

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pombiliti 105 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține alfa-cipaglucozidază 105 mg.

După reconstituirea fiecărui flacon (vezi pct. 6.6), soluția concentrată conține alfa-cipaglucozidază* 15 mg per ml.

* α -glucozidaza acidă umană cu N-glicani bis-fosforilați (bis-M6P) este produsă în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 10,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat)

Pulbere liofilizată de culoare albă până la ușor gălbuie

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pombiliti (alfa-cipaglucozidază) este o terapie de substituție enzimatică pe termen lung utilizată în asociere cu stabilizatorul enzimatic miglustat pentru tratamentul adulților cu boala Pompe cu debut tardiv (deficit de α -glucozidază acidă [GAA]).

4.2 Doze și mod de administrare

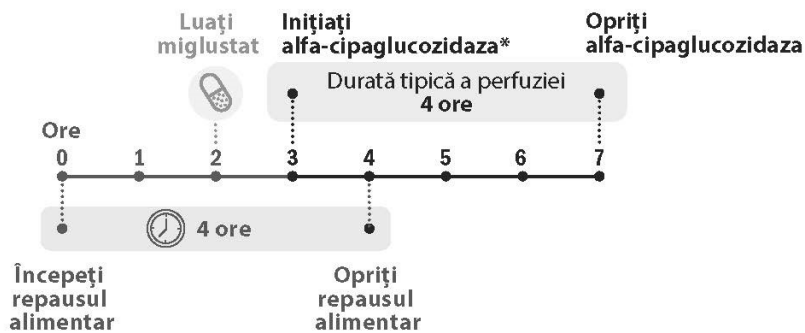
Tratamentul trebuie supravegheat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu boala Pompe sau alte boli metabolice sau neuromusculare moștenite.

Alfa-cipaglucozidaza trebuie utilizată în asociere cu miglustat 65 mg capsule. Din acest motiv, rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru miglustat 65 mg capsule trebuie consultat înainte de administrarea alfa- cipaglucozidazei cu privire la numărul de capsule (în funcție de greutatea corporală), a duratei de administrare a dozei și a perioadei de repaus alimentar.

Doze

Doza recomandată de alfa-cipaglucozidază este de 20 mg/kg o dată la două săptămâni. Perfuzia cu alfa-cipaglucozidază trebuie să înceapă la 1 oră după administrarea capsulelor de miglustat. În cazul întârzierii perfuziei, inițierea perfuziei nu trebuie să depășească 3 ore de la administrarea miglustatului.

Figura 1. Interval de timp pentru dozare



* Perfuzia cu alfa-cipaglucozidază trebuie să înceapă la 1 oră după administrarea capsulelor de miglustat. În cazul întârzierii perfuziei, inițierea perfuziei nu trebuie să depășească 3 ore de la administrarea miglustatului.

Răspunsul pacientului la tratament trebuie măsurat în mod uzual pe baza unei evaluări complexe a tuturor manifestărilor clinice ale bolii. În cazul unui răspuns insuficient sau al unor reacții adverse intolerabile, trebuie avută în vedere întreruperea alfa-cipaglucozidazei în asociere cu miglustat, vezi pct. 4.4. Tratamentul cu ambele medicamente trebuie fie continuat fie întrerupt.

Trecerea de la o altă terapie de substituție enzimatică (TSE)

Dacă pacientul trece de la o altă TSE la alfa-cipaglucozidază în asociere cu tratamentul cu miglustat, poate începe terapia cu alfa-cipaglucozidază - miglustat la momentul programat pentru administrarea următoare (adică la aproximativ 2 săptămâni după ultima administrare a TSE).

Pacienții care au trecut de la o altă TSE la terapia cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat trebuie sfătuiți să continue cu orice premedicație utilizată cu TSE anterioară pentru a reduce la minim reacțiile asociate perfuziei (RAP). În funcție de tolerabilitate, premedicația poate fi modificată (vezi pct. 4.4).

Doză omisă

Dacă perfuzia cu alfa-cipaglucozidază nu poate fi inițiată în decurs de 3 ore de la administrarea orală de miglustat, tratamentul cu alfa-cipaglucozidază și miglustat trebuie reprogramat la cel puțin 24 de ore de la administrarea miglustat. Dacă se omite alfa-cipaglucozidaza și miglustat, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Există o experiență limitată privind utilizarea terapiei cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și hepatică

Siguranța și eficacitatea terapiei cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat nu au fost evaluate la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică. Când se administrează o dată la două săptămâni, nu este de așteptat ca expunerea sistemică crescută la miglustat ca urmare a insuficienței renale sau hepatice moderate sau severe să aibă un impact considerabil asupra expunerilor la alfa-cipaglucozidază și nu este de așteptat să afecteze eficacitatea și siguranța alfa-cipaglucozidazei în mod semnificativ clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Siguranța și eficacitatea alfa-cipaglucozidazei la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost evaluate și nu se poate recomanda o schemă specifică de dozare la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea terapiei cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Alfa-cipaglucozidaza trebuie administrată sub formă de perfuzare intravenoasă.

Perfuzia dozei de 20 mg/kg se administrează uzual pe parcursul a 4 ore, dacă este tolerată. Perfuzia trebuie administrată în mod progresiv. Se recomandă o viteză inițială a perfuziei cu alfa-cipaglucozidază de 1 mg/kg/oră. Această viteză a perfuziei poate fi crescută treptat cu 2 mg/kg/oră la aproximativ fiecare 30 de minute dacă nu există semne de RAP până la atingerea unei viteze maxime a perfuziei de 7 mg/kg/oră. Viteza de perfuzare trebuie să fie ghidată de experiența anterioară a pacientului în timpul perfuziei. Viteza de perfuzare poate fi încetinită sau oprită temporar în eventualitatea apariției unor RAP ușoare până la moderate. În eventualitatea unei alergii severe, a anafilaxiei, a RAP grave sau severe, administrarea trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat, vezi pct. 4.3 și 4.4.

Perfuzie la domiciliu

Perfuzia cu alfa-cipaglucozidază la domiciliu poate fi luată în considerare pentru pacienții care tolerează bine perfuziile și nu au antecedente de RAP moderate sau severe timp de câteva luni. Decizia ca pacientului să i se administreze perfuzia la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării de către medicul curant. Comorbiditățile subiacente ale unui pacient și capacitatea de a respecta cerințele legate de perfuzia la domiciliu trebuie să fie luate în considerare la evaluarea pacientului pentru eligibilitatea de a efectua perfuzia la domiciliu. Trebuie luate în considerare următoarele criterii:

- Pacientul nu trebuie să prezinte o afecțiune concomitentă existentă care, în opinia medicului, poate afecta capacitatea pacientului de a tolera perfuzia.
- Pacientul este stabil din punct de vedere clinic. Înainte de inițierea perfuziei la domiciliu trebuie efectuată o evaluare completă.
- Pacientului trebuie să i se fi administrat timp de câteva luni perfuzii cu alfa-cipaglucozidază sub monitorizarea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu boală Pompe, într-un spital sau într-un alt cadru adecvat de îngrijire în ambulatoriu. Documentarea unei scheme de perfuzii bine-tolerate este o condiție preliminară pentru inițierea perfuziei la domiciliu.
- Pacientul trebuie să fie dispus și capabil să se adapteze la procedurile de perfuzare la domiciliu.
- Echipamentul, resursele și procedurile perfuziei la domiciliu, inclusiv instruirea, trebuie să fie stabilite și disponibile pentru profesioniștii din domeniul sănătății. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie întotdeauna disponibili în timpul perfuziei la domiciliu și pentru un anumit

interval de timp după perfuzie, în funcție de toleranța pacientului înainte de a începe perfuzia la domiciliu.

