāzes infūzija jāsāk 1 stundu pēc miglustata kapsulu lietošanas. Infūzijas aizkavēšanās gadījumā infūzija jāuzsāk ne vēlāk kā 3 stundas pēc miglustata lietošanas.

Pacienta atbildes reakcija uz ārstēšanu regulāri jānovērtē, pamatojoties uz visaptverošu visu slimības klīnisko izpausmju novērtējumu. Nepietiekamas atbildes reakcijas vai nepanesamu drošuma risku gadījumā jāapsver ārstēšanas ar alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustatu pārtraukšana, skatīt 4.4. apakšpunktu. Abu zāļu lietošana ir jāturpina vai jāpārtrauc.

Pacientu pāreja no citas enzīmu aizstājterapijas (EAT)

Ja pacienta terapiju maina no citas EAT uz alfa cipaglikozidāzes kombinācijā ar miglustatu terapiju, pacients var sākt alfa cipaglikozidāzes -miglustata terapiju nākamajā plānotajā devas ievadīšanas laikā (t.i., aptuveni 2 nedēļas pēc pēdējās EAT ievadīšanas).

Pacientiem, kuri ir pārgājuši no citas EAT uz alfa cipaglikozidāzes kombinācijā ar miglustatu terapiju, ieteicams turpināt lietot premedikāciju, kas lietota ar iepriekšējo EAT terapiju, lai mazinātu ar infūziju saistītas reakcijas (ISR). Atkarībā no panesamības premedikāciju var mainīt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja alfa cipaglikozidāzes infūziju nevar sākt 3 stundu laikā pēc perorālās miglustata ievadīšanas, alfa cipaglikozidāzes un miglustata ārstēšana jāpārceļ vismaz 24 stundas pēc miglustata lietošanas. Ja nokavēta gan alfa cipaglikozidāzes, gan miglustata ievadīšana, ārstēšana jāveic pēc iespējas ātrāk.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Pieredze ar alfa cipaglikozidāzes lietošanu kombinācijā ar miglustata terapiju pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, ir ierobežota. Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru un aknu darbības traucējumi

Alfa cipaglikozidāzes drošums un efektivitāte kombinācijā ar miglustata terapiju nav novērtēta pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem. Ievadot katru otro nedēļu, netiek sagaidīts, ka paaugstināta miglustata iedarbība plazmā vidēji smagu vai smagu nieru vai aknu darbības traucējumu dēļ būtiski ietekmēs alfa cipaglikozidāzes iedarbību, un nav paredzams, ka tā ietekmēs alfa cipaglikozidāzes efektivitāti un drošumu klīniski nozīmīgā veidā. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Alfa cipaglikozidāzes drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav novērtēta, un šiem pacientiem nevar ieteikt īpašu devu shēmu.

Pediatriskā populācija

Alfa cipaglikozidāzes drošums un efektivitāte kombinācijā ar miglustata terapiju, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Alfa cipaglikozidāze jāievada intravenozas infūzijas veidā.

20 mg/kg deva parasti tiek ievadīta 4 stundu ilgas infūzijas laikā, ja panesama. Infūzija jāievada pakāpeniski. Ieteicamais sākotnējais alfa cipaglikozidāzes infūzijas ātrums ir 1 mg/kg/h. Šo infūzijas ātrumu var pakāpeniski palielināt par 2 mg/kg/h aptuveni ik pēc 30 minūtēm, ja nav ISR pazīmju, līdz tiek sasniegts maksimālais infūzijas ātrums 7 mg/kg/h. Infūzijas ātrumu nosaka pacienta iepriekšējā pieredze infūzijas laikā. Vieglu vai vidēji smagu ISR gadījumā infūzijas ātrums var tikt palēnināts vai infūziju var īslaicīgi apturēt. Smagas alerģiskas reakcijas, anafilakses, nopietnu vai smagu ISR gadījumā ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša medicīniska ārstēšana (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Infūzija mājas apstākļos

Alfa cipaglikozidāzes infūziju mājas apstākļos var apsvērt pacientiem, kuri labi panes infūzijas un kuriem vairākus mēnešus nav bijušas vidēji smagas vai smagas ISR. Lēmums par pāreju uz infūziju veikšanu pacientam mājas apstākļos jāpieņem saskaņā ar ārstējošā ārsta vērtējumu un ieteikumu. Novērtējot pacienta piemērotību infūziju saņemšanai mājās, jāņem vērā pacienta blakusslimības un spēja ievērot infūziju veikšanas mājas apstākļos prasības. Jāņem vērā tālākminētie kritēriji.

- Pacientam vienlaikus nedrīkst būt slimība, kas, pēc ārsta domām, var ietekmēt pacienta spēju panest infūziju.
- Pacients tiek uzskatīts par medicīniski stabilu. Pirms infūziju mājas apstākļos sākšanas ir jāveic visaptverošs novērtējums.
- Pacients dažus mēnešus ir saņēmis alfa cipaglikozidāzes infūzijas ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pacientu ar Pompes slimību ārstēšanā, kas varētu būt notikušas slimnīcā vai citā atbilstošā ambulatorās aprūpes iestādē. Labi panesamu infūziju gaitas dokumentēšana ir priekšnoteikums infūziju mājas apstākļos sākšanai.
- Pacientam ir jāgrib un jāspēj ievērot infūziju mājas apstākļos procedūras.
- Ir jābūt izveidotai un veselības aprūpes speciālistam pieejamai infūziju mājas apstākļos infrastruktūrai, resursiem un procedūrām, tostarp apmācībai. Veselības aprūpes speciālistam vienmēr jābūt pieejamam infūzijas mājas apstākļos laikā un noteiktu laiku pēc infūzijas, atkarībā no pacienta panesamības pirms infūzijas mājas apstākļos sākšanas.

Ja pacientam infūzijas mājas apstākļos laikā rodas blakusparādības, infūzijas process nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša medicīniska ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Iespējams, ka turpmākās infūzijas būs jāveic slimnīcā vai atbilstošā ambulatorās aprūpes iestādē, kamēr šādas blakusparādības pastāv. Devu un infūzijas ātrumu nedrīkst mainīt bez konsultēšanās ar atbildīgo ārstu.

Pirms atšķaidīšanas izšķīdinātais produkts izskatās kā dzidrs vai opalescējošs bezkrāsains vai viegli dzeltenīgs šķīdums.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Dzīvībai bīstama paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, ja zāļu lietošanas atsākšana nebija sekmīga (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Miglustata lietošanas kontrindikācijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Anafilakse un ar infūziju saistītas reakcijas

Smaga anafilakse un ISR ir bijušas dažiem pacientiem infūzijas laikā un pēc alfa cipaglikozidāzes infūzijas, skatīt 4.8. apakšpunktu. Lai atvieglotu ar ISR saistītās pazīmes un simptomus, kas iepriekš novēroti EAT ārstēšanā, var nozīmēt premedikāciju ar perorāliem antihistamīniem, pretkrampju līdzekļiem un/vai kortikosteroīdiem. Lai novērstu nopietnas ISR, jāapsver infūzijas ātruma samazināšana, īslaicīga infūzijas pārtraukšana, simptomātiska ārstēšana ar perorāliem antihistamīniem vai pretkrampju līdzekļiem un atbilstoši reanimācijas pasākumi. Vieglas vai vidēji smagas un pārejošas ISR var atbilstoši novērst, palēninot infūzijas ātrumu vai pārtraucot infūziju; var nebūt nepieciešama medicīniska ārstēšana vai alfa cipaglikozidāzes lietošanas pārtraukšana.

Ja rodas anafilakse vai smagas alerģiskas reakcijas, infūzija nekavējoties jāaptur un jāuzsāk atbilstoša medicīniska ārstēšana. Jāievēro aktuālie medicīniskie standarti anafilaktisko reakciju neatliekamai ārstēšanai un jābūt pieejamam kardiopulmonārās reanimācijas aprīkojumam. Rūpīgi jāapsver riski un ieguvumi, kas saistīti ar atkārtotu alfa cipaglikozidāzes ievadīšanu pēc anafilakses vai smagas alerģiskas reakcijas, un jābūt pieejamiem atbilstošiem reanimācijas pasākumiem, ja tiek pieņemts lēmums par zāļu atkārtotu ievadīšanu. Ja pacientam mājas apstākļos rodas anafilakse vai smagas alerģiskas reakcijas un ja pacients turpina terapiju, nākošās infūzijas ir jāveic klīniskā vidē, kas aprīkota, lai risinātu šādus neatliekamus medicīniskos gadījumus.

