

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Pombiliti 105 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 105 mg cipaglukozidázy alfa.

Po rekonštitúcii každej injekčnej liekovky (pozri časť 6.6) koncentrovaný roztok obsahuje 15 mg cipaglukozidázy alfa* na ml.

*Ludská kyslá α -glukozidáza s bis-fosforylovanými N-glykánmi (bis-M6P) sa vytvára v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 10,5 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát)

Biely až mierne žltkastý lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pombiliti (cipaglukozidáza alfa) je dlhodobá enzýmová substitučná liečba používaná v kombinácii s miglustatom ako enzýmovým stabilizátorom na liečbu dospelých s neskorou formou Pompeho choroby (deficiencia kyslej α -glukozidázy [GAA]).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

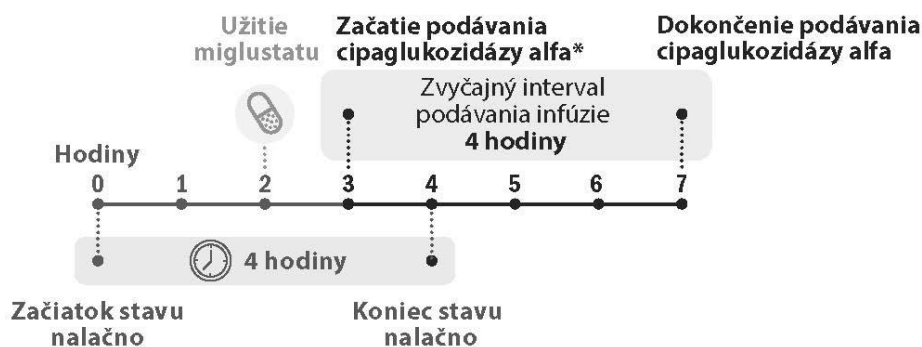
Na liečbu má dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s Pompeho chorobou alebo inými dedičnými metabolickými alebo neuromuskulárnymi ochoreniami.

Cipaglukozidáza alfa sa musí používať v kombinácii s 65 mg tvrdými kapsulami miglustatu. Z tohto dôvodu je potrebné pred použitím cipaglukozidázy alfa zistiť v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) k 65 mg tvrdým kapsulám miglustatu potrebný počet kapsúl (na základe telesnej hmotnosti), čas podania dávky a požadovaný stav nalačno.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka cipaglukozidázy alfa je 20 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná každý druhý týždeň. Podávanie infúzie cipaglukozidáza alfa sa má začať 1 hodinu po užití kapsúl miglustatu. V prípade oneskorenia infúzie sa má infúzne podávanie začať do 3 hodín od užitia miglustatu.

Graf č. 1. Časová os užitia dávky



* Podávanie infúzie cipaglukozidáza alfa sa má začať 1 hodinu po užití kapsúl miglustatu. V prípade oneskorenia infúzie sa má infúzne podávanie začať do 3 hodín od užitia miglustatu.

Odpoveď pacienta na liečbu sa má pravidelne hodnotiť na základe komplexného hodnotenia všetkých klinických prejavov ochorenia. V prípade nedostatočnej odpovede alebo netolerovateľných bezpečnostných rizík sa má zvážiť prerušenie liečby cipaglukozidázou alfa v kombinácii s miglustatom, pozri časť 4.4. Obidva lieky sa musia užívať alebo prestať užívať súčasne.

Prechod z inej enzýmovej substitučnej liečby (ERT, enzyme replacement therapy)

Ak pacient prechádza z inej ERT na cipaglukozidázu alfa v kombinácii s liečbou miglustatom, daný pacient môže začať liečbu kombináciou cipaglukozidázy alfa a miglustatu v najbližšom plánovanom čase užitia dávky (t. j. približne 2 týždne po poslednom podaní ERT).

