

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pombiliti 105 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jedna fiolka zawiera 105 mg cypaglukozydazy alfa.

Po rekonstytucji każdej fiolki (patrz punkt 6.6) skoncentrowany roztwór zawiera 15 mg cypaglukozydazy alfa\* na mL.

\*Ludzka kwaśna  $\alpha$ -glukozydaza z bis-fosforylowanymi N-glikanami (bis-M6P) jest wytwarzana w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary cells, CHO) przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 10,5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu)

Biały do lekko żółtawego, liofilizowany proszek

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Pombiliti (cypaglukozydaza alfa) jest stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej w skojarzeniu ze stabilizatorem enzymu miglustatem, w leczeniu osób dorosłych z późną postacią choroby Pompego (niedobór kwaśnej  $\alpha$ -glukozydazy [GAA]).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

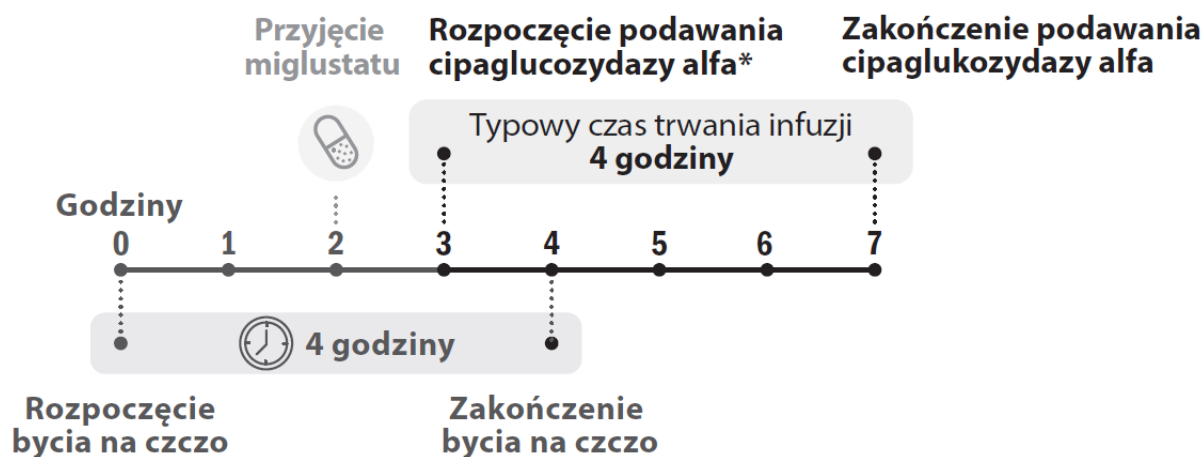
Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Pompego lub innymi wrodzonymi chorobami metabolicznymi lub nerwowo-mięśniowymi.

Cypaglukozydazę alfa należy stosować w skojarzeniu z miglustatem 65 mg, kapsułki twarde. Z tego powodu należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) miglustatu 65 mg w kapsułkach twardych przed przyjęciem cypaglukozydazy alfa w celu określenia liczby kapsułek (na podstawie masy ciała), czasu podania dawki i wymaganego okresu na czczo.

## Dawkowanie

Zalecana dawka cypaglukozydazy alfa wynosi 20 mg/kg mc. co drugi tydzień. Infuzję produktu leczniczego Pombiliti należy rozpocząć 1 godzinę po przyjęciu kapsułek miglustatu. W przypadku opóźnienia infuzji podawanie infuzji należy rozpocząć nie później niż 3 godziny od przyjęcia miglustatu.

**Rysunek 1. Harmonogram dawkowania**



\* Infuzję produktu leczniczego cypaglukozydazy alfa należy rozpocząć 1 godzinę po przyjęciu kapsułek miglustatu. W przypadku opóźnienia infuzji, podawanie infuzji należy rozpocząć nie później niż 3 godziny od przyjęcia miglustatu.

Odpowiedź pacjenta na leczenie powinna być rutynowo oceniana na podstawie kompleksowej oceny wszystkich objawów klinicznych choroby. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub niedopuszczalnego ryzyka dla bezpieczeństwa należy rozważyć odstawienie cypaglukozydazy alfa w skojarzeniu z miglustatem (patrz punkt 4.4). Należy kontynuować lub przerwać stosowanie obu produktów leczniczych.

*Pacjenci przechodzący z innej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. enzyme replacement therapy, ERT)*

Jeżeli pacjent przechodzi z innej terapii ERT na leczenie cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem, może rozpocząć leczenie cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem w kolejnym zaplanowanym terminie podania dawki (tj. po około 2 tygodniach od podania ostatniej dawki ERT).

Pacjentów, którzy przeszli z innej terapii ERT na cypaglukozydazę alfa w skojarzeniu z miglustatem należy poinstruować, aby kontynuowali stosowanie wszelkiej premedykacji stosowanej w ramach poprzedniej terapii ERT, w celu zminimalizowania reakcji związanych z wlewem (ang. infusion-associated reactions, IARs). W zależności od tolerancji, premedykacja może zostać zmodyfikowana (patrz punkt 4.4).

*Pominięcie przyjęcia dawki*

Jeśli nie można rozpocząć infuzji cypaglukozydazy alfa w ciągu 3 godzin od doustnego podania miglustatu, należy zmienić termin leczenia cypaglukozydazą alfa i miglustatem na co najmniej 24 godziny po przyjęciu miglustatu. Jeśli zostanie pominięta dawka zarówno cypaglukozydazy alfa jak i miglustatu, należy podać leki możliwie jak najszybciej.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu cypaglukozydazy alfa w skojarzeniu z miglustatem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności cypaglukozydazy alfa w skojarzeniu z miglustatem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby. W przypadku podawania co drugi tydzień nie oczekuje się, aby zwiększone stężenie miglustatu w osoczu, wynikające z umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek lub wątroby, miało wyraźny wpływ na ekspozycję na cypaglukozydazę alfa i nie przewiduje się, aby miało wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cypaglukozydazy alfa w znaczący klinicznie sposób. Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa stosowania i skuteczności cypaglukozydazy alfa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można zalecić określonego schematu dawkowania dla tych pacjentów.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania cypaglukozydazy alfa w skojarzeniu z miglustatem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Cypaglukozydazę alfa należy podawać we wlewie dożylnym.

Infuzja dawki 20 mg/kg mc. jest zazwyczaj podawana w ciągu 4 godzin, jeżeli jest ona dobrze tolerowana. Infuzję należy podawać stopniowo. Zaleca się podawanie infuzji z początkową szybkością 1 mg/kg mc./godz. Szybkość infuzji można stopniowo zwiększać o 2 mg/kg mc./godz. co około 30 minut, jeżeli nie wystąpią żadne oznaki IARs, do osiągnięcia maksymalnej szybkości infuzji 7 mg/kg mc./godz. Szybkość infuzji należy określić na podstawie wcześniejszych doświadczeń pacjenta podczas infuzji. Można zmniejszyć szybkość podawania infuzji lub tymczasowo przerwać infuzję w przypadku wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych IAR. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej, anafilaksji, poważnych lub ciężkich IAR należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Podawanie infuzji w domu*

Infuzję cypaglukozydazy alfa w domu można rozważyć u pacjentów tolerujących infuzję, i u których w ciągu kilku ostatnich miesięcy nie występowały umiarkowane lub ciężkie epizody IARs. Decyzję o podawaniu infuzji u pacjenta w domu podejmuje lekarz po ocenie pacjenta. Podczas oceny pacjenta pod kątem kwalifikacji do otrzymywania infuzji w domu należy uwzględnić choroby współistniejące pacjenta i jego zdolność do przestrzegania wymogów dotyczących podawania infuzji w domu. Należy wziąć pod uwagę następujące kryteria:

- U pacjenta nie może obecnie występować choroba współistniejąca, które w opinii lekarza może wpłynąć na zdolność pacjenta do tolerowania infuzji.
- Pacjenta uznaje się za stabilnego pod względem medycznym. Przed rozpoczęciem podawania infuzji w domu należy poddać pacjenta kompleksowej ocenie.
- Pacjent musi otrzymywać infuzję cypaglukozydazy alfa pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z chorobą Pompego przez kilka miesięcy w szpitalu lub w innym odpowiednim ośrodku opieki ambulatoryjnej. Udokumentowany schemat dobrze tolerowanych infuzji jest wstępnym warunkiem rozpoczęcia podawania infuzji w domu.
- Pacjent musi być chętny i zdolny do przestrzegania warunków procedury podawania infuzji w domu.
- Należy określić infrastrukturę, materiały i procedury dotyczące podawania infuzji w domu, w tym szkolenia, i udostępnić te ustalenia osobie należącej do fachowego personelu medycznego. Osoba

należąca do fachowego personelu medycznego powinna być zawsze obecna podczas podawania infuzji w domu oraz przez określony czas po zakończeniu infuzji, w zależności od poziomu tolerancji pacjenta przed rozpoczęciem podawania infuzji w domu.