Akūtas kardiorespiratorās mazspējas risks uzņēmīgiem pacientiem

Pacienti ar akūtām elpošanas pamatslimībām vai traucētu sirds un/vai elpošanas funkciju infūziju laikā var būt pakļauti nopietnam sirds vai elpošanas traucējumu saasināšanās riskam. Alfa cipaglikozidāzes infūzijas laikā uzreiz jābūt pieejamam atbilstošam medicīniskam atbalstam un uzraudzības pasākumiem.

Ar imūnkompleksiem saistītas reakcijas

Pacientiem ar augstiem IgG antivielu titriem, tai skaitā smagām ādas reakcijām un nefrotisko sindromu, ir ziņots par ar imūnkompleksu saistītām reakcijām, lietojot citas enzīmu aizstājterapijas. Nevar izslēgt iespējamu ar zāļu grupu saistītu ietekmi. Saņemot alfa cipaglikozidāzi ar miglustatu,

pacienti jāuzrauga, vai nerodas sistēmisku, ar imūnkompleksu saistītu reakciju klīniskās pazīmes un simptomi. Ja rodas ar imūnkompleksiem saistītas reakcijas, jāapsver alfa cipaglikozidāzes ievadīšanas pārtraukšana un jāuzsāk atbilstoša medicīniska ārstēšana. Pēc ar imūnkompleksiem saistītas reakcijas jāapsver katram pacientam atsevišķi atkārtotas alfa cipaglikozidāzes ievadīšanas riski un ieguvumi.

Nātrijs

Šīs zāles satur 10,5 mg katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,52 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi saistībā ar alfa cipaglikozidāzes lietošanu vai ar alfa cipaglikozidāzes lietošanu kombinācijā ar miglustatu. Tā kā alfa cipaglikozidāze ir rekombinants cilvēka proteīns, maz ticams, ka tā varētu izraisīt citohroma P450 vai P-gP izraisītu mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas uzsākšanas ar alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustatu ārstēšanas laikā un 4 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāizmanto uzticami kontracepcijas līdzekļi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zāles nav ieteicamas sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto drošus kontracepcijas līdzekļus.

Grūtniecība

Nav klīnisko datu par alfa cipaglikozidāzes lietošanu kombinācijā ar miglustatu grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot alfa cipaglikozidāzi kopā ar miglustatu un lietojot tikai miglustatu, pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustatu terapiju grūtniecības laikā, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alfa cipaglikozidāze un miglustats izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par miglustata un alfa cipaglikozidāzes izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustatu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav klīnisko datu par alfa cipaglikozidāzes ietekmi uz fertilitāti, lietojot to atsevišķi vai kombinācijā ar miglustatu.

Žurku tēviņiem, lietojot alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustatu vai lietojot tikai alfa cipaglikozidāzi, netika novērota ietekme uz spermatoģenēzi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Žurku mātītēm, lietojot alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustatu vai lietojot tikai miglustatu, tika novēroti biežāki preimplantācijas zudumi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Alfa cipaglikozidāze maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo ziņots par tādām blakusparādībām kā reiboni, hipotensiju un miegainību. Pēc alfa cipaglikozidāzes saņemšanas jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot instrumentus vai mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības, kas attiecas tikai uz alfa cipaglikozidāzi, bija reibonis (2,6 %), pietvīkums (2,0 %), miegainība (2,0 %), diskomforts krūtīs (1,3 %), klepus (1,3 %), pietūkums infūzijas vietā (1,3 %) un sāpes (1,3 %).

Ziņotās nopietnās blakusparādības, kas attiecas tikai uz alfa cipaglikozidāzi, bija rīkles tūska (0,7 %), presinkope (0,7 %), pireksija (0,7 %), drebuļi (4,0 %), aizdusa (0,7 %) un sēkšana (0,7 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Informāciju blakusparādību novērtēšanai sniedza pētāmās personas, kuras tika ārstētas ar alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustata terapiju, apkopojot 3 klīnisko pētījumu drošuma analīzi. Kopējais vidējais iedarbības ilgums bija 28,0 mēneši.

Novērotās blakusparādības ir uzskaitītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas 1. tabulā. Atbilstošās sastopamības biežuma kategorijas tiek definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Kopsavilkums par blakusparādībām ar alfa cipaglikozidāzi ārstētiem pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežums	Blakusparādība (ieteicamais termins)
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Anafilaktiska reakcija ^{†1}
	Retāk	Paaugstināta jutība
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis*, trīce, miegainība*, disgeizija, parestēzija
	Retāk	Līdzsvara traucējumi, dedzinoša sajūta*, migrēna ⁴ , presinkope*
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Tahikardija ⁶
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Pietvīkums*, hipotensija
	Retāk	Bālums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizdusa, klepus*
	Retāk	Astma, orofaringeāls diskomforts*, rīkles tūska*, sēkšana*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja, slikta dūša, sāpes vēderā ⁷ , meteorisms, vēdera uzpūšanās, vemšana
	Retāk	Dispepsija*, barības vada sāpes*, barības vada spazmas, mutes diskomforts*, mutes sāpes, mēles pietūkums*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Nātrene ³ , izsitumi ² , nieze, hiperhidroze
	Retāk	Ādas krāsas izmaiņas, ādas tūska*

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežums	Blakusparādība (ieteicamais termins)
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muskuļu spazmas, mialģija, artralģija muskuļu vājums
	Retāk	Sāpes sānos, muskuļu nogurums, muskuļu un skeleta stīvums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums, drudzis, drebuļi, diskomforts krūtīs*, pietūkums*infūzijas vietā, sāpes*, perifērisks pietūkums
	Retāk	Astēnija, sejas sāpes, sāpes* infūzijas vietā, slikta pašsajūta*, sāpes krūškurvī, kas nav saistītas ar sirdi, sejas pietūkums*
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts asinsspiediens ⁵
	Retāk	Ķermeņa temperatūras svārstības*, samazināts limfocītu skaits
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	Ādas abrazija*

* Ziņots tikai alfa cipaglikozidāzei

‡Skatīt tālāk "Ar infūziju saistītās reakcijas".

¹ Anafilakse, anafilaktiska reakcija un anafilaktoīda reakcija ir grupētas kā anafilaktiska reakcija.

² Izsitumi, eritematozi izsitumi un makulāri izsitumi ir grupēti kā izsitumi.

³ Nātrene, nātrene izsitumi un mehāniskā nātrene ir grupēta zem nātrene.

⁴ Migrēna un migrēna ar auru ir grupēta zem migrēnas.

⁵ Hipertensija un paaugstināts asinsspiediens ir grupēts zem paaugstināta asinsspiediena.

⁶ Tahikardija un sinusa tahikardija ir grupēta zem tahikardijas.

⁷ Sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā un sāpes vēdera lejasdaļā ir grupētas zem sāpēm vēderā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītās reakcijas (ISR)

Par šādām ISR tika ziņots 3. fāzes pētījumā alfa cipaglikozidāzes infūzijas laikā vai 2 stundu laikā pēc šīs infūzijas veikšanas: vēdera uzpūšanās, drebuļi, drudzis, reibonis, disgeizija, aizdusa, nieze, izsitumi un pietūkums.

3. fāzes pētījumā 0,7 % pacientu, kuri saņēma alfa cipaglikozidāzi un miglustatu, radās nopietna anafilakses tipa blakusparādība (ko raksturo vispārēja nieze, aizdusa un hipotensija). 1,3 % pacientu, kuri saņēma alfa cipaglikozidāzi un miglustatu, pārtrauca ārstēšanu ISR (anafilakse un drebuļi) dēļ. Lielākā daļa ISR bija vieglas vai vidēji smagas un pārejošas.