Pacientov, ktorí prešli z inej ERT na cipaglukozidázu alfa v kombinácii s liečbou miglustatom, treba poučiť, že majú pokračovať v akejkoľvek premedikácii používanej pri predchádzajúcej liečbe ERT, aby sa minimalizovali reakcie súvisiace s infúziou (infusion-associated reactions, IAR). V závislosti od znášanlivosti sa daná premedikácia môže upraviť, pozri časť 4.4.

Vynechaná dávka

Ak infúzne podanie cipaglukozidázy alfa nie je možné začať do 3 hodín od perorálneho užitia miglustatu, preplánujte liečbu cipaglukozidázou alfa a miglustatom tak, aby začala najmenej po 24 hodinách od užitia miglustatu. Ak dôjde k vynechaniu dávky cipaglukozidázy alfa aj miglustatu, liečba sa má vykonať čo najskôr.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s používaním cipaglukozidázy alfa v kombinácii s liečbou miglustatom u pacientov starších ako 65 rokov. U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky, pozri časť 5.2.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Bezpečnosť a účinnosť cipaglukozidázy alfa v kombinácii s liečbou miglustatom sa nehodnotili u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene. Pri podávaní každý druhý týždeň sa nepredpokladá, že by zvýšená expozícia miglustatu v plazme v dôsledku stredne závažnej alebo závažnej poruchy funkcie obličiek alebo pečene výrazne ovplyvnila expozície cipaglukozidázy alfa, a nepredpokladá sa, že by klinicky významným spôsobom ovplyvnila účinnosť a bezpečnosť cipaglukozidázy alfa. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť cipaglukozidázy alfa u pacientov s poruchou funkcie pečene neboli hodnotené a u týchto pacientov nemožno odporučiť žiadnu špecifickú schému dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť cipaglukozidázy alfa v kombinácii s liečbou miglustatom u pediatrických pacientov mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Cipaglukozidáza alfa sa má podávať intravenóznou infúziou.

Infúzne podávanie 20 mg/kg dávky zvyčajne trvá 4 hodiny, ak je tolerované. Infúzia sa má podávať postupne. Odporúča sa rýchlosť počiatočného infúzneho podávania cipaglukozidázy alfa 1 mg/kg/hod. Táto rýchlosť podávania infúzie sa môže postupne zvyšovať o 2 mg/kg/hod. približne každých 30 minút, ak sa nevyskytujú žiadne prejavy IAR, až po dosiahnutie maximálnej rýchlosti podávania infúzie 7 mg/kg/hod. Rýchlosť podávania infúzie sa má prispôsobiť pacientovým predchádzajúcim skúsenostiam s infúznym podávaním. V prípade výskytu miernych až stredne závažných IAR sa rýchlosť podávania infúzie môže znížiť alebo dočasne zastaviť. V prípade výskytu závažnej alergickej reakcie, anafylaxie, závažných alebo závažných mimoriadne závažných IAR sa má podávanie ihneď prerušiť a má sa začať náležitá liečba, pozri časti 4.3 a 4.4.

Podávanie infúzie v domácom prostredí

U pacientov, ktorí dobre znášajú infúzie a po dobu niekoľkých predchádzajúcich mesiacov nemali žiadne stredne závažné alebo závažné IAR, sa môže zväziť infúzne podávanie cipaglukozidázy alfa v domácom prostredí. Rozhodnutie o infúznom podávaní v domácom prostredí sa má u pacienta vykonať na základe zhodnotenia a odporúčania ošetrovateľom. Pri hodnotení splňania podmienok pre podávanie infúzie v domácom prostredí je potrebné zohľadniť pacientove základné komorbidity a jeho schopnosť dodržiavať požiadavky na infúzne podávanie v domácom prostredí. Je potrebné zväziť nasledujúce kritériá:

- Pacient nesmie mať súčasne žiadne ochorenie, ktoré by podľa názoru lekára mohlo ovplyvniť jeho schopnosť tolerovať infúziu.
- Pacientov zdravotný stav sa považuje za stabilný. Pred začatím podávania infúzie v domácom prostredí sa musí vykonať komplexné vyšetrenie.
- Pacientovi sa museli niekoľko mesiacov podávať infúzie cipaglukozidázy alfa pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou pacientov s Pompeho chorobou v nemocnici alebo v inom vhodnom zariadení poskytujúcim ambulantnú starostlivosť. Predpokladom začatia domáceho podávania infúzií je zdokumentovaný profil dobre tolerovaných infúzií.
- Pacient musí byť ochotný a schopný dodržiavať postupy podávania infúzie v domácom prostredí.
- Pre podávanie infúzie v domácom prostredí musí byť vytvorená vhodná infraštruktúra, zdroje a postupy vrátane inštruktáže, ktoré bude mať k dispozícii zdravotnícky pracovník. Zdravotnícky pracovník má byť vždy dostupný počas podávania infúzie v domácom prostredí a po stanovenú dobu po

podaní infúzie v závislosti od tolerancie u pacienta pred začatím podávania infúzie v domácom prostredí.

Ak sa u pacienta počas podávania infúzie v domácom prostredí vyskytnú nežiaduce reakcie, podávanie infúzie sa má ihneď zastaviť a má sa začať náležitá liečba (pozri časť 4.4). Možno bude potrebné podať ďalšie infúzie v nemocnici alebo inom vhodnom zariadení ambulantnej starostlivosti, kým sa neprestane vyskytovať daná nežiaduca reakcia. Dávka a rýchlosť podávania infúzie sa nesmú meniť bez konzultácie so zodpovedným lekárom.

Rekonštituovaný liek má pred zriedením vzhľad číreho až opalizujúceho, bezfarebného až mierne žltého roztoku. Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Život ohrozujúca precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 v prípade neúspešného rechallenge (opätovné nasadenie liečby), pozri časti 4.4 a 4.8.
- Kontraindikácia na miglustat.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Anafylaxia a reakcie súvisiace s infúziou

U niektorých pacientov sa počas infúzneho podávania a po infúznom podávaní cipaglukozidázy alfa vyskytla závažná anafylaxia a IAR, pozri časť 4.8. Môže sa podať premedikácia perorálnymi antihistaminikami, antipyretikami a/alebo kortikosteroidmi na pomoc pri prejavoch a príznakoch súvisiacich s IAR, ktoré sa vyskytli pri predchádzajúcej liečbe ERT. Na zvládnutie závažných IAR sa má zvážiť zníženie rýchlosti podávania infúzie, dočasné prerušenie podávania infúzie, symptomatická liečba perorálnymi antihistaminikami alebo antipyretikami a vhodné resuscitačné opatrenia. Mierne až stredne závažné a prechodné IAR možno adekvátne zvládnuť spomalením rýchlosti podávania infúzie alebo prerušením podávania infúzie. Liečebné zásahy alebo prerušenie liečby cipaglukozidázou alfa nemusia byť potrebné.

Ak sa vyskytne anafylaxia alebo závažné alergické reakcie, podávanie infúzie sa má ihneď prerušiť a má sa začať náležitá liečba. Musia sa dodržiavať súčasné medicínske štandardy núdzovej liečby anafylaktických reakcií a musí byť ihneď dostupné vybavenie na kardiopulmonálnu resuscitáciu. Je potrebné starostlivo zvážiť riziká a prínosy opakovaného podávania cipaglukozidázy alfa po anafylaxii alebo závažnej alergickej reakcii a v prípade rozhodnutia o opätovnom podávaní lieku sa musia prijať náležité resuscitačné opatrenia. Ak sa u pacienta vyskytne anafylaxia alebo závažné alergické reakcie v domácom prostredí a ak pacient pokračuje v liečbe, ďalšie podania infúzie sa musia vykonávať v klinickom prostredí s prostriedkami na riešenie takýchto zdravotne núdzových situácií.

Riziko výskytu akútneho kardiorespiračného zlyhania u náchylných pacientov

Pacienti s akútnym základným respiračným ochorením alebo so zhoršenou funkciou srdcového a/alebo dýchacieho systému môžu byť vystavení riziku závažnej exacerbácie ich srdcového alebo respiračného ochorenia počas podávania infúzií. Počas infúzneho podávania cipaglukozidázy alfa musí byť ihneď dostupná primeraná lekárska podpora a monitorovacie opatrenia.