Dacă pacientul prezintă reacții adverse în timpul perfuziei la domiciliu, perfuzia trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat (vezi pct. 4.4). Ulterior perfuziile trebuie să fie efectuate într-un spital sau într-un mediu adecvat de îngrijire ambulatorie, până când nu mai apare o astfel de reacție adversă. Viteza de dozare și de perfuzare nu trebuie să se modifice fără consultarea medicului responsabil.

Medicamentul reconstituit înainte de diluare apare ca fiind o soluție limpede până la opalescentă spre ușor gălbuie. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate care pune viața în pericol la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1, în caz de eșec al reluării tratamentului (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Contraindicație pentru miglustat.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Anafilaxie și reacții asociate perfuziei

Unii pacienți au avut simptome de anafilaxie gravă și RAP la în timpul perfuziei și după perfuzia cu alfa-cipaglucozidază, vezi pct. 4.8. Poate fi administrată premedicație cu antihistaminice orale, antitermice și/sau corticosteroizi pentru a preveni apariția semnelor și a simptomelor asociate cu RAP manifestate la TSE anterior. Trebuie luate în considerare reducerea vitezei de perfuzare, întreruperea temporară a perfuziei, tratamentul simptomatic cu antihistaminice orale sau antitermice și măsurile adecvate de resuscitare pentru abordarea terapeutică a RAP grave. RAP ușoare până la moderate și tranzitorii pot fi abordate terapeutic în mod adecvat prin încetinirea perfuziei sau întreruperea perfuziei. Este posibil să nu fie necesar tratament medical sau întreruperea administrării de alfa-cipaglucozidază.

Dacă apare anafilaxie sau reacții alergice severe, perfuzia trebuie imediat întreruptă și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat. Trebuie să luate în considerare întotdeauna ghidurile medicale actuale pentru tratamentul de urgență al reacțiilor anafilactice și trebuie să Fie disponibil echipament de resuscitare cardiopulmonară. Riscurile și beneficiile reluării tratamentului cu alfa-cipaglucozidazei după anafilaxie sau reacții alergice severe trebuie luate în considerare cu atenție și trebuie puse la dispoziție măsuri adecvate de resuscitare dacă se ia decizia de reluare a tratamentului. Dacă un pacient manifestă anafilaxie sau reacții alergice severe la domiciliu și dacă pacientul continuă terapia, următoarea perfuzie trebuie să aibă loc într-un cadru medical, echipat în abordarea terapeutică a unor astfel de urgențe medicale.

Risc de insuficiență cardiorespiratorie acută la pacienții susceptibili

Pacienții cu afecțiuni respiratorii acute subiacentă sau cu funcția cardiacă și/sau respiratorie compromisă pot prezenta risc de exacerbare gravă a funcției cardiace sau respiratorii în timpul perfuziei. Trebuie să fie disponibile imediat asistență medicală și trebuie luate măsuri de monitorizare în timpul perfuziei cu alfa-cipaglucozidază.

Reacții mediate imun

S-au raportat reacții mediate imun cu alte TSE la pacienții care au avut titruri mari de anticorpi IgG, inclusiv reacții cutanate severe și sindrom nefrotic. Un efect potențial de clasă nu poate fi exclus. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne clinice și simptome ale reacțiilor complexe ale complexului imunitar sistemic, în timp ce li se administrează alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat. Dacă apar reacții mediate imun, trebuie întreruptă administrarea de alfa-cipaglucozidază și inițiat tratamentul medical adecvat. Trebuie evaluate riscurile și beneficiile readministrării alfa-cipaglucozidazei pentru fiecare pacient în parte după o reacție mediată imun.

Sodiu

Acest medicament conține 10,5 mg sodiu per flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,52% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile legate de utilizarea alfa-cipaglucozidazei sau a alfa-cipaglucozidazei în asociere cu miglustat. Dat fiind că alfa-cipaglucozidaza este o proteină umană recombinantă, este un candidat improbabil pentru reacțiile mediate de citocromul P450 sau P-Gp împreună cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contraceptia la femei

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze mijloace contraceptive fiabile în timpul tratamentului cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat și timp de 4 săptămâni după întreruperea tratamentului (vezi pct. 5.3). Medicamentul nu este recomandat femeilor cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive de încredere.

Sarcină

Nu există date clinice privind utilizarea alfa-cipaglucozidazei în asociere cu miglustat la femeile gravide. Studiile la animale cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat, precum și miglustat în monoterapie au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Terapia cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat nu este recomandată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă alfa-cipaglucozidaza și miglustat sunt excretate în laptele matern uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat secreția de miglustat și excreția alfa-cipaglucozidazei în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date clinice cu privire la efectele alfa-cipaglucozidazei în monoterapie sau în asociere cu miglustat asupra fertilității.

La șobolanii masculi, nu s-a observat niciun efect asupra spermatogenezei în urma administrării de alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat sau de alfa-cipaglucozidază în monoterapie (vezi pct. 5.3).

La șobolanii femele, s-a observat o creștere a pierderii preimplantare în cazul administrării de alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat sau de alfa-cipaglucozidază în monoterapie (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Alfa-cipaglucozidaza are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece s-au raportat ca reacții adverse amețeală, hipotensiune arterială și somnolență. Trebuie să fiți precauți atunci când conduceți sau utilizați orice unelte sau utilaje după ce vi s-a administrat alfa-cipaglucozidază.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate care pot fi atribuite alfa-cipaglucozidazei au fost amețeală (2,6%), bufeuri (2,0 %) somnolență (2,0%), disconfort la nivelul toracelui (1,3%), tuse (1,3%), edem la locul perfuziei (1,3%) și durere (1,3%).

Reacțiile adverse grave raportate care pot fi atribuite numai alfa-cipaglucozidazei au fost edem faringian (0,7%), presincoapă (0,7%), febră (0,7%), frisoane (4,0%), dispnee (0,7%), și respirație suierătoare (wheezing) (0,7%).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse a fost transmisă de subiecții cărora li s-a administrat alfa-glucozidază în asociere cu miglustat din analiza privind siguranța combinată a celor 3 studii clinice. Durata medie totală a expunerii a fost de 28,0 luni.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe în Tabelul 1. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Sumarul reacțiilor adverse apărute la pacienți tratați cu alfa-cipaglucozidază

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvența	Reacție adversă (termenul preferat)
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Reacție anafilactică ^{*1}
	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală*, tremor, somnolență*, disgeuzie, parestezii
	Mai puțin frecvente	Tulburări de echilibru, senzație de arsură*, migrenă ⁴ , presincoapă*
Tulburări cardiace	Frecvente	Tahicardie ⁶
Tulburări vasculare	Frecvente	Înroșirea feței*, hipotensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Paloare
	Frecvente	Dispnee, tuse*

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvența	Reacție adversă (termenul preferat)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Astm bronșic, disconfort orofaringian*, edem faringian*, respirație șuierătoare (wheezing)*
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, greață, durere abdominală ⁷ , flatulență, distensie abdominală, vărsături
	Mai puțin frecvente	Dispepsie*, durere esofagiană*, spasm esofagian, disconfort oral*, durere orală, umflarea limbii*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Urticarie ³ , erupție cutanată ² , prurit, Hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Decolorarea pielii, edem cutanat*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare, mialgie, artralгии, slăbiciune musculară
	Mai puțin frecvente	Durere în flanc, oboseală musculară, rigiditate musculo-scheletică
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală, febră, frisoane, disconfort toracic*, umflarea la locul perfuziei*, durere*, umflare periferică
	Mai puțin frecvente	Astenie, durere facială, durere la locul perfuziei*, stare de rău*, durere toracică non-cardiacă, umflare a feței*
Investigații diagnostice	Frecvente	Tensiune arterială crescută ⁵
	Mai puțin frecvente	Fluctuația temperaturii corporale*, numărul de limfocite scăzut
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Abraziune cutanată*

* Raportat numai cu alfa-cipaglucozidază

‡ Vedeți mai jos „Reacții asociate perfuziei”.