Imunogenitāte

3. fāzes pētījumā EAT iepriekš nesaņēmušo pētāmo personu procentuālais daudzums, kuras ārstētas ar alfa cipaglikozidāzi, ar pozitīvām specifiskām anti-rhGAA antivielām un konstatējamiem titriem palielinājās no 0 % pētījuma sākumā līdz 87,5 % pēdējā pētījuma vizītē; EAT saņēmušo pētāmo personu procentuālais daudzums ar pozitīvām specifiskām anti-rhGAA antivielām un konstatējamiem titriem saglabājās stabils pētāmajām personām, kuras ārstētas ar alfa cipaglikozidāzi (83,1 % pētījuma sākumā līdz 74,1 % pēdējā pētījuma vizītē).

Lielākā daļa EAT saņēmušo un EAT iepriekš nesaņēmušo pētāmo personu, kuras ārstētas ar alfa cipaglikozidāzi, pēc ārstēšanas bija pozitīvas attiecībā uz neitralizējošām antivielām (Navs). Enzīmu aktivitātes inhibējošo Navs sastopamības biežums pētāmajām personām, kuras tika ārstētas ar alfa cipaglikozidāzi vai ar alfa alglikozidāzi, bija līdzīgs.

Pētāmajām personām, kurām pēc ārstēšanas bija ISR, tika pārbaudīts anti-rhGAA IgE (imūnglobulīns E) pēc ISR rašanās; nebija acīmredzamas ISR rašanās tendences saistībā ar anti-rhGAA IgE sastopamību vai kopējām anti-rhGAA antivielām.

Kopumā nebija acīmredzamas saistības starp imunogenitāti un drošumu, farmakokinētiku vai farmakodinamisko iedarbību. Tomēr pacienti jāuzrauga, vai nerodas sistēmisku, ar imūnkompleksu saistītu reakciju pazīmes un simptomi, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Alfa cipaglikozidāzes devas, kas pārsniedz 20 mg/kg ķermeņa masas, nav pētītas, un nav novērota nejauša pārdozēšana, lai informētu par pārdozēšanas ārstēšanu. Informāciju par blakusparādību ārstēšanu skatīt 4.4. un 4.8 apakšpunktus.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, enzīmi. ATĶ kods: A16AB23

Darbības mehānisms

Pompes slimību izraisa skābās alfa glikozidāzes (GAA), kas lizosomā sadala glikogēnu līdz glikozei, deficīts. Alfa cipaglikozidāze ir paredzēta, lai aizvietotu neesošo vai traucēto endogēno enzīmu.

Alfa cipaglikozidāzi stabilizē miglustats, samazinot enzīmu aktivitātes zudumu asinīs šī hidrolītiskā glikogēnam specifiskā enzīma, kas bagātināts ar bis-M6P N-glikāniem, infūzijas laikā nodrošinot no katjoniem neatkarīgu augstas afinitātes saistīšanos ar mannozes-6-fosfāta receptoru (CI-MPR). Pēc saistīšanās tas iekļūst lizosomā, kur tas tiek pakļauts proteolītiskai sašķelšanai un N-glikāna apgriešanai, kas ir nepieciešamas, lai iegūtu nobriedušāko un aktīvāko GAA enzīma formu. Alfa cipaglikozidāze pēc tam ir enzīmātiski aktīva, sašķeļot glikogēnu un samazinot intramuskulārā glikogēna daudzumu, kā arī mazinot audu bojājumus.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tika veikts 52 nedēļu 3. fāzes randomizēts, dubultmaksēts, aktīvi kontrolēts, starptautisks, daudzcentru klīniskais pētījums pieaugušām pētāmajām personām (≥ 18 gadi), kurām diagnosticēta Pompes slimība. Pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 2:1, lai saņemtu 20 mg/kg alfa cipaglikozidāzes kombinācijā ar 195 mg vai 260 mg miglustata, pamatojoties uz pētāmās personas svaru, vai 20 mg/kg alfa alglikozidāzes kombinācijā ar placebo katru otro nedēļu 52 nedēļas. Efektivitātes populācija ietvēra kopumā 122 pētāmās personas, no kurām 95 pētāmās personas iepriekš bija saņēmušas EAT ar alfa alglikozidāzi (EAT saņēmušas) un 27 pētāmās personas nekad nebija saņēmušas EAT (EAT iepriekš nesaņēmušas).

Demogrāfiskie dati, 6 minūtēs noietais attālums pētījuma sākumā (6MWD) un prognozētā forsētās vitālās kapacitātes (FVC) sēdus stāvoklī procentuālā vērtība bija kopumā līdzīgi 2 ārstēšanas grupās,

skatīt 2. tabulu. Vairāk nekā divas trešdaļas (67 %) EAT saņēmušo pētāmo personu bija saņēmušas EAT ārstēšanu vairāk nekā 5 gadus pirms 3. fāzes pētījuma uzsākšanas (vidēji 7,4 gadus).

2. tabula. Pētāmo personu demogrāfiskie dati un rādītāji pētījuma sākumā

Rādītāji pētījuma sākumā	Alfa cipaglikozidāze kombinācijā ar miglustatu n = 85	Alfa alglikozidāze kombinācijā ar placebo n = 37
Vecums, sniedzot informēto piekrišanu (gadi), vidēji (SN)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Vīriešu dzimuma pārstāvji, (%)	36 (42,4)	19 (51,4)
Svars (kg), vidēji (SN)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
EAT saņēmuši, n, (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Vecums, saņemot pirmo EAT devu (gadi), vidēji (SN)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), vidēji (SN)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Sēdēšanas % FVC, vidēji (SN)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: 6 minūtēs noietais attālums; EAT: enzīmu aizstājterapija; FVC: prognozētā forsētās vitālās kapacitātes sēdus stāvoklī procentuālā vērtība; SN: standartnovirze

Galvenie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra 6MWD (primārais mērķa kritērijs) un prognozētās FVC sēdus stāvoklī procentuālās vērtības novērtēšanu. Galvenie farmakodinamikas mērķa kritēriji ietvēra kreatīnkināzi (KK) serumā un glikozes tetrasaharīdus (Hex-4) urīnā.

Motora kustību funkcija

6 minūtēs noietais attālums (6MWD) pēc 52 nedēļām

Visām pētāmām personām (EAT saņēmušās un EAT iepriekš nesaņēmušās), kuras ārstētas ar alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustata terapiju, novērots 20 metru vidējā noieta attāluma uzlabojums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, salīdzinājumā ar tām personām, kuras ārstētas ar alfa alglikozidāzi -placebo un vidēji 8,3 metriem, kas liecina, ka ieguvums no alfa cipaglikozidāzes kombinācijā ar miglustatu ārstēšanas bija 11,7 metri (95 % TI [-1,0, 24]; p = 0.07) (3. tabula).

EAT saņēmušām pētāmajām personām, kuras ārstētas ar alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustata terapiju (n = 65), novērots 15,8 metru vidējā noieta attāluma uzlabojums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, salīdzinājumā ar 0,9 metru vidējo rādītāju alfa alglikozidāzei kombinācijā ar placebo (n = 30), kas liecina, ka ieguvums no alfa cipaglikozidāzes -miglustata ārstēšanas bija 14,9 metri (95 % TI [1,2, 28,6]).

EAT iepriekš nesaņēmušām pētāmajām personām, kuras ārstētas ar alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustata terapiju (n = 20), novērots 28,5 metru vidējā noieta attāluma uzlabojums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, salīdzinājumā ar 52,7 metriem alfa alglikozidāzes kombinācijā ar placebo (n = 7), liecinot par alfa cipaglikozidāzes /miglustata ārstēšanas rezultātu -24,2 metri (95 % TI [-60,0, 11,7]).