Jeżeli podczas podawania infuzji w domu u pacjenta wystąpią działania niepożądane należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4). Może być konieczne podane kolejnych infuzji w szpitalu lub w odpowiednim ośrodku opieki ambulatoryjnej do czasu ustąpienia działania niepożądanego. Nie wolno zmieniać dawki ani szybkości podawania infuzji bez konsultacji z odpowiedzialnym lekarzem.

Rozpuszczony produkt przed rozcieńczeniem ma postać przejrzystego do opalizującego bezbarwnego do lekko żółtawego roztworu. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Zagrażająca życiu nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, przy braku skuteczności ponownego podania leku, patrz punkty 4.4 i 4.8.

Przeciwwskazanie do stosowania miglustatu.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Anafilaksja i reakcje związane z wlewem

U niektórych pacjentów wystąpiły poważne reakcje anafilaktyczne i IAR podczas infuzji cypaglukozydazy alfa i po zakończeniu infuzji (patrz punkt 4.8). Aby pomóc w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z IAR, które wystąpiły podczas wcześniejszej ERT można stosować premedykację doustnymi lekami przeciwhistaminowymi, lekami przeciwgorączkowymi i (lub) kortykosteroidami. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji, tymczasowe przerwanie infuzji, leczenie objawowe doustnymi lekami przeciwhistaminowymi lub lekami przeciwgorączkowymi, a także zastosowanie odpowiednich środków resuscytacyjnych w celu kontrolowania ciężkich IARs. Łagodne do umiarkowanych i przejściowe IAR mogą być odpowiednio kontrolowane przez zmniejszenie szybkości infuzji lub przerwanie infuzji; zastosowanie leczenia lub zaprzestanie stosowania cypaglukozydazy alfa może nie być wymagane.

W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub ciężkich reakcji alergicznych infuzję należy natychmiast wstrzymać i rozpocząć odpowiednie leczenie. Należy przestrzegać aktualnych standardów medycznych w zakresie leczenia nagłych reakcji anafilaktycznych, a sprzęt do resuscytacji krążeniowo-oddechowej powinien być łatwo dostępny. Należy dokładnie rozważyć ryzyko i korzyści związane z ponownym podawaniem cypaglukozydazy alfa po wystąpieniu anafilaksji lub ciężkiej reakcji alergicznej oraz zapewnić odpowiednie środki resuscytacyjne, jeżeli zostanie podjęta decyzja o ponownym podaniu produktu leczniczego. Jeżeli u pacjenta wystąpi anafilaksja lub ciężkie reakcje alergiczne w warunkach domowych, a pacjent kontynuuje terapię, następną infuzję należy podać w ośrodku klinicznym posiadającym odpowiedni sprzęt umożliwiający podjęcie odpowiednich działań w stanie nagłego zagrożenia zdrowia.

### Ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej u podatnych pacjentów

Pacjenci z ostrą chorobą układu oddechowego lub zaburzoną czynnością serca i (lub) układu oddechowego mogą być narażeni na poważne zaostrzenie choroby serca lub układu oddechowego podczas infuzji. W trakcie infuzji cypaglukozydazy alfa odpowiednie wsparcie medyczne i środki monitorujące powinny być łatwo dostępne.

### Reakcje związane z kompleksem immunologicznym

Zgłaszano reakcje związane z kompleksem immunologicznym u pacjentów z wysokim mianem przeciwciał IgG, u których stosowano inne ERT, w tym ciężkie reakcje skórne i zespół nerczycowy. Nie można wykluczyć potencjalnego efektu klasy. Pacjentów należy monitorować pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych ogólnoustrojowych reakcji związanych z kompleksem immunologicznym podczas przyjmowania cypaglukozydazy alfa z miglustatem. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z kompleksem immunologicznym należy rozważyć przerwanie podawania cypaglukozydazy alfa i rozpocząć odpowiednie leczenie. U każdego pacjenta należy ponownie rozważyć ryzyko i korzyści związane z ponownym podaniem cypaglukozydazy alfa po wystąpieniu reakcji związanej z kompleksem immunologicznym.

### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 10,5 mg sodu na fiolkę. Odpowiada to 0,52% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji związanych ze zastosowaniem cypaglukozydazy alfa lub ze stosowaniem cypaglukozydazy alfa w skojarzeniu z miglustatem. Ponieważ cypaglukozydaza alfa jest rekombinowanym białkiem ludzkim, jest mało prawdopodobne, aby była podatna na interakcje zależne od cytochromu P450 lub P-gP z innymi produktami leczniczymi.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa, które nie stosują skutecznych środków antykoncepcyjnych.

### Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania cypaglukozydazy alfa w skojarzeniu z miglustatem u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach z zastosowaniem cypaglukozydazy alfa w skojarzeniu z miglustatem, a także miglustatu w monoterapii, wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania cypaglukozydazy alfa w skojarzeniu z miglustatem w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy miglustat i cypaglukozydaza alfa przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie miglustatu i cypaglukozydazy alfa do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy

przerwać podawanie produktu zawierającego cypaglukozydazy alfa w skojarzeniu z miglustatem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu cypaglukozydazy alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z miglustatem na płodność.

U samców szczurów nie obserwowano wpływu podania cypaglukozydazy alfa w skojarzeniu z miglustatem lub w monoterapii na spermatogenezę (patrz punkt 5.3).

U samic szczurów zaobserwowano zwiększenie częstości obumarcia zarodka przed implantacją podczas stosowania miglustatu w monoterapii lub w skojarzeniu z cypaglukozydazy alfa (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Cypaglukozydaza alfa wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ jako jej działania niepożądane zgłaszano zawroty głowy, niedociśnienie i senność. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub używania jakichkolwiek narzędzi lub maszyn po otrzymaniu cypaglukozydazy alfa.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi, przypisywanymi wyłącznie cypaglukozydazie alfa, były zawroty głowy (2,6%), zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca (2,0%), senność (2,0%), dyskomfort w klatce piersiowej (1,3%), kaszel (1,3%), obrzęk w miejscu infuzji (1,3%) i ból (1,3%).

Zgłaszane ciężkie reakcje niepożądane, przypisywane wyłącznie z cypaglukozydazie alfa, obejmowały obrzęk gardła (0,7%), stan przedomdleniowy (0,7%), gorączka (0,7%), dreszcze (4,0%), duszność (0,7%) i świszczący oddech (0,7%).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocenę działań niepożądanych przeprowadzono na podstawie informacji uzyskanych od uczestników leczonych cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem z połączonej analizy bezpieczeństwa, przeprowadzonej na podstawie danych z 3 badań klinicznych. Łączny średni czas ekspozycji wynosił 28,0 miesięcy.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA w Tabeli 1. Odpowiednie kategorie częstości występowania są określone jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ), bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1: Zestawienie działań niepożądanych u pacjentów leczonych cypaglukozydazą alfa**

| Klasyfikacja układów i narządów    | Częstość       | Działanie niepożądane (preferowany termin) |
|------------------------------------|----------------|--------------------------------------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego | Często         | Reakcja anafilaktyczna <sup>‡1</sup>       |
|                                    | Niezbyt często | Nadwrażliwość                              |
| Zaburzenia układu nerwowego        | Bardzo często  | Bóle głowy                                 |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Częstość       | Działanie niepożądane (preferowany termin)                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                | Często         | Zawroty głowy*, drżenie, senność*, zaburzenia smaku, parestezja                                                              |
|                                                                | Niezbyt często | Zaburzenia równowagi, uczucie pieczenia*, migrena <sup>4</sup> , stan przedomdleniowy*                                       |
| Zaburzenia serca                                               | Często         | Tachycardia <sup>6</sup>                                                                                                     |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Często         | Zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca*, niedociśnienie                                                                     |
|                                                                | Niezbyt często | Bładość                                                                                                                      |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Często         | Duszność, kaszel*                                                                                                            |
|                                                                | Niezbyt często | Astma, dyskomfort w jamie ustnej i gardle*, obrzęk gardła*, świszczący oddech*                                               |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Często         | Biegunka, nudności, ból brzucha <sup>7</sup> , wzdęcia z oddawaniem gazów, rozdęcie brzucha, wymioty                         |
|                                                                | Niezbyt często | Dyspepsja*, ból przełyku*, skurcz przełyku, dyskomfort w jamie ustnej*, ból w jamie ustnej, obrzęk języka*                   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Często         | Pokrzywka <sup>3</sup> , wysypka <sup>2</sup> , świąd, nadmierna potliwość                                                   |
|                                                                | Niezbyt często | Przebarwienie skóry, obrzęk skóry;*                                                                                          |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Często         | Skurcze mięśni, mialgia, ból stawów, osłabienie mięśni                                                                       |
|                                                                | Niezbyt często | Ból w okolicy lędźwiowej, zmęczenie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Często         | Zmęczenie, gorączka, dreszcze, dyskomfort w klatce piersiowej*, obrzęk w miejscu infuzji*, ból*, obrzęk obwodowy             |
|                                                                | Niezbyt często | Astenia, ból twarzy, ból w miejscu infuzji*, złe samopoczucie*, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, obrzęk twarzy* |
| Badania diagnostyczne                                          | Często         | Podwyższone ciśnienie krwi <sup>5</sup>                                                                                      |
|                                                                | Niezbyt często | Wahania temperatury ciała*, zmniejszenie liczby limfocytów                                                                   |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                      | Niezbyt często | Otarcia skóry*                                                                                                               |

\* Zgłaszane tylko w przypadku cypaglukozydazy alfa

‡ Patrz niżej „Reakcje związane z wlewem”.