¹ Anafilaxia, reacția anafilactică și reacția anafilactoidă sunt grupate în reacție anafilactică.

² Eruptia cutanată, erupția eritematoasă și erupția maculară sunt grupate în erupția cutanată.

³ Urticaria, erupția cutanată și urticaria mecanică sunt grupate în urticarie.

⁴ Migrena și migrena cu halou sunt grupate în migrenă.

⁵ Hipertensiunea arterială și creșterea tensiunii arteriale sunt grupate în creșterea tensiunii arteriale crescută.

⁶ Tahicardia și tahicardia sinusală sunt grupate în tahicardie.

⁷ Durerea abdominală, durerea abdominală superioară și durerea abdominală inferioară sunt grupate în durerea abdominală.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții asociate perfuziei (RAP)

În cadrul studiului de fază 3 au fost raportate următoarele RAP în timpul perfuziei cu alfa-cipaglucozidază sau în decurs de 2 ore după finalizarea acestei perfuzii: distensie abdominală, frisoane, pirexie, amețelă, disgeuzie, dispnee, prurit, erupție cutanată și înroșirea feței.

0,7% dintre pacienți au prezentat o reacție adversă gravă de anafilaxie (caracterizată prin prurit generalizat, dispnee și hipotensiune) în timpul studiului de fază 3 cărora li s-a administrat alfa-cipaglucozidază și miglustat. 1,3% dintre pacienții cărora li se administrează alfa-cipaglucozidază și miglustat au întrerupt tratamentul din cauza RAP (anafilaxie și frisoane). Majoritatea RAP au fost ușoare sau moderate ca gravitate și de natură temporară.

Imunogenitate

În studiul de fază 3, procentul de subiecți netratați anterior cu TSE tratați cu alfa-cipaglucozidază cu anticorpi anti-rhGAA specifici pozitivi și titruri detectabile a crescut de la 0% la vizita de intrare în studiu la 87,5% la ultima vizită de studiu; procentul de subiecți care au fost tratați anterior cu TSE cu anticorpi anti-rhGAA specifici pozitivi și titruri detectabile a rămas stabil pentru subiecții tratați cu alfa-cipaglucozidază (83,1% la vizita de intrare în studiu până la 74,1% la ultima vizită de studiu).

Majoritatea subiecților tratați cu TSE și netratați anterior cu TSE tratați cu alfa-cipaglucozidază au fost pozitivi post-tratament pentru anticorpi de neutralizare (Nabs). Incidența inhibării activității enzimatică Nabs a fost similară între subiecții tratați fie cu alfa-cipaglucozidază, fie cu alfa-alglucozidază.

Subiecții care au manifestat o RAP post-tratament au fost testați pentru anti-rhGAA Ige (imunoglobulină E) după apariția RAP; nu s-a produs o tendință clară în cazurile de RAP cu incidența anti-rhGAA Ige sau cu anticorpi anti-rhGAA totali.

În general, nu a existat nicio asociere vizibilă între imunogenitate și siguranță, farmacocinetică sau efecte farmacodinamice. Cu toate acestea, pacienții trebuie să fie monitorizați pentru semne și simptome de reacții sistemice complexe ale sistemului imunitar, vezi pct. 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiionistii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nicio doză de alfa-cipaglucozidază de peste 20 mg/kg de greutate corporală nu a fost studiată și nu s-au observat experiențe de supradozaj accidental pentru a primi informații cu privire la supradozaj. Pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse, vezi pct. 4.4 și 4.8.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, enzime. Codul ATC: A16AB23

Mecanism de acțiune

Boala Pompe este cauzată de o deficiență de alfa-glucozidază acidă (GAA) care descompune glicogenul în glucoză în lizozom. Alfa-cipaglucozidaza este concepută să înlocuiască enzima endogenă absentă sau afectată.

Alfa-cipaglucozidaza este stabilizată prin miglustat care minimizează pierderea activității enzimatică în sânge în timpul perfuzării acestei enzime specifice glicogenului hidrolitic îmbogățită cu bis-M6P N-glicani pentru legarea la receptorul 6-fosfat al manozei independent de cation cu înaltă afinitate (CI-MPR). După legare, aceasta este internalizată în lizozom unde suferă un proces de scindare proteolitică și de decupare a grupărilor N-glican care sunt necesare pentru a genera cea mai matură și mai activă formă a enzimei GAA. Alfa-cipaglucozidaza își exercită apoi activitatea enzimatică în scindarea glicogenului și reducerea glicogenului intramuscular și ameliorarea leziunilor tisulare.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu clinic de fază 3, internațional, multicentric, cu durată de 52 de săptămâni, randomizat, în regim dublu-orb, controlat activ a fost efectuat la subiecți adulți (≥ 18 ani) diagnosticați cu boala Pompe. Subiecții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra 20 mg/kg alfa-cipaglucozidază în asociere cu 195 mg de miglustat sau 260 mg de miglustat, în funcție de greutatea subiectului, sau 20 mg/kg alfa-cipaglucozidază în asociere cu placebo o dată la două săptămâni timp de 52 de săptămâni. Populația din studiul de eficacitate a inclus un total de 122 de subiecți din care 95 de subiecți au luat anterior TSE cu alfa-alglucozidază (tratați anterior cu TSE) și 27 de subiecți nu au luat niciodată TSE (netratați anterior cu TSE).

Datele demografice, testul de mers timp de 6 minute (6MWD) de la intrarea în studiu și procentul preconizat pentru capacitatea vitală forțată (CVF) în poziție așezată au fost, în general, similare în cele 2 brațe de tratament, vezi tabelul 2. Mai mult de două treimi (67%) dintre subiecții care au fost supuși TSE efectuau TSE de peste 5 ani înainte de intrarea în studiul de fază 3 (media de 7,4 ani).

Tabelul 2: Datele demografice ale subiectului și caracteristicile inițiale

Caracteristici inițiale	Alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat n = 85	Alfa-alglucozidază în asociere cu placebo n=37
Vârsta la consimțământul informat (ani), medie (AS)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Sex masculin, n %	36 (42,4)	19 (51,4)
Greutate (kg), medie (AS)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
Tratați anterior cu TSE, n, (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Vârsta la prima doză de TSE (ani), medie (AS)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), medie (AS)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
% CVF așezat, medie (AS)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: distanță de mers timp de 6 minute; TSE: terapie de substituție enzimatică; CVF: capacitate vitală forțată în așezat preconizată procentual; AS: abatere standard

Criteriile finale de evaluare cheie privind eficacitatea au inclus evaluarea 6MWD (criteriul final de evaluare primar) și procentul de CVF estimat. Criteriile finale de evaluare farmacodinamice importante au inclus creatinina serică (CK) și tetrazaharidele glucozei urinare (Hex-4).

Funcția motorie

Distanță de mers timp de 6 minute (6MWD) la 52 de săptămâni

Toți subiecții (tratați cu TSE și netratați anterior cu TSE) tratați cu terapia cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat au avut o îmbunătățire medie a distanței de mers pe jos față de valoarea de la intrarea în studiu de 20,0 metri comparativ cu cei tratați cu alfa-alglucozidază-placebo cu o medie de 8,3 metri, indicând un efect al tratamentului cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat de 11,7 metri (95% ÎI [-1,0, 24,4]; $p = 0,07$) (Tabelul 3).