3. tabula. 6MWD kopsavilkums visām pētāmajām personām 52 nedēļās

6MWD (metri)	Alfa cipaglikozidāze kombinācijā ar miglustatu	Alfa alglikozidāze kombinācijā ar placebo
Sākmstāvoklis		
n	n = 85	n = 37
Vidējais (SN)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Mediāna	359,5	365,5
Izmaiņas no pētījuma sākuma 52. nedēļā		
n	n = 85	n = 37
Vidējais (SN)	20,0 (3,5)	8,3 (5,3)
(95 % TI)	(13,1, 26,9)	(-2,2, 18,8)
Izmaiņas līdz 52. nedēļai		
Vidējo starpība (SK)		11,7 (6,4)
(95 % TI)		(-1,0, 24,4)
Divpusējā p vērtība		p = 0,07*

TI: ticamības intervāls; SN: standartnovirze; SK: standartkļūda

Zīņotie dati, kas balstīti uz atkārtotu mērījumu jaukta modeļa (MMRM) analīzi ar faktisko novērtējumu laika punktu (ITT-OBS populācija), izņemot netipisko vērtību ITT populācijā.

* Primārais mērķa kritērijs nesasniedza pārākumu.

Plaušu funkcija

Prognozētās FVC sēdus stāvoklī procentuālā vērtība pēc 52 nedēļām

Visām pētāmajām personām (EAT saņēmušām un EAT iepriekš nesaņēmušām), kuras ārstētas ar alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustata terapiju, FVC vidējās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija -1,4 % salīdzinājumā ar pētāmo personu, kuras ārstētas ar alfa alglikozidāzi -placebo, -3,7 % rādītāju, kas liecina, ka ieguvums no alfa cipaglikozidāzes -miglustata ārstēšanas bija 2,3 % (95 % TI [0,2, 4,4]) (4. tabula).

EAT saņēmušām pētāmajām personām, kuras ārstētas ar alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustata terapiju (n = 65), FVC vidējās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija -0,2 % salīdzinājumā ar pētāmo personu, kuras ārstētas ar alfa alglikozidāzi kombinācijā ar placebo (n = 30), -3,8 % rādītāju, kas liecina, ka ieguvums no alfa cipaglikozidāzes -miglustata ārstēšanas bija 3,6 % (95 % TI [1,3, 5,9]).

EAT iepriekš nesaņēmušām pētāmajām personām, kuras ārstētas ar alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustata terapiju (n = 20), FVC vidējās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija -5,2 % salīdzinājumā ar pētāmo personu, kuras ārstētas ar alfa alglikozidāzi -placebo (n = 7), -2,4 % rādītāju, kas liecina par līdzīgiem samazināšanās tempiem -2,8 % starpība; 95 % TI (-7,8, 2,3).

4. tabula. Prognozēto FVC procentuālo vērtību kopsavilkums visām pētāmajām personām pēc 52 nedēļām

Prognozētās FVC sēdus stāvoklī procentuālā vērtība	Alfa cipaglikozidāze kombinācijā ar miglustatu	Alfa alglikozidāze kombinācijā ar placebo
Sākmstāvoklis		
n	n = 85	n = 37
Vidēji (SN)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Mediāna	70,0	71,0

Prognozētās FVC sēdus stāvoklī procentuālā vērtība	Alfa cipaglikozidāze kombinācijā ar miglustatu	Alfa alglikozidāze kombinācijā ar placebo
Izmaiņas no pētījuma sākuma 52.nedēļā n Vidēji (SN) (95 % TI)	n = 85 -1,4 (0,6) (-2,5, -0,3)	n = 37 -3,7 (0,9) (-5,4, -2,0)
Izmaiņas līdz 52. nedēļai Vidējo rādītāju starpība (SK) (95 % TI)	2,3 (1,1) (0,2, 4,4)	

TI: ticamības intervāls; SN: standartnovirze; SK: standartklūda

Ziņotie dati, kas balstīti uz atkārtotu mērījumu jaukta modeļa (MMRM) analīzi ar faktisko novērtējumu laika punktu (ITT-OBS populācija), izņemot netipisko vērtību ITT populācijā.

Sekundārie mērķa kritēriji

Novērotā iedarbība attiecībā uz sekundāriem mērķa kritērijiem apliecināja secinājumus, kas izdarīti pēc 6MWD un prognozētā FVC % sēdus stāvoklī.

Pētāmās personas, kuras ārstētas ar 20 mg/kg alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar enzīmu stabilizētāju miglustatu katru otro nedēļu, uzrādīja vidēji -22,4 % KK samazinājumu, salīdzinot ar vidēji +15,6 % pieaugumu ar alfa alglikozidāzi un placebo ārstētajām pētāmām personām, un vidēji -31,5 % Hex-4 samazinājumu, salīdzinot ar vidēji +11,0 % pieaugumu pētāmām personām, kuras ārstētas ar alfa alglikozidāzi un placebo pēc 52 nedēļām.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus alfa cipaglikozidāzei vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās, ārstējot II tipa glikogēna uzkrāšanās slimību (Pompes slimības) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Alfa cipaglikozidāze tika novērtēta ar un bez miglustata 11 ambulatorām EAT saņēmušām pētāmām personām ar LOPD, tā sasniedza maksimālo koncentrāciju aptuveni 4 stundu ilgās i.v. infūzijas beigās un divfāziski samazinājās līdz 24 stundām no infūzijas sākuma.

5. tabula. Farmakokinētiskais kopsavilkums klīniski lietojamai devai

FK parametrs	Alfa cipaglikozidāze 20 mg/kg kombinācijā ar miglustatu 260 mg	Alfa cipaglikozidāze 20 mg/kg
C_{max} (µg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
AUC_{0-∞} (µg*h/ml)	1812 (20,8)	1410 (15,9)

AUC_{0-∞} = laukums zem līknes laikā no 0 līdz bezgalībai; C_{max} = maksimālā novērotā koncentrācija plazmā

Izkliede

Netiek sagaidīts, ka alfa cipaglikozidāze varētu saistīties ar plazmas proteīniem. Alfa cipaglikozidāzes vidējais izkļedes tilpums bija diapazonā no 2,0 līdz 4,7 l. Pēc alfa cipaglikozidāzes un miglustata

lietošanas izkliedes pusperiods palielinājās par 48 %. Attiecīgi plazmas klīrenss samazinājās par 27 %.

Pēc vienas miglustata 260 mg devas kombinācijā ar alfa cipaglikozidāzi 20 mg/kg ievadīšanas pieaugušiem pacientiem ar Pompes slimību tukšā dūšā 1./2. fāzes pētījumā kopējais GAA proteīna parciālais $AUC_{\text{max-24h}}$ (maksimālās koncentrācijas sasniegšanas laiks no infūzijas beigām līdz 24 stundām pēc infūzijas sākuma) palielinājās par 44 %, salīdzinot ar alfa cipaglikozidāzi 20 mg/kg atsevišķi.

Alfa cipaglikozidāze nešķērso hematoencefālo barjeru.

Eliminācija

Alfa cipaglikozidāze tiek izvadīta galvenokārt aknās proteolītiskās hidrolīzes ceļā. Alfa cipaglikozidāzes vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija no 1,6 līdz 2,6 stundām.

Īpašas populācijas

Dzimums, gados vecāki cilvēki un rase/etniskā piederība

Pamatojoties uz apkopotas populācijas farmakokinētisko analīzi, dzimumam, vecumam (18 līdz 74 gadi) un rasei/etniskajai piederībai nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz alfa cipaglikozidāzes iedarbību kombinācijā ar miglustatu. No kopējā pacientu skaita, kuri ārstēti ar alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustatu LOPD klīniskajos pētījumos, 17 (11 %) bija vecumā no 65 līdz 74 gadiem, un neviens nebija 75 gadus vecs un vecāks.

Aknu darbības traucējumi

Alfa cipaglikozidāzes farmakokinētika kombinācijā ar miglustata terapiju nav novērtēta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Pētāmajām personām ar nieru darbības traucējumiem nav veikti pētījumi ar alfa cipaglikozidāzi kombinācijā ar miglustata terapiju. Netiek sagaidīts, ka alfa cipaglikozidāzes dispozīciju ietekmēs nieru darbības traucējumi.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par alfa cipaglikozidāzes farmakoloģisko drošumu, vienas vai atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, kancerogenitāti un mutagenitāti, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvā un attīstības toksikoloģija

I segmenta pētījumā ar žurku tēviņiem alfa cipaglikozidāze kombinācijā ar miglustata terapiju vai alfa cipaglikozidāze atsevišķi neietekmēja spermatogēnēzi.