Reakcie súvisiace s imunokomplexom

Reakcie súvisiace s imunokomplexom boli hlásené pri iných ERT u pacientov, ktorí mali vysoké titry protilátok IgG, vrátane závažných kožných reakcií a nefrotického syndrómu. Potenciálny účinok v rámci triedy nie je možné vylúčiť. Počas užívania cipaglukozidázy alfa s miglustatom sa má sledovať, či sa u pacientov nevyskytujú klinické prejavy a príznaky systémových reakcií súvisiacich s imunokomplexom. Ak sa vyskytnú reakcie súvisiace s imunokomplexom, má sa zvážiť prerušenie podávania cipaglukozidázy alfa a má sa začať náležitá liečba. Je potrebné u každého jednotlivého pacienta opätovne zvážiť riziká a prínosy opakovaného podávania cipaglukozidázy alfa po reakcii súvisiacej s imunokomplexom.

Sodík

Tento liek obsahuje 10,5 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke. To sa rovná 0,52 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka v potrave pre dospelých podľa WHO.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie súvisiace s použitím cipaglukozidázy alfa alebo cipaglukozidázy alfa v kombinácii s miglustatom. Keďže cipaglukozidáza alfa je rekombinantný ľudský proteín, je nepravdepodobným kandidátom na interakcie s inými liekmi sprostredkované cytochrómom P450 alebo P-gP.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u žien

Počas liečby cipaglukozidázou alfa v kombinácii s miglustatom a po dobu 4 týždňov od prerušenia liečby musia ženy vo fertilnom veku používať spoľahlivé antikoncepčné prostriedky, pozri časť 5.3. Tento liek sa neodporúča podávať ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o použití cipaglukozidázy alfa v kombinácii s miglustatom u gravidných žien. Pri cipaglukozidáze alfa v monoterapii sa nepreukázala reprodukčná toxicita. Štúdie na zvieratách s miglustatom v monoterapii, ako aj s cipaglukozidázou alfa a miglustatom, preukázali reprodukčnú toxicitu, pozri časť 5.3. Cipaglukozidázu alfa v kombinácii s liečbou miglustatom sa neodporúča užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa cipaglukozidáza alfa a miglustat vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali sekréciu/exkréciu cipaglukozidázy alfa do mlieka, pozri časť 5.3. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu cipaglukozidázou alfa v kombinácii s liečbou miglustatom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o účinkoch cipaglukozidázy alfa na fertilitu.

Predklinické údaje nepreukázali žiadne významné nežiaduce nálezy pri cipaglukozidáze alfa, pozri časť 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cipaglukozidáza alfa má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože ako nežiaduce reakcie boli hlásené závraty, hypotenzia a somnolencia. Po podaní cipaglukozidázy alfa je potrebná opatrnosť pri vedení vozidiel alebo používaní akýchkoľvek nástrojov alebo strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, ktoré možno pripísať len cipaglukozidáze alfa, boli zimnica (4,0 %), závrat (2,6 %), návaly horúčavy (2,0 %), ospalosť (2,0 %), nepríjemné pocity v hrudníku (1,3 %), kašeľ (1,3 %), opuch v mieste podania infúzie (1,3 %) a bolesť (1,3 %).

Hlásenými závažnými nežiaducimi reakciami, ktoré možno pripísať len cipaglukozidáze alfa, boli urtikária (2,0 %), anafylaxia (1,3 %), pyrexia (0,7 %), presynkopa (0,7 %), dyspnoe (0,7 %), edém hltanu (0,7 %), sipot (0,7 %) a hypotenzia (0,7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Hodnotenie nežiaducich reakcií bolo získané od účastníkov liečených cipaglukozidázou alfa v kombinácii s liečbou miglustatom z analýzy bezpečnosti súhrnne z 3 klinických skúšaní. Celková stredná hodnota trvania expozície bola 17,2 mesiaca.