Subiecții cărora li s-a administrat TSE tratați cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat ($n = 65$) au prezentat o ameliorare medie la distanța de mers față de vizita de intrare în studiu de 15,8 metri în comparație cu o medie de 0,9 metri pentru alfa-alglucozidază în asociere cu placebo ($n = 30$), care indică un efect al tratamentului cu alfa-cipaglucozidază-miglustat de 14,9 metri 95% ÎI [1,2, 28,6]).

Subiecții netratați anterior cu TSE, care au primit terapie cu alfa-ciplaglucozidază în asociere cu miglustat ($n = 20$) au prezentat o ameliorare medie a distanței de mers față de vizita de intrare în

studiu de 28,5 metri în comparație cu 52,7 metri pentru placebo corespunzător alfa-alglucozidazei în asociere cu placebo (n = 7), care indică un efect al tratamentului cu alfa- cipaglucozidază/miglustat de -24,2 metri (95% Î [-60,0; 11,7]).

Tabelul 3: Rezumatul 6MWD la toți subiecții la 52 de săptămâni

6MWD (metri)	Alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat	Alfa-alglucozidază în asociere cu placebo
Intrarea în studiu		
n	n = 85	n = 37
Abatere standard medie (AS)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Mediană	359,5	365,5
Modificare față de intrarea în studiu în Săptămâna 52		
n	n = 85	n = 37
Abatere standard medie (AS)	20,0 (3,5)	8,3 (5,3)
(95% Î)	(13,1, 26,9)	(-2,2, 18,8)
Modificare în Săptămâna 52		
Dif. de medii (ES)	11,7 (6,4)	
(95% Î)	(-1,0, 24,4)	
Valoare p bilaterală	p = 0,07*	

ÎÎ: interval de încredere; Dif.: diferență; AS: abatere standard; ES: eroare standard

Date raportate pe baza analizei modelului mixt pentru măsurători repetate (MMRM) cu momentul real de evaluări (Populația ITT-OBS), exclusiv valoarea inițială în populația ITT.

* Criteriul final de evaluare primar nu a atins superioritatea.

Funcție pulmonară

CVF preconizat ca procent în poziție așezată la 52 de săptămâni

Toți subiecții (tratați anterior cu TSE și netratați anterior cu TSE) tratați cu terapia cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat au indicat o schimbare medie a CVF față de intrarea în studiu de -1,4% în comparație cu subiecții tratați cu alfa-alglucozidază placebo de -3,7%, care indică un efect al tratamentului cu alfa-cipaglucozidază de 2,3% (95% Î [0,2; 4,4]) (Tabelul 4).

Subiecții expuși la TSE tratați cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat (n = 65) au indicat o schimbare medie a CVF față de intrarea în studiu de -0,2% în comparație cu subiecții tratați cu alfa-alglucozidază în asociere cu placebo corespunzător alglucozidazei (n = 30) de -3,8%, care indică un efect al tratamentului cu alfa-cipaglucozidază - miglustat de 3,6% (95% Î [1,3; 5,9]).

Subiecții netratați anterior cu TSE tratați cu terapia cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat (n = 20) au indicat o schimbare medie a CVF față de intrarea în studiu de -5,2% comparativ cu subiecții tratați cu alfa-alglucozidază - placebo (n = 7) de -2,4%, care indică rate similare de declin de -2,8% cu 95% Î (-7,8; 2,3).

Tabelul 4: Rezumatul procentului CVF estimat la toți subiecții la 52 de săptămâni

CVF-ul preconizat ca procent în poziție așezată	Alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat	Alfa-alglucozidază în asociere cu placebo
Intrarea în studiu		
n		
Abatere standard medie (AS)	n = 85 70,7 (19,6)	n = 37 69,7 (21,5)
Mediană	70,0	71,0
Modificare față de intrarea în studiu în Săptămâna 52		
n		
Abatere standard medie (AS)	n = 85 -1,4 (0,6)	n = 37 -3,7 (0,9)
(95% Î)	(-2,5, -0,3)	(-5,4, -2,0)
Modificare în Săptămâna 52		
Dif. de medii (ES)		2,3 (1,1)
(95% Î)		(0,2, 4,4)

Î: interval de încredere; Dif.: diferență; AS: abatere standard; ES: eroare standard

Date raportate pe baza analizei modelului mixt pentru măsurători repetate (MMRM) cu momentul real de evaluări (Populația ITT-OBS), exclusiv valoarea inițială în populația ITT.

Criterii finale de evaluare secundare

Efectele observate pentru criteriile finale de evaluare secundare, susținute de concluziile trase din 6MWD și procentajul CVF preconizat în poziție așezată.

Subiecții care au fost tratați cu 20 mg/kg alfa-cipaglucozidază în asociere cu stabilizatorul enzimatic miglustat o dată la două săptămâni au prezentat o reducere medie de -22,4% a CK comparativ cu o creștere medie de +15,6% la subiecții tratați cu alfa-glucozidază și cu placebo și o reducere medie de -31,5% în Hex-4 comparativ cu o creștere medie de +11,0% la subiecții care au fost tratați cu alfa-alglucozidază și placebo după 52 de săptămâni.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu alfa-cipaglucozidază la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul bolii de stocare a glicogenului de tip II (boala Pompe) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Nivelul de alfa-cipaglucozidaza a fost evaluat cu și fără miglustat la 11 subiecți cu care au fost tratați anterior cu TSE în ambulatoriu cu BPD, a atins concentrațiile maxime aproximativ la sfârșitul

duratei de 4 ore a perfuziei i.v. și a scăzut într-o manieră bifazică la 24 de ore de la începutul perfuziei.

Tabelul 5: Rezumat farmacocinetic la doza clinică

Parametru FC	Alfa-cipaglucozidază 20 mg/kg în asociere cu miglustat 260 mg	Alfa-cipaglucozidază 20 mg/kg
C_{max} (mcg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
$ASC_{0-\infty}$ (mcg*h/ml)	1812 (20,8)	1410 (15,9)

$ASC_{0-\infty}$ = aria de sub curbă de la 0 la infinit; C_{max} = concentrația plasmatică maximă observată

Distribuție

Nu se preconizează ca alfa-cipaglucozidaza să se lege la proteinele plasmaticice. Volumul mediu de distribuție a alfa-cipaglucozidazei a variat între 2,0 și 4,7 l. Timpul de înjumătățire plasmatică a distribuției a crescut cu 48% în urma utilizării atât a alfa-cipaglucozidazei și miglustat. În mod corespunzător, clearance-ul plasmatic a scăzut cu 27%.

În urma administrării unei doze unice de miglustat 260 mg în asociere cu alfa-cipaglucozidază 20 mg/kg la adulții cu boala Pompe aflați în repaus alimentar, într-un studiu de fază 1/2, ASC parțial pentru proteinele GAA totale $_{max-24h}$ (ora concentrației maxime la sfârșitul perfuziei la 24 de ore după începerea perfuziei) a crescut cu 44% aferent alfa-cipaglucozidazei 20 mg/kg în monoterapie.

Alfa-cipaglucozidaza nu traversează bariera sanguină.

Eliminare

Alfa-cipaglucozidaza este eliminată în principal în ficat prin hidroliză proteolitică. Timpul mediu de înjumătățire mediu pentru eliminarea alfa-cipaglucozidazei a variat între 1,6 și 2,6 ore.

Grupe speciale de pacienți

Sex, vârstnici și rasă/etnie

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale grupate, a sexului, a vârstei (vârsta cuprinsă între 18 și 74 de ani), rasa/etnia nu au avut un efect semnificativ clinic asupra expunerii la alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat. Din numărul total de pacienți tratați cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat în studiile clinice pentru BPDT, 17 (11%) au avut vârste cuprinse între 65 și 74 de ani și niciunul nu a avut vârsta mai mare de 75 de ani.