<sup>1</sup> Anafilaksja, reakcja anafilaktyczna i reakcja anafilaktoidalna są skategoryzowane jako reakcja anafilaktyczna.

<sup>2</sup> Wysypka i wysypka rumieniowata są skategoryzowane jako wysypka.

<sup>3</sup> Pokrzywka, wysypka pokrzywkowa i pokrzywka fizykalna są skategoryzowane jako pokrzywka.

<sup>4</sup> Migrena i migrena z aurą są skategoryzowane jako migrena.

<sup>5</sup> Nadciśnienie ciśnienie tętnicze i podwyższone ciśnienie krwi są skategoryzowane jako podwyższone ciśnienie krwi.

<sup>6</sup> Tachykardia i częstoskurcz zatokowy są skategoryzowane jako częstoskurcz.

<sup>7</sup> Ból brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu są skategoryzowane jako ból brzucha.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reakcje związane z wlewem (IARs)*

W badaniu fazy III zgłoszono następujące przypadki IARs podczas infuzji cypaglukozydazy alfa lub w ciągu 2 godzin po zakończeniu infuzji: rozdęcie brzucha, dreszcze, gorączka, zawroty głowy, zaburzenia smaku, duszność, świąd, wysypka i zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca.

Podczas badania fazy III u 0,7% pacjentów otrzymujących cypaglukozydazę alfa i miglustat wystąpiła ciężka reakcja niepożądana w postaci anafilaksji (charakteryzującej się uogólnionym świądem, dusznością i niedociśnieniem). 1,3% pacjentów otrzymujących cypaglukozydazę alfa i miglustat przerwało leczenie z powodu IARs (anafilaksja i dreszcze). Większość IARs miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i przejściowy charakter.

#### *Immunogenność*

W badaniu fazy 3 odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność swoistych przeciwciał anti-rhGAA i wykrywalnym mianem, którzy nie byli wcześniej leczeni ERT, a którzy otrzymali leczenie cypaglukozydazą alfa, wzrósł z 0% w punkcie wyjściowym do 87,5% podczas ostatniej wizyty w ramach badania; odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność swoistych przeciwciał anti-rhGAA i wykrywalnym mianem, którzy byli wcześniej leczeni ERT, pozostał stabilny u uczestników leczonych cypaglukozydazą alfa (od 83,1% w punkcie wyjściowym do 74,1% podczas ostatniej wizyty w ramach badania).

U większości pacjentów wcześniej leczonych ERT i uczestników wcześniej nieleczonych ERT, którzy otrzymali leczenie cypaglukozydazą alfa, stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących (ang. neutralising antibodies, Nabs). Częstość występowania przeciwciał neutralizujących, hamujących aktywność enzymów, była podobna u uczestników leczonych cypaglukozydazą alfa i alglukozydazą alfa.

U uczestników, u których wystąpiła IAR, wykonano badanie na obecność przeciwciał IgE (immunoglobulina E) przeciwko rhGAA po wystąpieniu IAR; nie stwierdzono jednak wyraźnego trendu w odniesieniu do wystąpienia IAR w przypadku występowania przeciwciał IgE przeciwko rhGAA lub całkowitych przeciwciał anti-rhGAA.

Generalnie, nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy immunogennością a bezpieczeństwem stosowania, farmakokinetyką lub farmakodynamiką. Pacjentów należy jednak monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ogólnoustrojowych reakcji związanych z kompleksem immunologicznym (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie badano dawek większych niż 20 mg/kg masy ciała i brak doświadczenia z przypadkowym przedawkowaniem, które umożliwiłoby uzyskanie informacji na temat leczenia przedawkowania. Postępowanie w przypadku działań niepożądanych, patrz punkty 4.4 i 4.8.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty mające wpływ na przewod pokarmowy i metabolizm, enzymy. Kod ATC: A16AB23

## Mechanizm działania

Choroba Pompego jest spowodowana niedoborem kwaśnej alfa-glukozydazy (ang. acid-alpha-glucosidase, GAA), która rozkłada glikogen do glukozy w lizosomie. Zadaniem cypaglukozydazy alfa jest zastąpienia nieobecnego lub uszkodzonego enzymu endogennego.

Cypaglukozydaza alfa jest stabilizowana przez miglustat, co minimalizuje utratę aktywności we krwi podczas infuzji tego hydrolitycznego enzymu swoistego dla glikogenu, wzbogaconego N-glikanami bis-M6P w celu uzyskania wiązania receptora mannozo-6-fosforanu (CI-MPR) o wysokim powinowactwie. Po utworzeniu wiązania jest ona internalizowana w lizosomie, w którym ulega rozszczepieniu proteolitycznemu i przycięciu N-glikanów, co jest wymagane do uzyskania najbardziej dojrzałej i aktywnej postaci enzymu GAA. Cypaglukozydaza alfa powoduje następnie działanie enzymatyczne, rozszczepiając glikogen i obniżając stężenie glikogenu w mięśniach oraz zmniejszając uszkodzenia tkanki.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono trwające 52 tygodnie, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, międzynarodowe, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy III, z udziałem dorosłych uczestników ( $\geq 18$  lat), u których rozpoznano chorobę Pompego. Uczestnicy zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej cypaglukozydazę alfa w dawce 20 mg/kg w skojarzeniu z miglustatem w dawce 195 mg lub 260 mg, w zależności od masy ciała uczestnika, lub alglukozydazę alfa w dawce 20 mg/kg w skojarzeniu z placebo co drugi tydzień przez 52 tygodnie. Populacja do oceny skuteczności obejmowała łącznie 122 uczestników, spośród których 95 uczestników otrzymywało wcześniej ERT z alglukozydazą alfa (uczestnicy wcześniej leczenia ERT), a 27 uczestników nie było wcześniej leczonych ERT. Dane demograficzne, wyjściowa wartość uzyskana w teście 6-minutowego marszu (ang. 6-Minute Walk Distance, 6MWD) oraz procentowa przewidywana wartość natężonej pojemności życiowej (ang. Forced Vital Capacity, FVC) były zasadniczo podobne w 2 grupach leczenia (patrz Tabela 2). Ponad dwie trzecie (67%) uczestników leczonych ERT otrzymywało leczenie ERT przez ponad 5 lat przed włączeniem do badania fazy III (średnio 7,4 roku).

**Tabela 2: Dane demograficzne i charakterystyka uczestników w punkcie wyjściowym**

| <b>Charakterystyka w punkcie wyjściowym</b>                      | <b>Cypaglukozydaza alfa w skojarzeniu z miglustatem<br/>n = 85</b> | <b>Alglukozydaza alfa w skojarzeniu z placebo<br/>n = 37</b> |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Wiek w chwili wyrażenia świadomej zgody (w latach), średnia (SD) | 47,6 (13,3)                                                        | 45,4 (13,4)                                                  |
| Płeć męska, (n %)                                                | 36 (42,4)                                                          | 19 (51,4)                                                    |
| Masa ciała (kg), średnia (SD)                                    | 72,8 (14,7)                                                        | 79,4 (25,0)                                                  |
| Wcześniejsze leczenie ERT, n, (%)                                | 65 (76,5)                                                          | 30 (81,1)                                                    |
| Wiek w chwili przyjęcia pierwszej dawki ERT (lata), średnia (SD) | 40,8 (12,7)                                                        | 38,7 (15,1)                                                  |
| 6MWD (m), średnia (SD)                                           | 357,9 (111,8)                                                      | 351,0 (121,3)                                                |
| % wartość FVC w pozycji siedzącej, średnia (SD)                  | 70,7 (19,6)                                                        | 69,7 (21,5)                                                  |

6MWD: test 6-minutowego marszu; ERT: enzymatyczna terapia zastępcza; FVC: procentowa przewidywana natężona pojemność życiowa w pozycji siedzącej; SD: odchylenie standardowe

Kluczowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały ocenę 6MWD (pierwszorzędowy punkt końcowy) i procentową przewidywaną wartość FVC w pozycji siedzącej. Główne punkty końcowe farmakodynamiki obejmowały kinazę kreatynową (CK) i tetrasacharydy glukozy w moczu (Hex-4).