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA v tabuľke č. 1. Príslušné kategórie frekvencií sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka č. 1: Súhrn nežiaducich reakcií z klinických skúšaní u účastníkov liečených cipaglukozidázou alfa

Trieda orgánových systémov (SOC)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia (preferovaný termín)
Poruchy imunitného systému	Časté	Anafylaktické reakcie ^{‡1}
	Menej časté	Precitlivosť
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závraty*, tras, ospalosť*, dysgeúzia
	Menej časté	Porucha rovnováhy, pocit pálenia*, migréna ⁴ , parestézia*, presynkopa*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Tachykardia ⁶
Poruchy ciev	Časté	Návaly horúčavy*
	Menej časté	Hypotenzia, bledosť
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe, kašeľ*
	Menej časté	Astma, nepríjemné pocity v orofaryngu*, edém hltanu*, sipot*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, nevoľnosť, bolesť brucha ⁷ , flatulencia, abdominálna distenzia, vracanie
	Menej časté	Dyspepsia*, bolesť pažeráka*, kŕč pažeráka, nepríjemné pocity v ústach*, bolesť v ústach, opuch jazyka*
	Časté	Urtikária ³ , vyrážka ² , pruritus, hyperhidróza

Trieda orgánových systémov (SOC)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia (preferovaný termín)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Zmena sfarbenia kože, edém kože*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Svalové kŕče, myalgia, svalová slabosť
	Menej časté	Artralgia, bolesť v boku, svalová únava, muskuloskeletálne stuhnutie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava, pyrexia, zimnica, nepríjemné pocity v hrudníku*, opuch v mieste podania infúzie*, bolesť*
	Menej časté	Asténia, bolesť tváre, bolesť v mieste podania infúzie*, malátnosť*, nesrdcová bolesť v hrudníku, periférny opuch
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšený krvný tlak ⁵
	Menej časté	Fluktuácia telesnej teploty*, znížený počet lymfocytov
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	Odrenina kože*

* Hlásené iba pri cipaglukozidáze alfa

‡ Pozrite si nižšie uvedenú časť „Reakcie súvisiace s infúziou“.

¹ Anafylaxia, anafylaktická reakcia a anafylaktoidná reakcia sú zoskupené pod anafylaxiou.

² Vyrážka, erytémová vyrážka a makulárna vyrážka sú zoskupené pod vyrážkou.

³ Urtikária, žihľavková vyrážka a mechanická urtikária sú zoskupené pod urtikáriou.

⁴ Migréna a migréna s aurou sú zoskupené pod migrénou.

⁵ Hypertenzia a zvýšený krvný tlak sú zoskupené pod zvýšeným krvným tlakom.

⁶ Tachykardia a sínusová tachykardia sú zoskupené pod tachykardiou.

⁷ Bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha a bolesť v dolnej časti brucha sú zoskupené podľa bolesti brucha.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou (IAR)

V 3. fáze klinického skúšania v boli počas podávania infúzie cipaglukozidázy alfa alebo do 2 hodín od dokončenia podávania tejto infúzie hlásené nasledujúce IAR: abdominálna distenzia, zimnica, pyrexia, závraty, dysgeúzia, dyspnoe, pruritus, vyrážka a návaly horúčavy.

U 0,7 % pacientov sa vyskytla závažná nežiaduca reakcia v podobe anafylaxie (charakterizovaná generalizovaným pruritom, dyspnoe a hypotenziou) počas 3. fázy skúšania, v ktorom sa podávala cipaglukozidáza alfa a miglustat. 1,3 % pacientov, ktorým sa podávala cipaglukozidáza alfa a miglustat, prerušilo liečbu z dôvodu IAR (anafylaxia a zimnica). Väčšina IAR bola mierna alebo stredne závažná a prechodná.