Insuficiența hepatică

Farmacocinetica tratamentului cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiența renală

Nu s-au efectuat studii ale tratamentului cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat la subiecții cu funcție renală afectată. Nu se preconizează că eliminarea alfa-cipaglucozidazei să fie afectată de insuficiența renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice pentru alfa-cipaglucozidază nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după o singură doză și doză repetată.

Toxicologie de reproducere și dezvoltare

Într-un studiu de segment I la șobolani masculi, nu a existat niciun efect al terapiei cu alfa-cipaglucozidază în asociere cu miglustat sau al alfa-cipaglucozidazei în monoterapie asupra spermatogenezei.

Într-un studiu de fertilitate și dezvoltare embrionară timpurie la șobolani, s-a observat o pierdere preimplantare în cadrul componentei studiului care evaluează fertilitatea la femele șobolan atât în grupul de tratament cu miglustat în monoterapie, cât și în grupul de tratament cu asociere, considerată a fi atribuită miglustat. În cazul tratamentului cu asociere, marjele calculate la doza maximă recomandată la om (DMRO) de alfa-cipaglucozidază și miglustat au fost de 27 de ori, respectiv, de 4 ori pe baza expunerii ASC plasmatică.

Într-un studiu de dezvoltare embrio-fetală de segment II nu s-au observat efecte adverse care să fie atribuite direct alfa-cipaglucozidazei sau miglustat la femelele de șobolan gestante sau puii acestora.

Într-un studiu de dezvoltare embrio-fetală la iepuri, au fost evidente efectele maternale, inclusiv consumul redus de mâncare și luarea în greutate, pentru grupul care a primit asocierea de medicamente și cel cu miglustat în monoterapie. Asocierea dintre alfa-cipaglucozidază și miglustat (dar nu alfa-cipaglucozidază fără miglustat) a avut drept rezultat creșterea malformațiilor cardiovasculare (trunchiul pulmonar atretic, defect septal ventricular și arcul aortic dilatat) la iepuri la o expunere de 16 ori și 3 ori DMRO de alfa-cipaglucozidază și, respectiv, miglustat, pe baza unei doze unice, sau de 112 ori și, respectiv, 21 de ori, pe baza unei doze cumulate. Cu toate acestea, nu se poate exclude faptul că este posibil ca efectele adverse embrio-fetale observate la iepuri să se fi produs ca urmare a unei singure expuneri la combinația de medicamente. Nu s-a putut stabili un nivel la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) pentru grupul care a primit medicamentele în asociere, având în vedere că s-a testat numai o singură doză de medicamente în asociere.

Într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatală de segment III la șobolani, nu s-au observat efecte adverse maternale sau de dezvoltare post-natală care să fie atribuite direct alfa-cipaglucozidazei sau miglustat. Evaluarea laptelui la șobolani din grupul de tratament cu asociere a indicat secreția miglustat și excreția alfa-cipaglucozidazei în laptele de șobolan. La 2,5 ore după administrare, raportul dintre expunerea la alfa-cipaglucozidază în laptele de șobolan și plasmă a fost de 0,038.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat sodic dihidrat (E331)
Acid citric monohidrat (E330)
Manitol (E421)
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Ambalaj nedeschis

3 ani

Medicament reconstituit

După reconstituire, stabilitatea chimică, fizică și microbiologică în timpul utilizării a fost demonstrată la 2°C până la 8°C timp de 24 de ore.

Din punct de vedere microbiologic, produsul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este diluat imediat, depozitarea în timpul utilizării (timpul și condițiile înainte de diluare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C până la 8°C).

Medicament diluat

După reconstituire și diluare, stabilitatea chimică, fizică și microbiologică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru valori cuprinse între 0,5 mg/ml și 4 mg/ml timp de 24 de ore la 2°C până la 8°C, urmată de 6 ore la temperatura camerei (până la 25°C) pentru perfuzie.

Utilizarea tehnicilor aseptice

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C până la 8°C, urmate de 6 ore la temperatura camerei (până la 25 °C) pentru perfuzie.

A nu se congela flaconul reconstituit sau soluția de alfa-cipaglucozidază diluată în punga pentru perfuzie.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

105 mg de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă într-un flacon transparent din sticlă borosilică neutră de tip I de 20 ml de , sigilat cu dop din cauciuc clorobutilic de 20 mm și sigiliu din aluminiu, cu buton din plastic gri închis.

Ambalaje care conțin 1, 10 și 25 de flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea înainte de perfuzie

Utilizați tehnica aseptică.

Fiecare flacon de Pombiliti este numai pentru o singură utilizare.

Calcularea dozei

Determinați numărul de flacoane de Pombiliti care se vor reconstitui în funcție de greutatea corporală a pacientului.

1. Greutatea corporală a pacientului (kg) x doză (mg/kg) = Doza pacientului (mg)
2. Doza pacientului (în mg) împărțită la 105 (mg per flacon) = Numărul de flacoane care se vor reconstitui
 - Dacă numărul de flacoane include o fracțiune, rotunjiți până la următorul număr întreg.

Exemplu: unui pacient de 65 kg i se administrează o doză de 20 mg/kg

- Doza pacientului (mg): $65 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/kg} = \text{doză totală de } 1.300 \text{ mg}$
- Număr de flacoane de reconstituit: $1.300 \text{ împărțit cu } 105 \text{ mg per flacon} = 12,38 \text{ flacoane și rotunjite la } 13 \text{ flacoane.}$
- Extrageți 7,0 ml din fiecare dintre primele 12 flacoane;
 $0,38 \text{ flacoane} \times 7,0 \text{ ml} = 2,66 \text{ ml rotunjit la } 2,7 \text{ ml din valoarea celui de-al } 13\text{-a flacon.}$

Elemente necesare pentru reconstituire și diluare

- Pombiliti 105 mg flacoane
 - Apă pentru preparate injectabile la temperatura camerei cuprinsă între 20 °C până la 25 °C
 - Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă la temperatura camerei cuprinsă între 20 °C până la 25 °C
- Notă: Alegeți o dimensiune a pungii pe baza greutatei corporale a pacientului.
- Un ac cu **diametrul de 18 sau mai mic**

Activități înainte de reconstituire

- Flacoanele de Pombiliti trebuie scoase din frigider (între 2° și 8°C) și lăsate să ajungă la temperatura camerei (adică aproximativ 30 de minute între 20°C și 25°C).
- Nu utilizați dacă pulberea liofilizată este decolorată sau dacă închiderea este deteriorată sau dacă butonul capacului este scos.

Reconstituirea pulberii liofilizate

1. Reconstituiți fiecare flacon adăugând încet 7,2 ml apă sterilă pentru preparate injectabile în interiorul flaconului mai degrabă decât direct pe pulberea liofilizată. Evitați impactul puternic al apei sterile pentru preparate injectabile asupra pulberii liofilizate și evitați formarea de spumă.
2. Înclinați și rulați fiecare flacon pentru a dizolva pulberea. Nu răsturnați, nu rotiți sau nu agitați. Reconstituirea pulberii liofilizate durează de obicei 2 minute.
3. Efectuați o inspecție a flacoanelor reconstituite pentru a depista particulele și decolorarea. Volumul reconstituit apare ca fiind o soluție limpede până la opalescentă, încoloră până la gălbuie, fără particule străine și fără a conține particule sub formă albă și transparentă. Dacă la o inspecție imediată se observă corpuri străine sau dacă soluția este decolorată, nu utilizați.
4. Repetați pașii de mai sus pentru numărul de flacoane necesare pentru diluare.