I segmenta fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības pētījumā ar žurkām attiecībā uz mātišu auglību novēroja pirmsimplantācijas zudumu gan mātiņēm, kurām deva tikai miglustatu, gan mātiņēm, kurām deva kombinēto terapiju, un tika secināts, ka zudums ir saistīts ar miglustata lietošanu. Pamatojoties uz plazmas AUC iedarbību, kombinētas terapijas grupā alfa cipaglikozidādes un miglustata maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva bija attiecīgi 27 un 4 reizes lielāka.

II segmenta embrija-augļa attīstības pētījumā netika novērotas nevēlamas atrades grūsnām žurkām vai to pēcnācējiem, kas būtu tieši saistītas ar alfa cipaglikozidāzi vai miglustatu..

Embrija-augļa attīstības pētījumā truši ietekme uz māti, tostarp samazināts pārtikas patēriņš un ķermeņa masas pieaugums, tika novērots gan grupā, kurai deva kombinēto terapiju, gan grupā, kurai

deva tikai miglustatu. Alfa cipaglikozidāzes un miglustata kombinācija (bet ne alfa cipaglikozidāze bez miglustata) trušiem izraisīja kardiovaskulāras anomālijas (atrētisks plaušu stumbrs, sirds kambaru starpsienas defekti un paplašināts aortas loks), ja zāļu iedarbība bija 16 reizes un 3 reizes lielāka par attiecīgi alfa cipaglikozidāzes un miglustata maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu, pamatojoties uz vienu devu, vai attiecīgi 112 reizes un 21 reizi lielāka, pamatojoties uz kopējo devu. Tomēr nav iespējams izslēgt, ka trušiem novērotā nevēlamā ietekme uz embriju un augli varēja rasties pēc vienas kombinētu zāļu devas. Kombinācijas grupā nevarēja noteikt iedarbības līmeni, kas neizraisa blakusparādības (*NOAEL, No observed adverse effect level*), jo tika pārbaudīta tikai viena kombinētu zāļu deva.

III segmenta pirms un pēcdzemdību attīstības pētījumā žurkām netika novērota nevēlama ietekme uz māti vai postnatālo attīstību, kas varētu būt tieši saistīta ar alfa cipaglikozidāzes vai miglustata lietošanu. Žurku piena no kombinētās ārstēšanas grupas novērtējums parādīja, ka miglustats un alfa cipaglikozidāze izdalās žurku pienā. 2,5 stundas pēc ievadīšanas alfa cipaglikozidāzes iedarbības attiecība žurku pienā un plazmā bija 0,038.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija citrāta dihidrāts (E331)
Citronskābes monohidrāts (E330)
Mannīts (E421)
Polisorbāts 80 (E433)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts iepakojums

3 gadi

Zāles pēc izšķīdināšanas

Pēc izšķīdināšanas ķīmiskā, fizikālā un mikrobioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.

No mikrobioloģijas viedokļa izšķīdinātās zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek atšķaidītas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms atšķaidīšanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.

Atšķaidītas zāles

Pēc izšķīdinātu zāļu atšķaidīšanas ķīmiskā, fizikālā un mikrobioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta no 0,5 mg/ml līdz 4 mg/ml 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, pēc tam 6 stundas istabas temperatūrā (līdz 25 °C), lai varētu veikt infūziju.

Aseptikas tehnika

No mikrobioloģijas viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst

pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, pēc tam 6 stundas istabas temperatūrā (līdz 25 °C), lai varētu veikt infūziju.

Nesasaldēt izšķīdinātās zāles flakonā vai atšķaidīto alfa cipaglikozidāzes šķīdumu infūzijas maisā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

105 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai 20 ml caurspīdīgā neitrāla borsilikāta I klases stikla flakonā, kas noslēgts ar 20 mm hlorbutilgumijas aizbāzni un alumīnija pārklājumu ar tumši pelēku plastmasas pogu.

Iepakojumi satur 1, 10 un 25 flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošanās pirms infūzijas

Izmantojiet aseptikas tehnikas.

Katrs Pombiliti flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Devas aprēķināšana

Pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, noteikt izšķīdināmo Pombiliti flakonu skaitu.

1. Pacienta ķermeņa masa (kg) x deva (mg/kg) = pacienta deva (mg)
2. Pacienta deva (mg) dalīta ar 105 (mg katrā flakonā) = izšķīdināmo flakonu skaits
 - Ja flakonu skaits ietver daļskaitli, noapaļot līdz nākamajam veselajam skaitlim.

Piemērs: 65 kg pacientam ar 20 mg/kg devu

- Pacienta deva (mg): 65 kg x 20 mg/kg = 1300 mg kopējā deva
- Izšķīdināmo flakonu skaits: 1300 dalīts ar 105 mg katrā flakonā = 12,38 flakoni, un **noapaļots līdz 13 flakoniem.**
- Paņem 7,0 ml no katra no pirmajiem 12 flakoniem;
0,38 flakons x 7,0 ml = 2,66 ml, noapaļots līdz 2,7 ml no 13. flakona.

Materiāli, kas nepieciešami izšķīdināšanai un atšķaidīšanai

- Pombiliti 105 mg flakoni
- Sterils ūdens injekcijām istabas temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C
- Nātrijs hlorīds 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekcijām istabas temperatūrā no 20 °C līdz 25 °C
Piezīme. Izvēlēties maisiņa izmēru, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu.
- Adata ar **18 G vai mazāku diametru**

Darbības pirms izšķīdināšanas

- Pombiliti flakoni jāizņem no ledusskapja (2 °C līdz 8 °C) un jāļauj tiem sasilt līdz istabas temperatūrai (t.i., aptuveni 30 minūtes 20 °C līdz 25 °C).
- Nelietot, ja liofilizētais pulveris ir mainījis krāsu, ir bojāta aizdare vai ir noņemta pārklājuma poga.

Liofilizētā pulvera izšķīdināšana

1. Izšķīdināt katru flakonu, lēnām pievienojot 7,2 ml sterila ūdens injekcijām, pilinot pa flakona iekšpusi, nevis tieši liofilizētajā pulverī. Izvairīties no sterilā ūdens spēcīgas ietekmes uz liofilizēto pulveri un izvairīties no putu veidošanās.
2. Katru flakonu saudzīgi sasvērt un ritināt, lai izšķīdinātu pulveri. Negriezt otrādi, nevirpināt un nekratīt. Liofilizētā pulvera izšķīdināšanai parasti ir nepieciešamas 2 minūtes.
3. Pārbaudīt, vai pēc pulvera izšķīdināšanas flakonos nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Sagatavotais šķīduma tilpums ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, bez svešām daļiņām un praktiski nesatur baltas vai caurspīdīgas daļiņas. Nelietot, ja pēc tūlītējas pārbaudes tiek novērotas svešas daļiņas vai šķīdums ir mainījis krāsu.
4. Atkārtot iepriekš minētās darbības ar atšķaidīšanai nepieciešamo flakonu skaitu.

Infūzijas maisa atšķaidīšana un sagatavošana

1. Izvēlēties intravenozu (i.v.) maisu ar pietiekamu tilpumu, lai sasniegtu atšķaidītā alfa cipaglikozidāzes šķīduma i.v. infūzijai mērķa koncentrāciju diapazonā no 0,5 mg/ml līdz 4 mg/ml.
2. Izvadīt gaisu no infūzijas maisa. Paņemt vienādu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tilpumu, kas tiks aizstāts ar izšķīdinātās alfa cipaglikozidāzes kopējo tilpumu (ml).
3. Sagatavotais šķīduma tilpums ļauj paņemt precīzi 7,0 ml (vienāds ar 105 mg) no katra flakona. Izmantojot šļirci ar adatu, kuras diametrs nav lielāks par 18 G, lēni ievilkt sagatavoto šķīdumu no flakoniem, tostarp mazāk nekā 7,0 ml daļēja izmantojama flakona gadījumā, līdz ir iegūta pacienta deva. Izvairīties no putu veidošanās šļircē. Iznīcināt visu atlikušo sagatavoto šķīdumu pēdējā flakonā.
4. Lēni injicēt sagatavoto alfa cipaglikozidāzes šķīdumu tieši nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijas maisā. Nepievienot tieši gaisa telpā, kas var palikt infūzijas maisā
5. Saudzīgi svārstīt vai masēt maisiņu, lai samaisītu atšķaidīto šķīdumu. Nekratīt vai pārmērīgi nemaisīt infūzijas maisu. Infūzijas maisa transportēšanai neizmanto pneimatisko caurulīti.
6. Atkārtot darbības atlikušajam(-iem) infūzijas maisam(-iem), lai iegūtu kopējo atšķaidītas alfa cipaglikozidāzes tilpumu (ml), kas nepieciešams pacienta devai.