Imunogenicita

V 3. fáze skúšania sa percento účastníkov bez predchádzajúcej ERT, ktorí boli liečení cipaglukozidázou alfa a mali pozitívne výsledky testov na špecifické protilátky proti rhGAA a detegovateľné titre, zvýšilo z 0 % vo východiskovom stave na 87,5 % pri poslednej návšteve v rámci skúšania; percento účastníkov so skúsenosťami s ERT s pozitívnymi výsledkami testov na špecifické protilátky proti rhGAA a detegovateľnými titrami zostalo stabilné u účastníkov liečených cipaglukozidázou alfa (83,1 % vo východiskovom stave a 74,1 % pri poslednej návšteve v rámci skúšania).

Väčšina účastníkov so skúsenosťami s ERT a účastníkov bez predchádzajúcej ERT liečených cipaglukozidázou alfa mala po liečbe pozitívne výsledky testov na neutralizujúce protilátky (Nab). Výskyt Nab s inhibíciou enzýmovej aktivity u účastníkov liečených cipaglukozidázou alfa bol podobný ako u účastníkov liečených alglukozidázou alfa.

Účastníci, ktorí mali po liečbe IAR, podstúpili test na anti-rhGAA IgE (imunoglobulín E) po výskyte IAR a nepozorovala sa žiadna jasná tendencia výskytu IAR pri incidencii anti-rhGAA IgE alebo celkových anti-rhGAA protilátok.

Celkovo sa nezistila žiadna zjavná súvislosť medzi imunogenicitou a bezpečnosťou, farmakokinetikou alebo farmakodynamickými účinkami. Má sa však sledovať, či sa u pacientov nevyskytujú prejavy a príznaky systémových reakcií súvisiacich s imunokomplexom, pozri časť 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Neskúmali sa dávky cipaglukozidázy alfa presahujúce 20 mg/kg telesnej hmotnosti a nepozorovalo sa žiadne náhodné predávkovanie, ktoré by poskytovali informácie o starostlivosti pri predávkovaní. Liečba nežiaducich reakcií, pozri časti 4.4 a 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, enzýmy. ATC kód: A16AB23

Mechanizmus účinku

Pompeho choroba je spôsobená nedostatkom kyslej alfa-glukozidázy (GAA), ktorá v lyzozómoch rozkladá glykogén na glukózu. Cipaglukozidáza alfa má nahradiť chýbajúci alebo poškodený endogénny enzým.

Cipaglukozidáza alfa je stabilizovaná miglustatom, čo minimalizuje stratu enzýmovej aktivity v krvi počas podávania infúzie tohto hydrolytického enzýmu špecifického pre glykogén obohateného o bis-M6P N-glykány na väzbu vysoko afinitného manóza-6-fosfátového receptora (CI-MPR) nezávislého od katiónov. Po väzbe sa prijme do lyzozómu, kde prechádza proteolytickým štiepením a redukciou N-glykánu, ktoré sú potrebné na získanie najzrelejšej a najaktívnejšej formy enzýmu GAA. Cipaglukozidáza alfa potom vyvíja enzymatickú aktivitu pri štiepení glykogénu a redukcii intramuskulárneho glykogénu, a tým pádom pri zmiernení poškodenia tkaniva.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

U dospelých účastníkov (vo veku ≥ 18 rokov) s diagnózou Pompeho choroby bolo vykonané 52-týždňové, randomizované, dvojito zaslepené, aktívne kontrolované, medzinárodné, multicentrické klinické skúšanie v 3. fáze. Účastníci boli randomizovaní v pomere 2:1 pre užívanie 20 mg/kg cipaglukozidázy alfa v kombinácii s 195 mg alebo 260 mg miglustatu na základe ich telesnej hmotnosti alebo 20 mg/kg alglukozidázy alfa v kombinácii s placebom každý druhý týždeň po dobu 52 týždňov. Populácia na hodnotenie účinnosti zahŕňala celkovo 122 účastníkov, z ktorých 95 predtým užívalo ERT s alglukozidázou alfa (so skúsenosťami s ERT) a 27 nikdy predtým neužívalo ERT (bez predchádzajúcej ERT).