## Funkcje motoryczne

### *Test 6-minutowego marszu (6MWD) po 52 tygodniach*

Wszyscy uczestnicy (wcześniej leczeni i nieleczeni ERT) leczeni cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem osiągnęli średnią poprawę w pokonanej odległości w teście marszu, która wyniosła 20,0 metrów w stosunku do punktu wyjściowego, w porównaniu z uczestnikami leczonymi alglukozydazą alfa, którzy pokonali średnio 8,3 metra, co oznacza, że wynik leczenia cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem wynosi 11,7 m (95% CI [-1,0; 24,4];  $p = 0,07$ ) (Tabela 3).

Uczestnicy wcześniej leczeni ERT, którzy otrzymali leczenie cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem ( $n = 65$ ), wykazywali średnią poprawę długości marszu w stosunku do punktu wyjściowego na poziomie 15,8 metra, w porównaniu ze średnią wartością 0,9 metra dla alglukozydazy alfa-placebo w skojarzeniu z placebo ( $n = 30$ ), co wskazuje, że wynik leczenia cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem wynosi 14,9 metra (95% CI [1,2; 28,6]).

Uczestnicy wcześniej nieleczeni ERT, którzy otrzymali leczenie cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem ( $n = 20$ ), wykazywali średnią poprawę długości marszu w stosunku do punktu wyjściowego na poziomie 28,5 metra, w porównaniu ze średnią wartością 52,7 metra dla alglukozydazy alfa w skojarzeniu z placebo ( $n = 7$ ), co wskazuje na wpływ leczenia cypaglukozydazą alfa/miglustatem na poziomie -24,2 metra 95% CI (-60,0; 11,7).

**Tabela 3: Podsumowanie testu 6MWD dla wszystkich uczestników po 52 tygodniach**

| <b>6MWD (w metrach)</b>                                                                        | <b>Cypaglukozydaza alfa<br/>w skojarzeniu<br/>z miglustatem</b> | <b>Alglukozydaza alfa<br/>w skojarzeniu z placebo</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Punkt wyjściowy<br>n<br>Średnia (SD)<br>Mediana                                                | n = 85<br>357,9 (111,8)<br>359,5                                | n = 37<br>351,0 (121,3)<br>365,5                      |
| Zmiana w tygodniu 52, w<br>stosunku do wartości<br>wyjściowej<br>n<br>Średnia (SD)<br>(95% CI) | n = 85<br>20,0 (3,5)<br>(13,1; 26,9)                            | n = 37<br>8,3 (5,3)<br>(-2,2; 18,8)                   |
| Zmiana w tygodniu 52<br>Różnica między średnimi (SE)<br>(95% CI)<br>2-stronna wartość p        | 11,7 (6,4)<br>(-1,0; 24,4)<br>$p = 0,07^*$                      |                                                       |

CI: przedział ufności; Diff.: różnica; SD: odchylenie standardowe; SE: błąd standardowy

Dane zgłaszane w oparciu o mieszany model analizy powtarzanych pomiarów (ang. mixed model for repeated measures, MMRM) z rzeczywistym punktem czasowym oceny (populacja ITT-OBS), z wyłączeniem wartości odstających w populacji ITT.

\* Główny punkt końcowy nie osiągnął nadzędności.

## Czynność płuc

### *Przewidywana wartość procentowa FVC w pozycji siedzącej po 52 tygodniach*

Wszyscy uczestnicy (wcześniej leczeni i nieleczeni ERT), którzy otrzymali leczenie cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem, wykazywali średnią zmianę FVC w stosunku do punktu wyjściowego na poziomie -1,4%, w porównaniu z uczestnikami leczonymi alglukozydazą alfa

i placebo, dla których wartość ta wynosiła -3,7%, co wskazuje na wynik leczenia cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem na poziomie 2,3% (95% CI [0,2; 4,4]) (Tabela 4).

Uczestnicy wcześniej leczeni ERT, którzy otrzymali leczenie cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem (n = 65), wykazywali średnią zmianę FVC w stosunku do punktu wyjściowego na poziomie -0,2%, w porównaniu z uczestnikami leczonymi alglukozydazą alfa w skojarzeniu z placebo (n = 30), dla których wartość ta wynosiła -3,8%, co wskazuje na wynik leczenia cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem na poziomie 3,6% (95% CI [1,3; 5,9]).

Uczestnicy nieleczeni wcześniej ERT, którzy otrzymali leczenie cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem (n = 20), wykazywali średnią zmianę FVC w stosunku do punktu wyjściowego na poziomie -5,2%, w porównaniu z uczestnikami leczonymi alglukozydazą alfa i placebo (n = 7), dla których wartość ta wynosiła -2,4%, co wskazuje na podobne wartości pogorszenia z różnicą -2,8% i 95% CI (7,8; 2,3).

**Tabela 4: Podsumowanie procentowej przewidywanej wartości FVC u wszystkich uczestników po 52 tygodniach**

| <b>Przewidywana wartość procentowa FVC w pozycji siedzącej</b>                           | <b>Cypaglukozydaza alfa w skojarzeniu z miglustatem</b> | <b>Alglukozydaza alfa w skojarzeniu z placebo</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Punkt wyjściowy<br>n<br>Średnia (SD)<br>Mediana                                          | n = 85<br>70,7 (19,6)<br>70,0                           | n = 37<br>69,7 (21,5)<br>71,0                     |
| Zmiana w tygodniu 52, w stosunku do wartości wyjściowej<br>n<br>Średnia (SD)<br>(95% CI) | n = 85<br>-1,4 (0,6)<br>(-2,5; -0,3)                    | n = 37<br>-3,7 (0,9)<br>(-5,4; -2,0)              |
| Zmiana w tygodniu 52<br>Różnica między średnimi (SE)<br>(95% CI)                         | 2,3 (1,1)<br>(0,2; 4,4)                                 |                                                   |

CI: przedział ufności; Diff.: różnica; SD: odchylenie standardowe; SE: błąd standardowy

Dane zgłaszane w oparciu o mieszany model analizy powtarzanych pomiarów (MMRM) z rzeczywistym punktem czasowym oceny (populacja ITT-OBS), z wyłączeniem wartości odstających w populacji ITT.

#### *Drugorzędowe punkty końcowe*

Zaobserwowane wyniki w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych potwierdzały wnioski wyciągnięte na podstawie testu 6-minutowego marszu oraz % wartości FVC w pozycji siedzącej.

Uczestnicy, którzy byli leczeni cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu ze stabilizatorem enzymu miglustatem co dwa tygodnie wykazywali średnie zmniejszenie aktywności CK na poziomie -22,4% w porównaniu ze średnim zwiększeniem o +15,6% u uczestników leczonych alglukozydazą alfa i placebo oraz średnie zmniejszenie stężenia Hex-4 na poziomie -31,5% w porównaniu ze średnim zwiększeniem o +11,0% u uczestników, którzy byli leczeni alglukozydazą alfa i placebo po 52 tygodniach.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego cypaglukozydaza alfa w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu choroby spichrzeniowej glikogenu typu II (choroby Pompego) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Cypaglukozydazę alfa oceniano w skojarzeniu z miglustatem i w monoterapii u 11 chodzących pacjentów leczonych wcześniej ERT z LOPD. Najwyższe stężenie osiągała pod koniec 4-godzinnego wlewu dożylnego, a jej stężenie obniżało się dwufazowo do 24 godzin od rozpoczęcia wlewu.

**Tabela 5: Podsumowanie farmakokinetyczne w dawce klinicznej**

| Parametr farmakokinetyczny  | Cypaglukozydaza alfa<br>w dawce 20 mg/kg mc.<br>w skojarzeniu z miglustatem<br>w dawce 260 mg | Cypaglukozydaza alfa<br>20 mg/kg mc. |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| $C_{max}$ (mcg/ml)          | 345 (18,5)                                                                                    | 325 (13,5)                           |
| $AUC_{0-\infty}$ (mcg*h/mL) | 1812 (20,8)                                                                                   | 1410 (15,9)                          |

$AUC_{0-\infty}$  = obszar pod krzywą od czasu 0 do nieskończoności;  $C_{max}$  = maksymalne stężenie w osoczu

### Dystrybucja

Nie oczekuje się, że cypaglukozydaza alfa będzie się wiązać z białkami osocza. Średnia objętość dystrybucji cypaglukozydazy alfa wynosiła od 2,0 do 4,7 L. Okres półtrwania dystrybucji wydłużył się o 48% po zastosowaniu zarówno cypaglukozydazy alfa, jak i po zastosowaniu miglustatu. Odpowiednio, klirens osocza zmniejszył się o 27%.