Diluarea și pregătirea pungii de perfuzie

1. Selectați o pungă intravenoasă (i.v.) cu volum suficient pentru a obține un interval al concentrației țintă finale de 0,5 mg/ml până la 4 mg/ml pentru soluția diluată de alfa-cipaglucozidază pentru perfuzia i.v.
2. Eliminați volumul de aer din punga de perfuzie. Extrageți un volum egal de soluție clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru injecții care va fi înlocuit cu volumul total (ml) de alfa-cipaglucozidază.
3. Volumul reconstituit permite o extragere precisă de 7,0 ml (egal cu 105 mg) din fiecare flacon. Folosind o seringă cu diametrul acului nu mai mare de 18, extrageți încet soluția reconstituită din flacoane, inclusiv mai puțin de 7,0 ml pentru flacon parțial golit, până la obținerea dozei pacientului. Evitați formarea de spumă în seringă. Eliminați orice soluție reconstituită rămasă în ultimul flacon.
4. Injectați încet soluția reconstituită de alfa-cipaglucozidază direct în soluția de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru punga de injectare. Nu adăugați direct în volumul de aer care poate rămâne în punga de perfuzie.

5. Răsturnați sau masați ușor punga pentru a amesteca soluția diluată. Nu agitați și nu agitați excesiv punga pentru perfuzie. Nu utilizați un tub pneumatic pentru a transporta punga de perfuzie.
6. Repetați pașii pentru a prepara și celelalte pungi pentru perfuzie rămase pentru obține volumul total (ml) de alfa-cipaglucozidază reconstituită, corespunzător dozei pacientului.

Soluția pentru perfuzie trebuie administrată cât mai aproape de momentul diluării la temperatura camerei, vezi pct. 4.2.

Pregătirea pentru administrare

Dacă nu este posibilă inițierea perfuziei după diluare, soluția diluată este stabilă timp de până la 24 de ore refrigerată la 2°C până la 8°C. Nu este recomandată păstrarea la temperatura camerei, consultați condițiile de depozitare pentru stabilitatea la utilizare. A nu se congela sau agita.

Soluția de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru punga de injecții care conține alfa-cipaglucozidaza diluată se administrează folosind o pompă de perfuzie.

Înainte de perfuzie, inspectați punga de perfuzie pentru a depista existența spumei și, în cazul în care spuma este prezentă, lăsați spuma să se disipeze. Evitați agitarea și manipularea perfuziei pentru a preveni formarea spumei.

Un set de administrare intravenoasă trebuie utilizat împreună cu un filtru de 0,2-microni cu legare proteică scăzută. În cazul blocajelor liniei i.v. în timpul perfuziei, schimbați filtrul.

Nu trebuie perfuzate alte medicamente în aceeași linie i.v. cu soluția de alfa-cipaglucozidază diluată.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 martie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGICE ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGICE ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Materiale educaționale pentru perfuzia la domiciliu

DAPP trebuie să fie de acord cu conținutul și formatul materialelor educaționale pentru utilizarea perfuziei cu Pombiliti la domiciliu, inclusiv mediile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului, cu Autoritatea Națională Competentă.

Materialele educaționale pentru utilizarea perfuziei cu Pombiliti la domiciliu au scopul de a oferi îndrumări privind gestionarea riscului de reacții asociate perfuziei, inclusiv reacții de hipersensibilitate de tip alergic la domiciliu.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care este pus pe piață Pombiliti, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/părinții/aparținătorii despre care se preconizează că vor prescrie, elibera și/sau utiliza Pombiliti au acces la/vor primi următoarele materiale educaționale:

- Ghid privind perfuzia la domiciliu pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Ghidul pacientului/aparținătorului, inclusiv jurnalul privind perfuzia

Ghidul privind perfuzia la domiciliu trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Detalii privind prepararea și administrarea Pombiliti, inclusiv toate etapele preparării, reconstituirii, diluării și administrării;
- Îndrumări privind evaluarea medicală a pacientului înainte de administrarea perfuziei la domiciliu;
- Informații privind semnele și simptomele asociate cu RAM și acțiunile recomandate pentru gestionarea reacțiilor adverse la medicament (RAM) atunci când apar simptome.

Ghidul pacientului/aparținătorului trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Informații privind semnele și simptomele asociate cu RAM și acțiunile recomandate pentru gestionarea RAM atunci când apar simptome.
- Un jurnal de perfuzie care poate fi folosit pentru înregistrarea perfuziilor și documentarea oricăror RAP asociate produsului, inclusiv reacții de hipersensibilitate de tip alergic, înainte, în timpul sau după perfuzie.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pombiliti 105 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
alfa-cipaglucozidază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține alfa-cipaglucozidază 105 mg.
După reconstituire, soluția conține alfa-cipaglucozidază 15 mg per ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Citrat sodic dihidrat (E331)
Acid citric monohidrat (E330)
Manitol (E421)
Polisorbat 80 (E433)
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon
10 flacoane
25 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Exclusiv de unică folosință

Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIE: Utilizați numai Pombiliti cu miglustat 65 mg capsule.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ)

EU/1/22/1714/001 1 flacon
EU/1/22/1714/002 10 flacoane
EU/1/22/1714/003 25 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE INTERMEDIARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pombiliti 105 mg
Pulbere pentru concentrat
alfa-cipaglucozidază

2. MOD DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Exclusiv pentru o singură utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

ATENȚIE: Utilizați numai Pombiliti cu miglustat 65 mg capsule.

A se păstra la frigider. A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Pombiliti 105 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă alfa-cipaglucozidază

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pombiliti și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Pombiliti
3. Cum se administrează Pombiliti
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pombiliti
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pombiliti și pentru ce se utilizează

Ce este Pombiliti

Pombiliti este un tip de „terapie de substituție enzimatică” (TSE) utilizat în tratamentul adulților cu boală Pompe cu debut tardiv. Conține substanța activă „alfa-cipaglucozidază”.

Pentru ce se utilizează

Pombiliti este utilizat întotdeauna împreună cu un alt medicament numit miglustat 65 mg capsule. Este foarte important să citiți și prospectul miglustat 65 mg capsule.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre medicamentele pe care le luați, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cum funcționează Pombiliti

Persoanele cu boala Pompe au valori scăzute ale enzimei alfa-glucozidază acidă (GAA). Această enzimă ajută la controlul valorilor glicogenului (un tip de carbohidrat) în organism.

În boala Pompe, valorile mari ale glicogenului se acumulează în mușchii corpului. Aceasta împiedică mușchii, cum sunt mușchii care vă ajută să mergeți, mușchii de sub plămâni care vă ajută să respirați și mușchiul inimii să funcționeze corespunzător.

Pombiliti pătrunde în celulele musculare afectate de boala Pompe. Când se află în celule, medicamentul acționează ca GAA pentru a ajuta la descompunerea glicogenului și controlează valorile acestuia.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Pombiliti

Nu trebuie să vi se administreze Pombiliti

- Dacă ați avut vreodată reacții de hipersensibilitate la:
 - alfa-cipaglucozidază
 - miglustat
 - oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă în trecut ați fost nevoit să opriți o perfuzie și nu ați putut să o reluați din cauza reacțiilor de hipersensibilitate.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Pombiliti, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Adresați-vă imediat medicului sau asistentei dacă vi se aplică acestea, dacă credeți că este posibil să vi se aplice sau dacă ați avut vreodată orice astfel de reacții cu o altă terapie de substituție enzimatică (TSE):

- reacții alergice, inclusiv anafilaxia (o reacție alergică severă) – vezi pct. 4 sub „Reacții adverse posibile” mai jos pentru simptomele reacțiilor care pun viața în pericol.
- reacție asociată perfuziei în timp ce vi se administrează medicamentul sau la câteva ore după aceea - vezi pct. 4 sub „Reacții adverse posibile” mai jos, pentru simptomele reacțiilor care pun viața în pericol.