Demografické údaje, východiskový test so 6-minútovou chôdzou (6MWD) a percento predpokladanej hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC) v sede boli celkovo v týchto 2 liečebných skupinách podobné, pozri tabuľku č. 2. Viac ako dve tretiny (67 %) účastníkov so skúsenosťami s ERT užívali pred vstupom do 3. fázy skúšania liečbu ERT dlhšie ako 5 rokov (stredná hodnota 7,4 roka).

Tabuľka č. 2: Demografické údaje a východiskové charakteristiky u účastníkov

Východiskové charakteristiky	Cipaglukozidáza alfa v kombinácii s miglustatom n = 85	Alglukozidáza alfa v kombinácii s placebom n = 37
Vek v čase podpísania informovaného súhlasu (roky), stredná hodnota (SD)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Muži, n %	36 (42,4)	19 (51,4)
Telesná hmotnosť (kg), stredná hodnota (SD)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
So skúsenosťami s ERT, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Vek pri užití prvej dávky ERT (roky), stredná hodnota (SD)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), stredná hodnota (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
% FVC v sede, stredná hodnota (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: 6 minute walk distance = vzdialenosť prejdená za 6 minút; ERT: enzyme replacement therapy = enzýmová substitučná terapia; FVC: forced vital capacity = percento predpokladanej hodnoty úsilnej vitálnej kapacity v sede; SD: standard deviation = štandardná odchýlka

Ku kľúčovým ukazovateľom účinnosti patrilo hodnotenie 6MWD (primárny ukazovateľ) a percento predpokladanej hodnoty FVC v sede. Ku kľúčovým ukazovateľom farmakodynamiky patrila sérová kreatínkináza (CK) a tetrasacharidy glukózy v moči (Hex-4).

Motorické funkcie

Vzdialenosť prejdená za 6 minút (6MWD) v 52. týždni

Všetci účastníci (so skúsenosťami s ERT a bez predchádzajúcej ERT) liečení cipaglukozidázou alfa v kombinácii s liečbou miglustatom dosiahli strednú hodnotu zlepšenia prejdenej vzdialenosti 20,0 metra oproti východiskovému stavu v porovnaní s účastníkmi liečenými alglukozidázou alfa-placebom, ktorí dosiahli strednú hodnotu 8,3 metra, čo naznačuje účinnosť liečby cipaglukozidázou alfa v kombinácii s miglustatom v podobe zlepšenia o 11,7 metra (95 % IS [-1,0; 24,4]; p = 0,07) (tabuľka č. 3).

Účastníci so skúsenosťami s ERT liečení cipaglukozidázou alfa v kombinácii s liečbou miglustatom (n = 65) dosiahli strednú hodnotu dlhšej prejdenej vzdialenosti než vo východiskovom stave 15,9 metra v porovnaní so strednou hodnotou 1,0 metra pri alglukozidáze alfa v kombinácii s placebom (n = 30), čo naznačuje účinnosť liečby cipaglukozidázou alfa v kombinácii s miglustatom v podobe zlepšenia o 14,9 metra (95 % IS [1,2; 28,6]).

Účastníci bez predchádzajúcej ERT liečení cipaglukozidázou alfa v kombinácii s liečbou miglustatom (n = 20) dosiahli strednú hodnotu dlhšej prejdenej vzdialenosti než vo východiskovom stave 28,5 metra v porovnaní so vzdialenosťou 52,7 metra pri alglukozidáze alfa v kombinácii s placebom (n = 7), čo naznačuje účinnosť liečby cipaglukozidázou alfa v kombinácii s miglustatom v podobe zlepšenia o -24,2 metra (95 % IS [-60,0; 11,7]).