Infūzijas šķīdums ir jāievada pēc iespējas drīzāk pēc atšķaidīšanas istabas temperatūrā, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Sagatavošanās ievadīšanai

Ja nav iespējams sākt infūziju pēc atšķaidīšanas, atšķaidītais šķīdums ir stabils 24 stundas, uzglabājot ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. Uzglabāšana istabas temperatūrā nav ieteicama, skatīt uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas. Nesasaldēt un nekratīt.

Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdums injekciju maisā, kas satur atšķaidīto alfa cipaglikozidāzi, tiek ievadīts, izmantojot infūzijas sūkni.

Pirms infūzijas pārbaudīt, vai infūzijas maisā nav putas, un, ja ir, ļaut putām izkliedēties. Lai novērstu putu veidošanos, izvairīties no kratīšanas un rīkoties ar infūzijas maisu saudzīgi.

Jāizmanto intravenozas ievadīšanas komplekts ar integrētu 0,2 mikronu filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju. Ja infūzijas laikā i.v. caurulīte nosprostojas, nomainīt filtru.

Citas zāles nedrīkst ievadīt tajā pašā i.v. caurulītē, kas izmantota atšķaidītajam alfa cipaglikozidāzes šķīdumam.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 20. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Izglītojoši materiāli infūzijai mājas apstākļos

RAĪ ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošo materiālu saturu un formātu Pombiliti lietošanai infūzijas mājas apstākļos, ieskaitot saziņas līdzekļus, izplatīšanas metodes un visus citus programmas aspektus.

Izglītojošie materiāli par Pombiliti lietošanu infūzijai mājas apstākļos ir paredzēti, lai sniegtu padomus par to, kā pārvaldīt ar infūziju saistīto reakciju risku, tostarp alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas, mājas apstākļos.

RAĪ ir jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Pombiliti tiek laists tirgū, visi veselības aprūpes speciālisti un pacienti/aprūpētāji, kas varētu parakstīt, izsniegt vai lietot Pombiliti, varētu piekļūt/tiktu nodrošināti ar turpmāko izglītojošo materiālu komplektu.

- Infūzijas mājas apstākļos rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem.
- Pacienta/aprūpētāja rokasgrāmata, ieskaitot infūziju dienasgrāmatu.

Infūzijas mājas apstākļos rokasgrāmatai jāsaturs tālākminētie galvenie elementi.

- Sīkāka informācija par Pombiliti sagatavošanu un ievadīšanu, tostarp visas sagatavošanas, izšķīdināšanas, atšķaidīšanas un ievadīšanas darbības.
- Vadlīnijas pacienta medicīniskajai novērtēšanai pirms infūzijas ievadīšanas mājās apstākļos.
- Informācija par pazīmēm un simptomiem, kas saistīti ar ISR, un ieteicamās darbības zāļu blakusparādību ārstēšanai simptomu rašanās gadījumā.

Pacienta/aprūpētāja rokasgrāmatai jāsaturs tālākminētie galvenie elementi.

- Informācija par pazīmēm un simptomiem, kas saistīti ar ISR, un ieteicamās darbības zāļu blakusparādību ārstēšanai simptomu rašanās gadījumā.
- Infūziju dienasgrāmata, ko var izmantot, lai reģistrētu infūzijas un dokumentētu jebkuras ar zālēm saistītās ISR, tostarp alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas pirms infūzijas, tās laikā vai pēc tās.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pombiliti 105 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
cipaglucošidasum alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 105 mg alfa cipaglikozidāzes.
Šķīdums flakonā pēc izšķīdināšanas satur 15 mg alfa cipaglikozidāzes vienā ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
Nātrija citrāta dihidrāts (E331)
Citronskābes monohidrāts (E330)
Mannīts (E421)
Polisorbāts 80 (E433)
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1 flakons
10 flakoni
25 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

UZMANĪBU: Lietojiet Pombiliti tikai kopā ar miglustata 65 mg cietajām kapsulām.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1714/001 1 flakons
EU/1/22/1714/002 10 flakoni
EU/1/22/1714/003 25 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pombiliti 105 mg
pulveris koncentrāta pagatavošanai
cipaglucosidasum alfa

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.
i.v. lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

UZMANĪBU: Lietojiet Pombiliti tikai kopā ar miglustata 65 mg cietajām kapsulām.

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Pombiliti 105 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai cipaglicosidasum alfa

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Pombiliti un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Pombiliti lietošanas
3. Kā lietot Pombiliti
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pombiliti
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Pombiliti un kādam nolūkam tās/to lieto

Kas ir Pombiliti

Pombiliti ir “enzīmu aizstājterapijas” (EAT) veids, ko lieto vēlīnas formas Pompes slimības ārstēšanai pieaugušajiem. Tas satur aktīvo vielu “alfa cipaglikozidāzi”.

Kādam nolūkam tās/to lieto

Pombiliti vienmēr lieto kopā ar citām zālēm, ko sauc par miglustata 65 mg cietajām kapsulām. Ir ļoti svarīgi izlasīt arī miglustata 65 mg cieto kapsulu lietošanas instrukciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, lūdzu, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Kā Pombiliti iedarbojas

Cilvēkiem ar Pompes slimību ir zems enzīma skābās alfa-glikozidāzes (GAA) līmenis. Šis enzīms palīdz kontrolēt glikogēna (ogļhidrātu veids) līmeni organismā.

Pompes slimības gadījumā ķermeņa muskuļos uzkrājas augsts alfa glikogēna līmenis. Tas neļauj pareizi darboties muskuļiem, piemēram, muskuļiem, kas palīdz staigāt, muskuļiem zem plaušām, kas palīdz elpot, un sirds muskulim.

Pombiliti iekļūst muskuļu šūnās, ko ietekmē Pompes slimība. Šūnās zāles darbojas tāpat kā GAA, palīdzot sašķelt glikogēnu un kontrolēt tā līmeni.

2. Kas Jums jāzina pirms Pombiliti lietošanas

Nelietojiet Pombiliti šādos gadījumos

- Ja Jums kādreiz ir bijusi dzīvībai bīstama paaugstinātas jutības reakcija pret:
 - alfa cipaglikozidāzi;
 - miglustatu;
 - kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja iepriekšējā infūzija bija jāpārtrauc un to nevarēja atsākt dzīvībai bīstamas paaugstinātas jutības reakcijas dēļ.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Pombiliti lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja minētais attiecas uz Jums, ja Jūs domājat, ka tas varētu attiekties uz Jums, vai ja Jums jebkad ir bijušas jebkādas šādas reakcijas ar citu enzīmu aizstājterapiju (EAT):

- alerģiskas reakcijas, tostarp anafilakse (smaga alerģiska reakcija – dzīvībai bīstamu reakciju simptomus skatīt 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”);
- ar infūziju saistīta reakcija zāļu ievadīšanas laikā vai dažas stundas pēc tam – dzīvībai bīstamu reakciju simptomus skatīt 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijusi sirds vai plaušu slimība. Šie stāvokļi var pasliktināties Pombiliti infūzijas laikā vai tūlīt pēc tās. Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas elpas trūkums, klepus, ātra vai neregulāra sirdsdarbība vai jebkādas citas šo stāvokļu sekas.

Pastāstiet ārstam arī tad, ja Jums ir kāju pietūkums vai vispārējs ķermeņa pietūkums, smagi izsitumi uz ādas vai putojošs urīns urinācijas laikā. Ārsts izlems, vai Jums jāpārtrauc Pombiliti infūzija, un ārsts Jums sniegs atbilstošu medicīnisko aprūpi. Jūsu ārsts arī izlems, vai varat turpināt lietot Pombiliti.