Po podaniu pojedynczej dawki miglustatu 260 mg w skojarzeniu z cypaglukozydazą alfa 20 mg/kg mc. na czczo osobom dorosłym z chorobą Pompego w badaniu fazy 1/2 częściowa wartość  $AUC_{t_{max}-24\text{ h}}$  dla całkowitego białka GAA (czas maksymalnego stężenia od zakończenia infuzji do 24 godzin od rozpoczęcia infuzji) wzrosła o 44% w porównaniu z cypaglukozydazą alfa 20 mg/kg mc. w monoterapii.

Cypaglukozydaza alfa nie przenika przez barierę krew-mózg.

### Eliminacja

Cypaglukozydaza alfa jest eliminowana głównie przez wątrobę w drodze hydrolizy proteolitycznej. Średni okres półtrwania końcowej eliminacji dla cypaglukozydazy alfa wynosił od 1,6 do 2,6 godzin.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Płeć, osoby w podeszłym wieku i pochodzenie rasowe/etniczne*

Na podstawie zbiorczej analizy farmakokinetyki populacyjnej płeć, wiek (18 do 74 lat) i pochodzenie rasowe/etniczne nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na cypaglukozydazę alfa w skojarzeniu z miglustatem. Z łącznej liczby pacjentów leczonych cypaglukozydazą alfa w skojarzeniu z miglustatem w badaniach klinicznych dotyczących LOPD 17 (11%) było w wieku 65 do 74 lat i żaden z pacjentów nie był w wieku powyżej 75 lat.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie oceniano farmakokinetyki cypaglukozydazy alfa w skojarzeniu z miglustatem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono żadnych badań ze stosowaniem cypaglukozydazy alfa w skojarzeniu z miglustatem u uczestników z zaburzeniami czynności nerek. Nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności nerek miały wpływ na właściwości cypaglukozydazy alfa.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne dotyczące stosowania cypaglukozydazy alfa, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, farmakologii, badań toksyczności.

#### Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

U badaniu samców szczurów w segmencie I stosowanie cypaglukozydazy alfa w skojarzeniu z miglustatem lub samej cypaglukozydazy alfa nie wywierało wpływu na spermatogenezę.

W badaniu dotyczącym płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego u szczurów w segmencie I, przedimplantacyjne obumarzenie zarodka u samic obserwowano zarówno w grupie otrzymującej sam miglustat, jak i w grupie leczenia skojarzonego, i uznano ją za związaną z miglustatem. W przypadku leczenia skojarzonego marginesy przy maksymalnej zalecanej dawce (MRHD) cypaglukozydazy alfa i miglustatu u ludzi były odpowiednio 27-krotne i 4-krotne, w oparciu o ekspozycję AUC w osoczu.

W badaniu rozwoju zarodkowego i płodowego w segmencie II u ciężarnych samic szczurów ani u ich potomstwa nie zaobserwowano żadnych niepożądanych zdarzeń bezpośrednio przypisywanych cypaglukozydazy alfa lub miglustatowi.

W badaniu rozwoju zarodka i płodu u królików zaobserwowano wpływ na matkę w postaci obniżonego spożycia pokarmu i przyrostu masy ciała w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i miglustat w monoterapii. Skojarzenie cypaglukozydazy alfa z miglustatem (ale nie cypaglukozydazy alfa bez miglustatu) spowodowało zwiększenie występowania wad sercowo-naczyniowych (zarośnięcie zastawki pnia płucnego, wada przegrody komorowej i rozszerzony łuk aorty) u królików przy 16- i 3-krotności ekspozycji przy MRHD odpowiednio dla cypaglukozydazy alfa i miglustatu na podstawie dawki pojedynczej lub odpowiednio 112-krotności i 21-krotności na podstawie dawki łącznej. Nie można jednak wykluczyć, że niekorzystne skutki dla zarodka i płodu zaobserwowane u królików mogły wystąpić po jednorazowym narażeniu na to skojarzenie. Nie można było ustalić poziomu, przy którym nie obserwuje się szkodliwych skutków (NOAEL) dla grupy otrzymującej leczenie skojarzone, ponieważ badano tylko jedną dawkę skojarzoną.

W badaniu rozwoju pre- i postnatalnego szczurów w segmencie III nie zaobserwowano żadnych niekorzystnych skutków u matki ani dla rozwoju po urodzeniu, bezpośrednio przypisywanych cypaglukozydazie alfa lub miglustatowi. Ocena mleka u szczurów z grupy leczenia skojarzonego wykazała przenikanie miglustatu i cypaglukozydazy alfa do mleka szczurów. Dwie i pół godziny po podaniu dawki stosunek ekspozycji na cypaglukozydazę alfa w mleku szczurów do osocza wynosił 0,038.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu cytrynian dwuwodny (E331)

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)  
Mannitol (E421)  
Polisorbat 80 (E433)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

## **6.3 Okres ważności**

### Nieotwarty pojemnik

3 lata

### Produkt leczniczy po rekonstytucji

Po rekonstytucji wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po rekonstytucji. Jeżeli produkt nie zostanie użyty natychmiast do rozcieńczenia, przestrzeganie czasu i warunków przechowywania przed rozcieńczeniem stanowi odpowiedzialność użytkownika i na ogół czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

### Produkt leczniczy po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu po rekonstytucji wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną stabilność w stężeniach od 0,5 mg/mL i 4 mg/mL przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, oraz przez następne 6 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C) w celu uwzględnienia czasu infuzji.

### Stosowanie technik aseptycznych

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za przestrzeganie czasu i warunków przechowywania podczas użycia. Czas ten na ogół nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C–8°C, a następnie 6 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C) w celu uwzględnienia czasu trwania infuzji.

Nie zamrażać fiołki z rozpuszczoną zawartością lub rozcieńczonego roztworu cypaglukozydazy alfa w worku infuzyjnym.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

W celu ochrony przed światłem fiołkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

105 mg proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w fiołce o pojemności 20 mL z przezroczystego borokrzemowego szkła typu I, zamkniętej gumowym korkiem 20 mm z chlorobutylu, z aluminiowym kapsłem zabezpieczającym oraz zrywalnym wieczkiem.

Opakowania zawierające 1, 10 i 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

### Przygotowanie roztworu do infuzji

Należy przestrzegać zasad aseptyki.

Każda fiolka produktu leczniczego Pombiliti jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

### Obliczanie dawki

Określenie liczby fiolek leku Pombiliti, które zostaną użyte do rekonstytucji w zależności od masy ciała pacjenta.

1. Masa ciała pacjenta (kg) x dawka (mg/kg) = dawka pacjenta (mg)
2. Dawka dla pacjenta (w mg) podzielona przez 105 (mg na fiolkę) = Liczba fiolek do rekonstytucji
  - Jeśli liczba fiolek zawiera ułamek, należy ją zaokrąglić w górę do najbliższej liczby całkowitej.

Przykład: pacjent o masie ciała 65 kg otrzymujący dawkę 20 mg/kg mc.

- Dawka dla pacjenta (mg):  $65 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/kg mc.} = \text{dawka całkowita } 1300 \text{ mg}$
- Liczba fiolek do odtworzenia:  $1300 \text{ podzielone przez } 105 \text{ mg na fiolkę} = 12,38 \text{ fiolek}$ . Liczbę tę należy **zaokrąglić w górę** do 13 fiolek.
- Usunąć 7,0 ml z każdej z pierwszych 12 fiolek;  
 $0,38 \text{ fiolek} \times 7,0 \text{ ml} = 2,66 \text{ ml}$  zaokrąglone do 2,7 ml z 13. fiolek.

### Elementy potrzebne do rekonstytucji i rozcieńczenia

- Fiolki z lekiem Pombiliti 105 mg
- Sterylna woda do wstrzykiwań w temperaturze pokojowej od 20°C do 25°C
- Roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w temperaturze pokojowej od 20°C do 25°C

Uwaga: Wybierz rozmiar worka na podstawie masy ciała pacjenta.

- Igła o **średnicy 18 G lub mniejszej**

### Czynności przed rekonstytucją

- Fiolki z lekiem Pombiliti należy wyjąć z lodówki (2°C do 8°C) i poczekać do osiągnięcia przez nie temperatury pokojowej (tj. około 30 minut w temperaturze od 20°C do 25°C).
- Nie używać, jeśli liofilizowany proszek jest przebarwiony lub jeśli zamknięcie jest uszkodzone, lub przycisk uszczelniający został usunięty.

### Rekonstytucja liofilizowanego proszku

1. Przeprowadzić rekonstytucję zawartości każdej fiolek, powoli dodając 7,2 mL jałowej wody do wstrzykiwań, kroplami wzdłuż boku fiolek, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek. Unikać gwałtownego wstrzykiwania sterylnej wody do wstrzykiwań na liofilizowany proszek i unikać powstawania piany.
2. Delikatnie przechylać i obracać każdą fiolkę, aby rozpuścić proszek. Nie odwracać, nie wirować ani nie wstrząsać. Rekonstytucja liofilizowanego proszku zazwyczaj zajmuje 2 minuty.
3. Sprawdzić fiolki z rozpuszczoną zawartością pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Zawartość po rekonstytucji ma postać przejrzystego do opalizującego, bezbarwnego do lekko żółtawego roztworu, wolnego od ciał obcych i praktycznie wolnego od białych do

półprzezroczystych cząstek. W przypadku zaobserwowania podczas kontroli ciała obcego lub jeśli roztwór jest przebarwiony, nie należy go używać.