Informați-vă medicul dacă ați avut în trecut boli de inimă sau de plămâni. Aceste boli se pot agrava în timpul sau imediat după perfuzia cu Pombiliti. Spuneți imediat medicului sau asistentei dacă prezentați dificultăți de respirație, tuse, bătăi rapide sau neregulate ale inimii sau orice alte efecte ale acestor boli.

De asemenea, spuneți-i medicului dacă prezentați umflare la nivelul picioarelor sau umflare extinsă pe corp, erupție severă pe piele sau urină spumoasă atunci când mergeți la toaletă. Medicul dumneavoastră va decide dacă perfuzia cu Pombiliti trebuie să fie oprită, iar medicul vă va oferi tratamentul medical adecvat. De asemenea, medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra în continuare Pombiliti.

Medicamente anterioare tratamentului

Medicul dvs. vă poate administra alte medicamente înainte de a lua Pombiliti. Aceste medicamente includ:

- antihistaminice și corticosteroizi pentru a preveni sau ajuta la reducerea reacțiilor asociate perfuziei.
- antipiretice pentru reducerea febrei.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat pacienților cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru se întâmplă, deoarece, la acest grup de vârstă, efectele Pombiliti în asociere cu miglustat nu sunt cunoscute.

Pombiliti împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei dacă utilizați, ați utilizat recent sau veți utiliza orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală, inclusiv medicamente din plante.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu există experiență în utilizarea Pombiliti în asociere cu miglustat în timpul sarcinii.

- Nu trebuie să vi se administreze Pombiliti și/sau să luați miglustat 65 mg capsule dacă sunteți gravidă. Nu uitați să-i spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă, credeți că

ați putea fi gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă. Pot exista riscuri pentru fătul nenăscut.

- Nu trebuie administrat Pombiliti în combinație cu miglustat femeilor care alăptează. Trebuie luată o decizie fie pentru oprirea tratamentului, fie pentru oprirea alăptării.

Contracepția și fertilitatea

Pacienții de sex feminin cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode fiabile de control al nașterii în timpul și în perioada de 4 săptămâni de la oprirea administrării ambelor medicamente.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți amețit(ă), somnolent(ă) sau să aveți tensiune arterială scăzută (hipotensivă) după ce ați luat Pombiliti sau medicamente înainte de tratament. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu utilizați utilaje sau mașini.

Pombiliti conține sodiu

Acest medicament conține 10,5 mg sodiu (componenta principală a sării de bucatărie/masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,52% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum se administrează Pombiliti

Pombiliti vă este administrat de către un medic sau o asistentă medicală. Se administrează prin perfuzie în venă. Aceasta se numește perfuzie intravenoasă.

Spuneți-i medicului dvs. dacă doriți să fiți tratat(ă) la domiciliu. Medicul dvs. va decide în urma evaluării dacă vi se poate administra în siguranță perfuzia cu Pombiliti la domiciliu. Dacă manifestați orice reacții adverse în timpul unei perfuzii cu Pombiliti, membrul echipei dvs. de perfuzie la domiciliu poate opri perfuzia și iniția tratamentul medical corespunzător.

Pombiliti trebuie utilizat împreună cu miglustat. Puteți utiliza numai capsule de miglustat 65 mg cu alfa-cipaglucozidază. **NU** utilizați miglustat 100 mg capsule (alt medicament). Urmați instrucțiunile medicului dvs. și citiți prospectul medicamentului miglustat 65 mg capsule pentru doza recomandată.

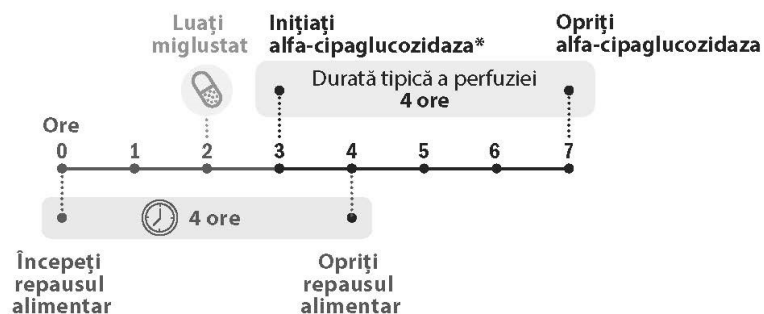
Ce cantitate de Pombiliti se administrează

Cantitatea de medicament care vi se va administra depinde de greutatea dvs. Doza inițială recomandată este de 20 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală.

Când și pentru cât timp se administrează Pombiliti

- Veți fi tratat(ă) cu Pombiliti o dată la două săptămâni. Miglustat 65 mg capsule se administrează în aceeași zi cu Pombiliti. Consultați prospectul din ambalajul miglustatului 65 mg capsule pentru informații privind modul de administrare a miglustat.
- Perfuzia cu alfa-cipaglucozidază trebuie să înceapă la 1 oră după administrarea de miglustat 65 mg capsule.
 - În caz de întârziere, inițierea perfuziei nu trebuie să depășească 3 ore de la administrarea miglustat.
- Perfuzia cu alfa-cipaglucozidază durează aproximativ 4 ore.

Figura 1. Interval de timp pentru dozare



* Perfuzia cu alfa-cipaglucozidază trebuie să înceapă la 1 oră după administrarea capsulelor de miglustat. În cazul întârzierii perfuziei, inițierea perfuziei nu trebuie să depășească 3 ore de la administrarea miglustat.

Trecerea de la o altă terapie de substituție enzimatică (TSE)

Dacă sunteți tratat în prezent cu o altă TSE:

- Medicul dvs. vă va spune când să opriți cealaltă TSE înainte de a iniția Pombiliti.
- Spuneți medicului dvs. când ați finalizat ultima doză.

Dacă vi se administrează mai mult Pombiliti decât trebuie

Dacă aveți dificultăți de respirație, vă simțiți umflat sau balonat sau inima dvs. are ritm rapid, este posibil să fi luat prea mult Pombiliti; spuneți imediat medicului dumneavoastră. Viteza excesivă de perfuzie cu Pombiliti poate avea ca rezultat simptome legate de prea mult lichid din organism, cum ar fi fîcșurtarea respirației, bătăi rapide ale inimii sau umflarea răspîndită a corpului.

Dacă uitați să luați doza de Pombiliti

Dacă ați omis perfuzia, vă rugăm să vă contactați medicul sau asistenta cât mai curînd posibil pentru a reprograma tratamentul cu Pombiliti în asociere cu miglustat la 24 de ore după administrarea miglustat.

Dacă încetați să luați Pombiliti

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă doriți să încetați tratamentul cu Pombiliti. Simptomele bolii dumneavoastră se pot agrava dacă opriți tratamentul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pombiliti este utilizat împreună cu miglustat, iar reacțiile adverse pot apărea în cazul oricăruia dintre aceste medicamente. Reacțiile adverse au fost observate în principal în timp ce pacienții au fost perfuzați cu Pombiliti (efecte asociate perfuziei) sau la scurt timp după aceea. Trebuie să-i spuneți imediat medicului dvs. dacă manifestați reacții asociate perfuziei sau o reacție alergică. O parte dintre aceste reacții se pot agrava și pot pune viața în pericol. Medicul dumneavoastră vă poate administra medicamente înainte de perfuzie pentru a preveni aceste reacții.

Reacții asociate perfuziei

Majoritatea reacțiilor asociate perfuziei sunt ușoare sau moderate. Simptome ale reacțiilor asociate perfuziei pot include dificultăți de respirație, balonare, febră, frisoane, amețeli, înroșire a pielii, mâncărimi ale pielii și erupțietrecătoare pe piele.