Zāles pirms ārstēšanas

Jūsu ārsts var Jums nozīmēt citas zāles pirms Pombiliti lietošanas. Šīs zāles ir:

- antihistamīni un kortikosteroīdi līdzekļi, lai novērstu vai palīdzētu samazināt ar infūziju saistītās reakcijas;
- pretdrudža līdzekļi, lai mazinātu drudzi.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti, kuri ir jaunāki par 18 gadiem. Tas ir tāpēc, ka Pombiliti ietekme kopā ar miglustatu šajā vecuma grupā nav zināma.

Citas zāles un Pombiliti

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai lietošiet. Tās ietver bezrecepšu zāles, tostarp augu izcelsmes zāles.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, nelietojiet šīs zāles, bet pirms šo zāļu lietošanas nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav pieredzes par Pombiliti lietošanu kombinācijā ar miglustatu grūtniecības laikā.

- Jūs nedrīkstat saņemt Pombiliti un / vai lietot miglustatu 65 mg cietās kapsulas, ja esat grūtniece. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība, Jūs domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai ja plānojat grūtniecību. Iespējami riski vēl nedzimušajam mazulim.
- Pombiliti kombinācijā ar miglustatu nedrīkst lietot sievietes, kuras baro bērnu ar krūti. Būs jāpieņem lēmums par to, vai pārtraukt ārstēšanu vai barošana ar krūti.

Kontracepcija un auglība

Pacientēm reproduktīvā vecumā abu zāļu lietošanas laikā un 4 nedēļas pēc to lietošanas pārtraukšanas jālieto drošas kontracepcijas metodes.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc Pombiliti vai zāļu, ko saņemat pirms ārstēšanas lietošanas Jums var būt reibonis, miegainība vai zems asinsspiediens (hipotensija). Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un nestrādājiet ar instrumentiem vai mehānismiem.

Pombiliti satur nātriju

Šīs zāles satur 10,5 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,52 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Pombiliti

Pombiliti Jums ievada ārsts vai medmāsa. To ievada, pilinot vēnā. To sauc par intravenozu infūziju.

Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja vēlaties saņemt ārstēšanu mājas apstākļos. Jūsu ārsts izlems, vai Jums ir droša Pombiliti infūzija mājās. Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības Pombiliti infūzijas laikā, Jūsu infūzijas mājas apstākļos speciālists var pārtraukt infūziju un uzsākt atbilstošu medicīnisku ārstēšanu.

Pombiliti jālieto kopā ar miglustatu. Jūs varat lietot miglustata 65 mg kapsulas tikai kopā ar alfa cipaglikozidāzi. **NELIETOJIET** miglustata 100 mg kapsulas (citas zāles). Ievērojiet ārsta norādījumus un izlasiet miglustata 65 mg cieto kapsulu lietošanas instrukciju, lai uzzinātu ieteicamo devu.

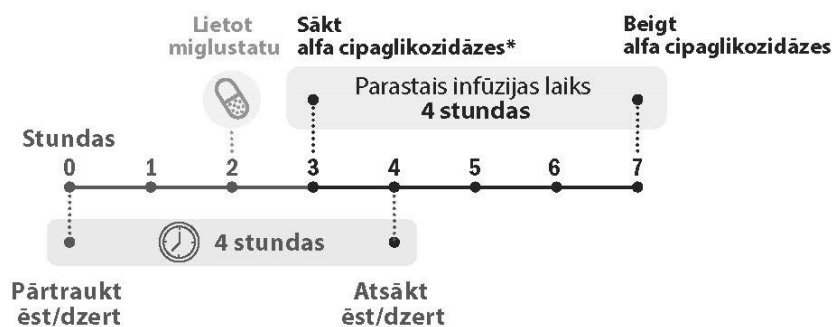
Cik daudz Pombiliti ievada

Ievadāmo zāļu daudzums ir atkarīgs no Jūsu ķermeņa masas. Ieteicamā deva ir 20 mg uz katru ķermeņa masas kg.

Kad un cik ilgi Pombiliti tiek ievadīts

- Jūs ārstēs ar Pombiliti reizi divās nedēļās. Miglustata 65 mg kapsulas tiek lietotas tajā pašā dienā, kad tiek ievadīts Pombiliti. Informāciju par to, kā lietot miglustatu, skatiet miglustata 65 mg cieto kapsulu lietošanas instrukcijā.
- Alfa cipaglikozidāze infūzija jāsāk 1 stundu pēc miglustata 65 mg cieto kapsulu lietošanas.
 - Aizkavēšanās gadījumā infūzijas nedrīkst sākt vēlāk kā 3 stundas pēc miglustata lietošanas brīža.
- Alfa cipaglikozidāze infūzija ilgst aptuveni 4 stundas.

1. attēls. Devas laika skala



* Alfa cipaglikozidāze infūzija jāsāk 1 stundu pēc miglustata kapsulu lietošanas. Infūzijas aizkavēšanās gadījumā infūzijas nedrīkst sākt vēlāk kā 3 stundas pēc miglustata lietošanas.

Pāreja no citas enzīmu aizstājterapijas (EAT)

Ja Jūs pašlaik ārstē ar citu EAT:

- pirms Pombiliti uzsākšanas ārsts pateiks, kad pārtraukt lietot otru EAT;
- pastāstiet ārstam, kad lietojāt pēdējo devu.

Ja esat lietojis Pombiliti vairāk nekā noteikts

Ja Jums ir apgrūtināta elpošana, jūtat pietūkumu vai uzpūtušos vēderu, vai paātrinātu sirdsdarbību, iespējams, Jums ir ievadīts pārāk daudz Pombiliti; nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Pārāk liels Pombiliti infūzijas ātrums var izraisīt simptomus, kas saistīti ar pārāk lielu šķidruma daudzumu organismā, piemēram, elpas trūkumu, paātrinātu sirdsdarbību vai vispārēju ķermeņa pietūkumu.

Ja esat aizmirsis lietot Pombiliti

Ja esat izlaidis infūziju, lūdzu, sazinieties ar ārstu vai medmāsu, cik drīz vien iespējams, lai pārplānotu Pombiliti kombinācijā ar miglustatu 24 stundas pēc miglustata pēdējās lietošanas reizes.

Ja pārtraucat lietot Pombiliti

Konsultējieties ar ārstu, ja vēlaties pārtraukt ārstēšanu ar Pombiliti. Pārtraucot ārstēšanu, Jūsu slimības simptomi var pasliktināties.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pombiliti lieto kopā ar miglustatu, un jebkuras no šīm zālēm var izraisīt blakusparādības. Blakusparādības galvenokārt tika novērotas, kamēr pacientiem infūzijas veidā tika ievadīts Pombiliti (ar infūziju saistīta iedarbība), vai drīz pēc tam. Ja Jums rodas ar infūziju saistīta reakcija vai alerģiska reakcija, nekavējoties pastāstiet ārstam. Dažas no šīm reakcijām var kļūt nopietnas un dzīvībai bīstamas. Lai novērstu šīs reakcijas, ārsts pirms infūzijas var Jums iedot zāles.

Ar infūziju saistītās reakcijas

Lielākā daļa ar infūziju saistīto reakciju ir vieglas vai vidēji smagas. Ar infūziju saistītās reakcijas simptomi var ietvert apgrūtinātu elpošanu, vēdera uzpūšanos, drudzi, drebuļus, reiboni, ādas apsārtumu, niezošu ādu un izsitumus.