4. Powtórzyć powyższe kroki dla wszystkich fiolek wymaganych do rozcieńczenia.

#### Rozcieńczenie i przygotowanie worka infuzyjnego

1. Wybrać worek infuzyjny (iv.) o wystarczającej objętości do uzyskania docelowego zakresu stężeń od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml dla rozcieńczonego roztworu cypaglukozydazy alfa do wlewu dożylnego.
2. Usunąć przestrzeń powietrzną wewnątrz worka infuzyjnego. Usunąć równe ilości roztworu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu, które zostaną zastąpione całkowitą objętością (mL) odtworzonej cypaglukozydazy alfa.
3. Objętość po rekonstytucji pozwala na dokładne pobranie 7,0 mL (równe 105 mg) z każdej fiolki. Za pomocą strzykawki o średnicy igły nie większej niż 18 G powoli pobrać rozpuszczony roztwór z fiolki, w tym mniej niż 7,0 mL dla części fiolki, do momentu uzyskania dawki określonej dla pacjenta. Unikać powstawania piany w strzykawce. Wyrzucić wszelkie pozostałości rozpuszczonego roztworu w ostatniej fiolce.
4. Powoli wstrzykiwać rozpuszczony roztwór cypaglukozydazy alfa bezpośrednio do roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do worka do wstrzykiwań. Nie dodawać bezpośrednio do przestrzeni powietrznej, która może pozostać w worku infuzyjnym.
5. Delikatnie obracać lub masować worek w celu wymieszania rozcieńczonego roztworu. Nie wstrząsać ani nie mieszać nadmiernie zawartości worka infuzyjnego. Nie używać poczty pneumatycznej do transportu worka infuzyjnego.
6. [Powtórzyć czynności na pozostałych workach infuzyjnych, aby uzyskać całkowitą objętość \(ml\) rekonstruowanej cypaglukozydazy alfa wymaganej dla dawki pacjenta.](#)

Roztwór do infuzji należy podawać możliwie jak najszybciej po przygotowaniu rozcieńczonego roztworu w temperaturze pokojowej (patrz punkt 4.2).

#### Przygotowanie do podania

Jeśli nie jest możliwe rozpoczęcie infuzji po rozcieńczeniu, rozcieńczony roztwór zachowuje stabilność przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Przechowywanie w temperaturze pokojowej nie jest zalecane (patrz warunki przechowywania w celu zachowania stabilności). Nie zamrażać i nie wstrząsać.

Roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) z worka infuzyjnego zawierającego rozcieńczoną cypaglukozydazę alfa jest podawany za pomocą pompy infuzyjnej.

Przed infuzją należy sprawdzić worek infuzyjny pod kątem spienienia i w przypadku obecności piany należy poczekać aż piana zniknie. Unikać potrząsania i manipulowania workiem infuzyjnym, aby zapobiec spienieniu.

Zestaw do podawania dożylnego należy stosować z wbudowanym filtrem o średnicy porów 0,2 mikrona i niskiej zdolności wiązania białek. W przypadku zablokowania linii dożylnej podczas infuzji należy wymienić filtr.

Inne produkty lecznicze nie powinny być podawane w tej samej linii dożylnej co rozcieńczony roztwór cypaglukozydazy alfa.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Block 1, Blanchardstown Corporate Park  
Ballycoolin Road  
Blanchardstown, Dublin  
D15 AKK1  
Ireland  
e-mail: [info@amicusrx.uk](mailto:info@amicusrx.uk)

**8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 marca 2023 r

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ  
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I  
STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO  
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO  
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Holandia

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Materiały edukacyjne dotyczące podawania infuzji w domu

Podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format materiałów edukacyjnych dotyczących podawania infuzji leku Pombiliti w domu, tym środki komunikacji, metody dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, z krajowym organem rejestracyjnym.

Materiały edukacyjne dotyczące podawania infuzji leku Pombiliti w domu mają na celu przekazanie wskazówek dotyczących zarządzania ryzykiem związanym z reakcjami związanymi z wlewem, w tym reakcjami nadwrażliwości typu alergicznego, w warunkach domowych.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, gdzie produkt Pombiliti będzie dostępny w sprzedaży, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego i pacjenci/opiekunowie, którzy mogą przepisywać, wydawać i (lub) stosować produkt Pombiliti, mieli dostęp do następującego zestawu materiałów edukacyjnych lub go otrzymali:

- Przewodnik dla osób należących do fachowego personelu medycznego, dotyczący podawania infuzji w domu
- Przewodnik dla pacjenta/opiekuna łącznie z dzienniczkiem infuzji

Przewodnik dotyczący podawania infuzji w domu powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Szczegółowe informacje dotyczące przygotowania i podawania leku Pombiliti, w tym wszystkich etapów przygotowania, rekonstytucji, rozcieńczania i podawania;
- Wytyczne dotyczące oceny medycznej pacjenta przed podaniem infuzji w domu;
- Informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z IARs i zalecanych działań w zakresie leczenia niepożądanych reakcji na lek (ang. adverse drug reactions, ADR) w przypadku wystąpienia objawów.

Przewodnik dla pacjenta/opiekuna powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z IARs i zalecanych działań w zakresie leczenia ADR w przypadku wystąpienia objawów.
- Dzienniczek infuzji, który można wykorzystać do rejestrowania infuzji i dokumentowania wszelkich IAR związanych z produktem, w tym reakcji nadwrażliwości przed podaniem infuzji, w jej trakcie lub po zakończeniu infuzji.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pombiliti 105 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
cypaglukozydaza alfa

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Każda fiolka zawiera 105 mg cypaglukozydazy alfa.  
Po rekonstytucji roztwór zawiera 15 mg cypaglukozydazy alfa na mL.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze:

Sodu cytrynian dwuwodny (E331)

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)

Mannitol (E421)

Polisorbat 80 (E433)

W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka dołączona do opakowania.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka

10 fiolek

25 fiolek

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA (DROGI PODANIA)**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

UWAGA: Produkt leczniczy Pombiliti należy stosować wyłącznie z miglustatem 65 mg kapsułki twarde.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

W celu ochrony przed światłem fiołkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

#### **12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/22/1714/001 1 fiołka

EU/1/22/1714/002 10 fiolek

EU/1/22/1714/003 25 fiolek

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

#### **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D</b> |
|--------------------------------------------------|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pombiliti 105 mg  
proszek do sporządzania koncentratu  
cypaglukozydaza alfa

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.  
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

UWAGA: Produkt leczniczy Pombiliti należy stosować wyłącznie z miglustatem 65 mg kapsułki twarde.

Przechowywać w lodówce. W celu ochrony przed światłem fiołkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Pombiliti 105 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji cypaglukozydaza alfa**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Pombiliti i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pombiliti
3. Jak podawać lek Pombiliti
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pombiliti
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Pombiliti i w jakim celu się go stosuje**

##### **Co to jest lek Pombiliti**

Lek Pombiliti jest rodzajem „enzymatycznej terapii zastępczej” (ERT, ang. enzyme replacement therapy), stosowanej w leczeniu późnej postaci choroby Pompego u dorosłych. Zawiera substancję czynną „cypaglukozydazę alfa”.

##### **W jakim celu się go stosuje**

Lek Pombiliti jest zawsze stosowany z innym lekiem o nazwie miglustat 65 mg, kapsułki twarde. Bardzo ważne jest, aby przeczytać również ulotkę dołączoną do opakowania miglustatu 65 mg, kapsułki twarde.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących przyjmowanych leków należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

##### **Jak działa lek Pombiliti**

U osób z chorobą Pompego występuje niska aktywność kwaśnej alfa-glukozydazy (GAA). Enzym ten pomaga kontrolować stężenie glikogenu (rodzaju węglowodanów) w organizmie.

W chorobie Pompego duże ilości glikogenu gromadzą się w mięśniach ciała. Uniemożliwia to prawidłowe funkcjonowanie mięśni, takich jak mięśnie, które pomagają w chodzeniu, mięśnie znajdujące się pod płucami, które pomagają w oddychaniu i mięsień sercowy.