Reacții alergice

Reacțiile alergice pot include simptome, cum ar fi erupții cutanate în orice loc pe corp, ochi umflați, dificultăți prelungite de respirație, tuse, umflarea buzelor, a limbii sau a gâtului, mâncărimi ale pielii și urticarie.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Reacție alergică severă, care pune viața în pericol (reacție anafilactică)
- Amețeală
- Tremor
- Somnolență
- Tulburări de gust
- Senzație de amorțeală, furnicături și înțepături (parestezii)
- Bătăi rapide ale inimii
- Înroșire a pielii
- Tensiune arterială scăzută
- Dificultăți de respirație
- Tuse
- Diaree
- Senzație de rău (greață)
- Durere la nivelul stomacului
- Eliminarea gazelor
- Balonare
- Vărsături
- Urticarie
- Mâncărime la nivelul pielii
- Erupție trecătoare pe piele
- Transpirație excesivă
- Constrații musculare dureroase
- Durere musculară
- Slăbiciune musculară
- Durere articulară
- Oboseală
- Febră
- Frisoane
- Disconfort la nivelul pieptului
- Umflare în zona corpului unde a fost introdus acul
- Durere
- Umflare a mâinilor, labelor picioarelor, gleznelor și picioarelor
- Creșterea tensiunii arteriale

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- Reacție alergică
- Imposibilitatea menținerii echilibrului
- Senzație de arsură
- Migrenă
- Senzație de leșin
- Paloare neobișnuită a pielii
- Astm
- Respirație șuierătoare (wheezing)
- Disconfort la nivelul gurii și al gâtului
- Umflarea gâtului
- Indigestie
- Dureri sau contracții dureroase la nivelul esofagului
- Dureri sau disconfort la nivelul gurii
- Umflarea limbii
- Modificări de culoare a pielii
- Umflarea pielii
- Durere în zona dintre șold și coastă
- Oboseală musculară
- Rigiditate musculară
- Stare de slăbiciune
- Durere la nivelul obrazului, al gingiilor, al buzelor, al bărbiei
- Durere în zona corpului unde a fost introdus acul
- Stare generală de rău
- Durere în piept
- Umflarea feței
- Modificări ale temperaturii corpului
- Zgârieturi sau leziuni ale pielii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pombiliti

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta este responsabil(ă) pentru depozitarea corectă a acestui medicament și eliminarea corectă a oricăror flacoane nefolosite. Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după literele EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoanele nedeschise: A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După diluare, se recomandă utilizarea imediată. Totuși, păstrarea pungii pentru perfuzie intravenoasă cu Pombiliti a fost demonstrată timp de 6 ore la 20°C - 25°C și 24 de ore la 2°C - 8°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pombiliti

Substanța activă este alfa-cipaglucozidază. Un flacon conține 105 mg alfa-cipaglucozidază. După reconstituire, soluția din flacon conține 15 mg alfa-cipaglucozidază per ml. Concentrația finală recomandată de alfa-cipaglucozidază diluată în punga pentru perfuzie intravenoasă variază între 0,5 mg/ml și 4 mg/ml.

Celelalte componente sunt:

- Citrat sodic dihidrat (E331)
- Acid citric monohidrat (E330)
- Manitol (E421)
- Polisorbat 80 (E433)

Cum arată Pombiliti și conținutul ambalajului

Pombiliti este pulbere albă până la ușor gălbuie. După reconstituire apare ca fiind o soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la gălbuie, fără particule străine și fără a conține particule sub formă de particule albe până la transparente. Soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar într-o pungă intravenoasă pentru perfuzie.

Pombiliti este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Ambalajul de 1 flacon, 10 flacoane sau 25 flacoane

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Luxembourg/Luxemburg

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
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

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

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

e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare – reconstituire, diluție și administrare

Pombiliti trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile, apoi diluat cu clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) soluție pentru preparate injectabile și apoi administrat prin perfuzie intravenoasă. Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește asepsia.

Deoarece acest medicament este o proteină, poate avea loc formarea particulelor în soluția reconstituită și pungile de perfuzie diluate finale. Prin urmare, trebuie utilizat un filtru în linie de 0,2-microni cu legare proteică scăzută, pentru administrare. S-a demonstrat că utilizarea unui filtru de 0,2 microni în linie îndepărtează particulele vizibile și nu duce la o pierdere aparentă a proteinelor sau a activității.

Determinați numărul de flacoane de reconstituit pe baza schemei de dozare a fiecărui pacient (mg/kg) și scoateți din frigider flacoanele necesare pentru a le lăsa să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 30 de minute). Fiecare flacon de Pombiliti este numai pentru o singură utilizare.

Utilizați tehnica aseptica.

Reconstituire

Reconstituiți fiecare 105 mg per flacon de Pombiliti, cu 7,2 ml apă pentru preparate injectabile, folosind o seringă cu diametrul unui ac nu mai mare de 18. Adăugați apa pentru preparate injectabile prin picurare lentă pe partea laterală a flaconului și nu direct pe pulbere. Înclinați și rulați fiecare flacon ușor. Nu răsturnați, nu învârtiți sau nu agitați flaconul parțial golit. Volumul de extracție apare ca fiind o soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la gălbuie, fără particule străine și fără a conține particule sub formă de particule albe și transparente. Efectuați o inspecție imediată a flacoanelor reconstituite pentru depistarea particulelor și a decolorării. A nu se utiliza dacă se observă alte particule străine, în afara celor descrise mai sus, sau dacă soluția reconstituită este decolorată. pH-ul soluției reconstituite este de aproximativ 6,0.

După reconstituire, se recomandă diluarea promptă a flacoane (a se vedea mai jos).

Diluare

Atunci când este reconstituită ca mai sus, soluția reconstituită din flacon conține 15 mg de alfa-cipaglucozidază per ml. Volumul reconstituit permite o retragere precisă de 7,0 ml (egal cu 105 mg) din fiecare flacon. Acesta trebuie apoi diluat după cum urmează: Extrageți încet soluția reconstituită din fiecare flacon, inclusiv mai puțin de 7,0 ml pentru flaconul parțial golit până când volumul pentru doza pacientului este obținut folosind o seringă cu diametrul acului nu mai mare de 18. Concentrația finală recomandată de alfa-cipaglucozidază diluată în pungile de perfuzie variază între 0,5 mg/ml și 4 mg/ml. Eliminați volumul de aer din punga de perfuzie. De asemenea, extrageți un volum egal de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru injecții, care va fi înlocuit cu Pombiliti reconstituit. Injectați încet Pombiliti reconstituit în soluția de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru injecții. Răsturnați ușor sau masați punga de perfuzie pentru amestecarea soluției diluate. Nu agitați sau nu agitați excesiv punga de perfuzie.

Varianța finală a soluției de perfuzare trebuie administrată cât mai aproape de momentul de preparare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Administrare

Perfuzia cu Pombiliti trebuie să înceapă la 1 oră după administrarea de miglustat capsule. În cazul întârzierii perfuziei, inițierea perfuziei nu trebuie să depășească 3 ore de la administrarea miglustat. Schema de dozare cu Pombiliti este de 20 mg/kg greutate corporală, administrată o dată pe săptămână, sub formă de perfuzie intravenoasă.

Perfuziile trebuie administrat treptat. Se recomandă ca perfuzia să înceapă la o rată inițială de 1 mg/kg/oră și va fi crescută treptat cu 2 mg/kg/oră aproximativ la fiecare 30 de minute dacă nu există semne de RAP (reacții asociate perfuziei) până la atingerea unei viteze maxime de 7 mg/kg/oră.