Alerģiskas reakcijas

Alerģiskas reakcijas var ietvert tādus simptomus kā izsitumi jebkurā ķermeņa vietā, pietūkušas acis, ilgstošas elpošanas grūtības, klepu, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, niezošu ādu un nātreni.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- smaga, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija),
- reibonis,
- trīce,
- miegainība,
- garšas sajūtas traucējumi,
- jušanas traucējumi, piemēram, nejūtīgums, tirpšana, durtītīšanai līdzīga sajūta (parestēzija),
- sirdsdarbības paātrināšanās,
- ādas apsārtums,
- zems asinsspiediens,
- elpas trūkums,
- klepus,
- caureja,
- slikta dūša,

- kuņģa sāpes,
- gāzu veidošanās,
- vēdera uzpūšanās,
- vemšana,
- nātrene,
- ādas nieze,
- izsitumi,
- pārmērīga svīšana,
- sāpīgas muskuļu kontrakcijas,
- muskuļu sāpes,
- muskuļu vājums,
- locītavu sāpes,
- nogurums
- drudzis,
- drebuļi,
- diskomforta sajūta krūtīs,
- pietūkums ķermeņa daļā, kurā tika ievadīta adata,
- sāpes,
- roku, pēdu, potīšu un kāju pietūkums,
- paaugstināts asinsspiediens.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- alerģiska reakcija,
- nespēja noturēt vai saglabāt līdzsvaru,
- dedzināšanas sajūta,
- migrēna,
- sajūta tuvu noģībšanai,
- neparasts ādas bālums,
- astma,
- sēkšana,
- diskomforts mute un rīklē,
- pietūkusi rīkle,
- gremošanas traucējumi,
- sāpes barības vadā vai sāpīgas kontrakcijas,
- sāpes vai diskomforts mute,
- pietūkusi mēle,
- ādas krāsas pārmaiņas,
- ādas pietūkums,
- sāpes zonā starp gurniem un ribām,
- muskuļu nogurums,
- muskuļu stīvums,
- vājums,
- sāpes vaigos, smaganās, lūpās, zodā,
- sāpes ķermeņa zonā, kurā tika ievietota adata,
- vispārēji slikta pašsajūta,
- sāpes krūškurvī,
- sejas pietūkums,
- ķermeņa temperatūras izmaiņas,
- ādas skrāpējums vai bojājums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Pombiliti

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa ir atbildīgi par šo zāļu uzglabāšanu un pareizu atvērto flakonu iznīcināšanu. Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni: Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atšķaidīšanas ir ieteicama tūlītēja lietošana. Tomēr ir pierādīta intravenozā maisa ar Pombiliti uzglabāšana 6 stundas temperatūrā no 20 °C – 25 °C un 24 stundas temperatūrā no 2 °C – 8 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Pombiliti satur

Aktīvā viela ir alfa cipaglikozidāze. Viens flakons satur 105 mg alfa cipaglikozidāzes. Pēc izšķīdināšanas šķīdums flakonā satur 15 mg alfa cipaglikozidāzes vienā ml. Ieteicamā alfa cipaglikozidāzes beigu koncentrācija, kas atšķaidīta intravenozajā maisā, ir diapazonā no 0,5 mg/ml līdz 4 mg/ml.

Citas sastāvdaļas ir:

- Nātrija citrāta dihidrāts (E331)
- Citronskābes monohidrāts (E330)
- Mannīts (E421)
- Polisorbāts 80 (E433)

Pombiliti ārējais izskats un iepakojums

Pombiliti ir balts līdz gaiši dzeltenīgs pulveris. Pēc izšķīdināšanas tas ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, bez svešām daļiņām, praktiski bez baltām vai caurspīdīgām daļiņām. Sagatavotais šķīdums tālāk jāatšķaida intravenozajā maisā infūzijai.

Pombiliti ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonā.

Iepakojumi ar 1 flakonu, 10 flakoniem vai 25 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

D15 AKK1
Īrija
Tel: +353 (0) 1 588 0836
Fakss: +353 (0) 1 588 6851
e-pasts: info@amicusrx.co.uk

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Amicus Therapeutics SAS
Tél: (+33) 0 800 906 788

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+351) 800 812 531

e-mail: MedInfo@amicusrx.com

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
Tālrs.: (+371) 800 05391
e-pasts: MedInfo@amicusrx.com

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Lietošanas norādījumi – izšķīdināšana, atšķaidīšana un ievadīšana

Pombiliti jāizšķīdina ūdenī injekcijām, pēc tam jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām un pēc tam jāievada intravenozas infūzijas veidā. Izšķīdināšana un atšķaidīšana jāveic saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši attiecībā uz aseptiku.

Tā kā šīs zāles ir olbaltumviela, izšķīdinātajā šķīdumā un gala atšķaidītajos infūzijas maisīšos var veidoties daļiņas. Tāpēc ievadīšanai jāizmanto 0,2 mikronu integrēts filtrs ar zemu proteīnu saistīšanas spēju. Pierādīts, ka 0,2 mikronu integrēta filtra izmantošana likvidē redzamās daļiņas un neizraisa acīmredzamu proteīnu vai aktivitātes zudumu.

Pamatojoties uz individuālo pacienta devu shēmu (mg/kg), nosakiet izšķīdināmo flakonu skaitu un izņemiet nepieciešamos flakonus no ledusskapja, lai tie sasniegtu istabas temperatūru (aptuveni 30 minūtes). Katrs Pombiliti flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Izmantojiet aseptikas tehnikas.

Sagatavošana

Izšķīdiniet katrus 105 mg katrā Pombiliti flakonā ar 7,2 ml ūdens injekcijām, izmantojot šļirci, kuras adatas diametrs nav lielāks par 18 G. Pievienojiet ūdeni injekcijām, lēnām pilinot pa flakona sienīšu, nevis tieši liofilizētajā pulverī. Katru flakonu saudzīgi sasveriet un ritiniet. Negrieziet flakonu otrādi, nevirpiniet un nekratiet to. Iegūtais tilpums ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, bez svešām daļiņām un praktiski bez baltām vai caurspīdīgām daļiņām. Uzreiz pārbaudiet, vai sagatavotajā šķīdumā flakonos nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Nelietojiet, ja tūlītējā pārbaudē ir novērotas citas, iepriekš neminētas, svešas daļiņas., vai ja izšķīdinātais šķīdums ir mainījies krāsu. Sagatavotā šķīduma pH ir aptuveni 6,0.

Pēc izšķīdināšanas ieteicams nekavējoties atšķaidīt flakonus (skatīt tālāk).

Atšķaidīšana

Izšķīdinot kā iepriekš norādīts, sagatavotais šķīdums flakonā satur 15 mg alfa cipaglikozidāzes katrā ml. Iegūtais tilpums ļauj precīzi ievilkt 7,0 ml (vienāds ar 105 mg) no katra flakona. Pēc tam tas vēl papildus jāatšķaida, kā norādīts tālāk. Lēni ievielciat sagatavoto šķīdumu no katra flakona, ieskaitot mazāk nekā 7,0 ml daļējas flakona izmantošanas gadījumā, līdz tiek iegūta pacienta devas tilpums, izmantojot šļirci, kuras adatas diametrs nav lielāks par 18 G. Ieteicamā alfa cipaglikozidāzes beigu koncentrācija infūzijas maisos ir diapazonā no 0,5 mg/ml līdz 4 mg/ml. Izvadīt gaisu no infūzijas maisa. Paņemiet arī tādu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tilpumu, kas tiks aizstāts ar izšķīdināto Pombiliti. Lēni injicējiet izšķīdināto Pombiliti tieši nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām. Saudzīgi svārstiet vai masējiet infūzijas maisu, lai samaisītu atšķaidīto šķīdumu. Nekratiet vai pārmērīgi nemişiet infūzijas maisu.

Gala infūzijas šķīdums jāievada pēc iespējas ātrāk pēc tā sagatavošanas.

Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošana

Pombiliti infūzija jāsāk 1 stundu pēc miglustata kapsulu lietošanas. Aizkavētas infūzijas gadījumā infūziju nedrīkst sākt vēlāk kā 3 stundas pēc miglustata lietošanas brīža. Ieteicamā Pombiliti devu shēma ir 20 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada reizi divās nedēļās intravenozas infūzijas veidā.

Infūzijas jāievada pakāpeniski. Infūziju ir ieteicams sākt ar sākotnējo ātrumu 1 mg/kg/h un pakāpeniski palielināt par 2 mg/kg/h ik pēc 30 minūtēm, ja nav ISR (ar infūziju saistītu reakciju) pazīmju, līdz tiek sasniegts maksimālais ātrums 7 mg/kg/h.