Lek Pombiliti przenika do zmienionych chorobowo komórek mięśni u osób z chorobą Pompego. W komórkach lek ten działa jak GAA, pomagając rozkładać glikogen i kontrolować jego stężenie.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pombiliti**

### **Pacjentowi nie wolno podawać leku Pombiliti**

- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiła reakcja nadwrażliwości związana z wlewem lub reakcje alergiczne na:
  - cypaglukozydazę alfa
  - miglustat
  - którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli poprzednia infuzja musiała zostać przerwana i nie może zostać ponownie rozpoczęta z powodu zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pombiliti należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce**, jeżeli następujące reakcje dotyczą pacjenta, jeżeli pacjent uważa, że mogą go dotyczyć lub kiedykolwiek występowały u pacjenta jakiegokolwiek takie reakcje podczas stosowania innej enzymatycznej terapii zastępczej (ERT):

- reakcje alergiczne, w tym anafilaksja (ciężka reakcja alergiczna) – patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane” poniżej, w którym przedstawiono objawy reakcji zagrażających życiu;
- reakcje związane z wlewem, występujące podczas podawania leku lub w ciągu kilku godzin po jego podaniu – patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane” poniżej, w którym przedstawiono objawy reakcji zagrażających życiu.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta w wywiadzie występuje choroba serca lub płuc. Podczas infuzji produktu leczniczego Pombiliti lub bezpośrednio po jej zakończeniu może dojść do pogorszenia tych chorób. Należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpi duszność, kaszel, przyspieszone lub nieregularne bicie serca lub inne działania związane z tymi chorobami.

Należy również natychmiast powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia obrzęku nóg lub uogólnionego obrzęku ciała, ciężkiej wysypki lub pienistego moczu. Lekarz zdecyduje, czy należy przerwać infuzję produktu leczniczego Pombiliti oraz zapewni odpowiednie leczenie. Lekarz zdecyduje również, czy pacjent będzie mógł kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Pombiliti.

### **Leki stosowane przed leczeniem**

Lekarz może podać pacjentowi inne leki przed rozpoczęciem stosowania leku Pombiliti. Leki te to:

- leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy w celu niedopuszczenia do wystąpienia lub zmniejszenia reakcji związanych z wlewem.
- leki przeciwgorączkowe obniżające gorączkę.

### **Dzieci i młodzież**

Tego leku nie należy podawać pacjentom w wieku poniżej 18 lat. Wynika to z faktu, że wpływ leku Pombiliti na miglustat w tej grupie wiekowej nie jest znany.

### **Lek Pombiliti a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o innych lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków wydawanych bez recepty i leków ziołowych.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Brak danych dotyczących stosowania leku Pombiliti w skojarzeniu z miglustatem u kobiet w okresie ciąży.

- Nie wolno przyjmować leku Pombiliti i (lub) przyjmować miglustatu 65 mg kapsułki twarde w ciąży. Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Istnieje zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.
- Leku Pombiliti w skojarzeniu z miglustatem nie należy podawać kobietom karmiącym piersią. Należy podjąć decyzję, czy należy przerwać leczenie, czy karmienie piersią.

### **Antykoncepcja i płodność**

Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie stosowania i przez 4 tygodnie po zaprzestaniu stosowania obu leków.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Po przyjęciu leku Pombiliti lub leków podawanych przed przyjęciem leku Pombiliti pacjent może odczuwać zawroty głowy, senność lub może wystąpić niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie). W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać narzędzi i maszyn.

### **Lek Pombiliti zawiera sól**

Każda fiolka tego leku zawiera 10,5 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej/stołowej). Odpowiada to 0,52% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

## **3. Jak podawać lek Pombiliti**

Lek Pombiliti jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Lek ten jest podawany dożylnie w kroplówce. Nazywa się to wlewem dożylnym (infuzją).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent chciałby być leczony w domu. Po przeprowadzeniu oceny lekarz zdecyduje, czy przyjmowanie infuzji produktu leczniczego Pombiliti w domu jest bezpieczne. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane podczas podawania infuzji Pombiliti w domu, członek personelu podający infuzję w domu może przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Lek Pombiliti należy stosować w skojarzeniu z miglustatem. Z cypaglukozydazą alfa można stosować wyłącznie miglustat w kapsułkach 65 mg. **NIE** podawać miglustatu w kapsułkach 100 mg (inny produkt). Należy postępować zgodnie z instrukcjami otrzymanymi od lekarza i przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania miglustatu 65 mg kapsułki twarde w celu określenia zalecanej dawki.

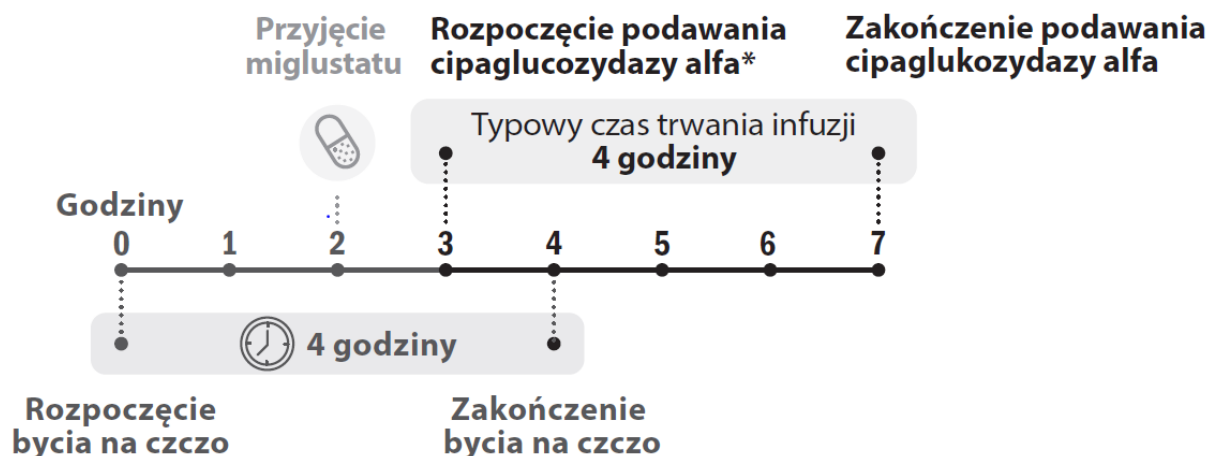
### **Jaką ilość leku Pombiliti należy podawać**

Ilość podanego leku zależy od masy ciała pacjenta. Zalecana dawka to 20 mg na każdy kilograma masy ciała.

### **Kiedy i jak długo podaje się lek Pombiliti**

- Pacjent będzie otrzymywał lek Pombiliti raz na dwa tygodnie. Kapsułki miglustatu 65 mg przyjmowane są tego samego dnia co lek Pombiliti. Informacje dotyczące przyjmowania miglustatu można znaleźć w ulotce dołączonej do opakowania miglustatu 65 mg.
- Wlew leku cypaglukozydazy alfa należy rozpocząć po 1 godzinie od przyjęcia kapsułek twardych miglustatu 65 mg.
  - W przypadku opóźnienia infuzji należy ją rozpocząć nie później niż po 3 godzinach od doustnego przyjęcia miglustatu.
- Infuzja leku cypaglukozydazy alfa trwa około 4 godzin.

Rysunek 1. Harmonogram dawkowania



\* Infuzję produktu leczniczego cypaglukozydazy alfa należy rozpocząć 1 godzinę po przyjęciu kapsułek miglustatu. W przypadku opóźnienia infuzji podawanie infuzji należy rozpocząć nie później niż 3 godziny od przyjęcia miglustatu.

### Przejsięcie z innej enzymatycznej terapii zastępczej (ERT)

Jeżeli pacjent jest obecnie leczony inną terapią ERT:

- Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy zakończyć przyjmowanie terapii ERT przed rozpoczęciem stosowania leku Pombiliti.
- Należy powiedzieć lekarzowi, kiedy przyjęto ostatnią dawkę.

### Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Pombiliti

Wystąpienie trudności z oddychaniem, obrzęku lub wzdęcia, lub przyspieszonego bicia serca oznacza, że pacjent mógł otrzymać zbyt wysoką dawkę leku Pombiliti; należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Zbyt duża szybkość infuzji leku Pombiliti może powodować objawy związane ze zbyt dużą ilością płynów w organizmie, takie jak duszność, przyspieszone tętno lub rozległa opuchlizna ciała.

### Pominięcie dawki leku Pombiliti

W przypadku pominięcia infuzji należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką w celu zmiany terminu podania leku Pombiliti w skojarzeniu z miglustatem 24 godziny po przyjęciu ostatniej dawki miglustatu.

### Przerwanie przyjmowania leku Pombiliti

Jeżeli pacjent chce przerwać przyjmowanie leku Pombiliti, należy porozmawiać ze swoim lekarzem. Objawy choroby mogą się nasilić w przypadku przerwania leczenia.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lek Pombiliti jest stosowany w skojarzeniu z miglustatem i każdy z tych leków może powodować działania niepożądane. Działania niepożądane obserwowano głównie u pacjentów podczas infuzji leku Pombiliti (działania związane z wlewem) lub niedługo po jej zakończeniu. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z wlewem lub reakcja alergiczna. Niektóre z tych reakcji mogą być poważne i zagrażać życiu. Lekarz może podać pacjentowi leki przed infuzją, aby zapobiec wystąpieniu takich reakcji.

### Reakcje związane z wlewem

Większość reakcji związanych z wlewem ma nasilenie łagodne lub umiarkowane. Reakcje związane z wlewem mogą obejmować trudności z oddychaniem, wzdęcia, gorączkę, dreszcze, zawroty głowy, zaczerwienienie skóry, swędzenie skóry i wysypkę.

### Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne mogą obejmować objawy takie jak: wysypka w dowolnym miejscu na ciele, obrzęk oczu, długotrwałe trudności z oddychaniem, kaszel, obrzęk warg, języka lub gardła, swędzenie skóry i pokrzywka.

**Bardzo często** (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- Bóle głowy

**Często** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- Ciężka zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- Zawroty głowy
- Drżenie
- Senność
- Zaburzenia smaku
- Drętwienie, mrowienie, klucie (parestezja)
- Szybkie bicie serca
- Zaczerwienienie skóry
- Niskie ciśnienie tętnicze
- Dusznosć
- Kaszel
- Biegunka
- Nudności
- Ból brzucha
- Gazy
- Wzdęcia
- Wymioty
- Pokrzywka
- Świąd
- Wysypka
- Nadmierna potliwość
- Bolesne skurcze mięśni
- Ból mięśni
- Osłabienie siły mięśniowej
- Ból stawów
- Zmęczenie
- Gorączka
- Dreszcze
- Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
- Obrzęk w miejscu wprowadzenia igły
- Ból
- Obrzęk dłoni, stóp, kostek i nóg
- Wzrost ciśnienia krwi

**Niezbyt często** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 osób)

- Reakcja alergiczna
- Niemożność osiągnięcia lub utrzymania równowagi
- Uczucie pieczenia
- Migrena
- Odczucie zbliżającego się omdlenia
- Nietypowa bladość skóry

- Astma
- Świszczący oddech
- Dyskomfort w jamie ustnej i gardle
- Obrzęk gardła
- Niestrawność
- Ból lub bolesne skurcze gardła i przełyku
- Ból lub dyskomfort w jamie ustnej
- Obrzęk języka
- Przebarwienie skóry
- Opuchlizna skóry
- Ból w okolicy pomiędzy biodrem i żebrami
- Zmęczenie mięśni
- Sztywność mięśni
- Osłabienie
- Ból w policzku, dziąsłach, wargach, brodzie
- Ból w miejscu wprowadzenia igły
- Złe samopoczucie ogólne
- Ból w klatce piersiowej
- Obrzęk twarzy
- Zmiany temperatury ciała
- Zdrapania lub uszkodzenia skóry

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Pombiliti**

Za przechowywanie tego leku i właściwą utylizację otwartych fiolek odpowiada lekarz, farmaceuta lub pielęgniarz. Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Zamknięte fiolki: Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). W celu ochrony przed światłem fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Zaleca się natychmiastowe użycie leku po rozcieńczeniu. Jednak, wykazano stabilność worka infuzyjnego zawierającego lek Pombiliti przez 6 godzin przechowywania w temperaturze od 20°C do 25°C oraz przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Pombiliti**

Substancją czynną leku jest cypaglukozydaza alfa. Jedna fiolka zawiera 105 mg cypaglukozydazy alfa. Po rekonstytucji roztwór w fiolce zawiera 15 mg cypaglukozydazy alfa na mL. Zalecane ostateczne stężenie cypaglukozydazy alfa rozcieńczonej w worku infuzyjnym mieści się w zakresie od 0,5 mg/mL do 4 mg/mL.

Pozostałe składniki to:

- Sodu cytrynian dwuwodny (E331)
- Kwas cytrynowy jednowodny (E330)
- Mannitol (E421)
- Polisorbat 80 (E433)

### **Jak wygląda lek Pombiliti i co zawiera opakowanie**

Pombiliti jest białym do lekko żółtawego proszkiem. Po rekonstytucji ma on postać przejrzystego do opalizującego, bezbarwnego do lekko żółtawego roztworu, wolnego od ciał obcych, praktycznie wolnego od białych do półprzezroczystych cząstek stałych. Rozpuszczony roztwór musi zostać dodatkowo rozcieńczony w worku infuzyjnym do podania dożylnego.

Lek Pombiliti to proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w fiolce.

Opakowania zawierające 1 fiolkę, 10 fiolek lub 25 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

### **Instrukcja użycia – rekonstytucja, rozcieńczenie i podanie**

Lek Pombiliti należy rozpuścić wodą do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, po czym podać we wlewie dożylnym. Rekonstytucję i rozcieńczenie należy przeprowadzić zgodnie z zasadami dobrej praktyki, zwłaszcza w odniesieniu do aseptyki.

Ponieważ ten lek jest białkiem, w roztworze po rekonstytucji oraz w workach zawierających rozcieńczony roztwór do infuzji mogą pojawić się cząstki stale. Dlatego podczas podawania należy stosować wbudowany filtr o średnicy porów 0,2 mikrona i niskiej zdolności wiązania białek. Wykazano, że zastosowanie wbudowanego filtra 0,2 mikrona usuwa widoczne cząstki i nie powoduje wyraźnej utraty białka ani aktywności.

Należy określić liczbę fiolek do rekonstytucji na podstawie schematu dawkowania określonego dla indywidualnego pacjenta (mg/kg mc.) i wyjąć potrzebne fiołki z lodówki, aby osiągnęły temperaturę pokojową (przez około 30 minut). Każda fiołka produktu leczniczego Pombiliti jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy przestrzegać zasad aseptyki.

### **Rekonstytucja**

Rozpuścić każde 105 mg na fiołkę leku Pombiliti 7,2 mL wody do wstrzykiwań przy użyciu strzykawki z igłą o średnicy nieprzekraczającej 18 G. Dodać wodę do wstrzykiwań poprzez powolne dodawanie kropli wzdłuż boku fiołki a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek. Przechylić i delikatnie obrócić każdą fiołkę. Nie odwracać, nie wirować ani nie wstrząsać fiołki. Objętość ekstraktu ma postać przejrzystego do opalizującego, bezbarwnego do lekko żółtawego roztworu, wolnego od ciał obcych i praktycznie wolnego od białych do półprzezroczystych cząstek stałych. Przeprowadzić bezpośrednią kontrolę odtworzonej fiołki pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać, jeśli podczas bezpośredniej kontroli stwierdzono obecność obcych cząstek innych niż opisane powyżej lub jeśli roztwór jest przebarwiony. pH roztworu po rekonstytucji wynosi około 6,0.

Po rekonstytucji zaleca się natychmiastowe rozcieńczenie zawartości fiolek (patrz poniżej).

### **Rozcieńczenie**

Po rekonstytucji, jak opisano powyżej, roztwór w fiołce zawiera 15 mg cypaglukozydazy alfa na mL. Objętość po rekonstytucji pozwala na dokładne pobranie 7,0 mL (równe 105 mg) z każdej fiołki. Należy je następnie rozcieńczyć w następujący sposób: Powoli pobrać roztwór po rekonstytucji z każdej fiołki, w tym mniej niż 7,0 mL dla części fiołki, do momentu uzyskania dawki określonej dla pacjenta, za pomocą strzykawki o średnicy igły nie większej niż 18 G. Zalecane ostateczne stężenie cypaglukozydazy alfa w workach infuzyjnych mieści się w zakresie od 0,5 mg/mL do 4 mg/mL. Usunąć przestrzeń powietrzną wewnątrz worka infuzyjnego. Usunąć również jednakową objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzyknięć, która zostanie zastąpiona odtworzonym lekiem Pombiliti. Powoli wstrzyknąć odtworzony lek Pombiliti bezpośrednio do roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań. Delikatnie obracać lub masować worek infuzyjny w celu wymieszania rozcieńczonego roztworu. Nie wstrząsać ani nie mieszać nadmiernie zawartości worka infuzyjnego.

Gotowy roztwór do infuzji należy podać możliwie jak najprędzej po przygotowaniu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **Podanie**

Infuzję leku Pombiliti należy rozpocząć po 1 godzinie od przyjęcia kapsułek miglustatu. W przypadku opóźnienia infuzji należy ją rozpocząć nie później niż po 3 godzinach od przyjęcia miglustatu. Zalecany schemat dawkowania produktu Pombiliti to 20 mg/kg masy ciała podawane raz na dwa tygodnie we wlewie dożylnym.

Infuzję należy podawać stopniowo. Zaleca się rozpoczęcie infuzji z początkową szybkością 1 mg/kg mc./godz. i stopniowe zwiększanie prędkości o 2 mg/kg mc./godz. co około 30 minut, jeżeli nie wystąpią żadne oznaki IARs (reakcje związane z infuzją), do osiągnięcia maksymalnej dawki 7 mg/kg mc./godz.