Tabuľka č. 3: Súhrn 6MWD u všetkých účastníkov v 52. týždni

6MWD (metre)	Cipaglukozidáza alfa v kombinácii s miglustatom	Alglukozidáza alfa v kombinácii s placebom
Východiskový stav		
n	n = 85	n = 37
Stredná hodnota (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Medián	359,5	365,5
Zmena oproti východiskovému stavu v 52. týždni		
n	n = 85	n = 37
Stredná hodnota (SD)	20,0 (3,5)	8,3 (5,3)
(95 % IS)	(13,1; 26,9)	(-2,2; 18,8)
Zmena v 52. týždni		
Rozdiel strednej hodnoty (SE)	11,7 (6,4)	
(95 % IS)	(-1,0; 24,4)	
2-stranná p-hodnota	p = 0,07*	

IS: interval spoľahlivosti; SD: standard deviation = štandardná odchýlka; SE: standard error = štandardná chyba
 Hlásené údaje na základe analýzy podľa zmiešaného modelu opakovaných meraní (MMRM) so skutočným časovým bodom hodnotení (populácia s ITT-OBS) okrem mimoriadnej hodnoty u populácie s ITT.

* Primárny ukazovateľ nedosiahol superioritu.

Funkcia pľúc

Percento predpokladanej hodnoty FVC v sede v 52. týždni

Všetci účastníci (so skúsenosťami s ERT a bez predchádzajúcej ERT) liečení cipaglukozidázou alfa v kombinácii s liečbou miglustatom preukázali strednú hodnotu zmeny vo FVC oproti východiskovému stavu -1,4 % v porovnaní s -3,7 % u účastníkov liečených alglukozidázou alfa-placebom, čo naznačuje účinnosť liečby cipaglukozidázou alfa v kombinácii s miglustatom 2,3 % (95 % IS [0,2; 4,4]) (tabuľka č. 4).

Účastníci so skúsenosťami s ERT liečení cipaglukozidázou alfa v kombinácii s liečbou miglustatom (n = 65) preukázali strednú hodnotu zmeny vo FVC oproti východiskovému stavu -0,2 % v porovnaní s -3,8 % u účastníkov liečených alglukozidázou alfa v kombinácii s placebom (n = 30), čo naznačuje účinnosť liečby cipaglukozidázou alfa v kombinácii s miglustatom 3,6 % (95 % IS [1,3; 5,9]).

Účastníci bez predchádzajúcej ERT liečení cipaglukozidázou alfa v kombinácii s liečbou miglustatom (n = 20) preukázali strednú hodnotu zmeny vo FVC oproti východiskovému stavu -5,2 % v porovnaní s -2,4 % u účastníkov liečených alglukozidázou alfa-placebom (n = 7), čo naznačuje podobné miery poklesu v podobe rozdielu -2,8 % s 95 % IS (-7,8; 2,3).

Tabuľka č. 4: Súhrn percenta predpokladanej hodnoty FVC u všetkých účastníkov v 52. týždni

Percento predpokladanej hodnoty FVC v sede	Cipaglukozidáza alfa v kombinácii s miglustatom	Alglukozidáza alfa v kombinácii s placebom
Východiskový stav		
n	n = 85	n = 37
Stredná hodnota (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Medián	70,0	71,0
Zmena oproti východiskovému stavu v 52. týždni		

n	n = 85	n = 37
Stredná hodnota (SD) (95 % IS)	-1,4 (0,6) (-2,5; -0,3)	-3,7 (0,9) (-5,4; -2,0)
Zmena v 52. týždni Rozdiel strednej hodnoty (SE) (95 % IS)	2,3 (1,1) (0,2; 4,4)	

IS: interval spoľahlivosti; SD: standard deviation = štandardná odchýlka; SE: standard error = štandardná chyba
Hlásené údaje na základe analýzy podľa zmiešaného modelu opakovaných meraní (MMRM) so skutočným časovým bodom hodnotení (populácia s ITT-OBS) okrem mimoriadnej hodnoty u populácie s ITT.

Sekundárne ukazovatele

Pozorované účinnosti pri sekundárnych ukazovateľoch potvrdili závery vyvedené z 6MWD a percenta predpokladanej hodnoty FVC v sede.

U účastníkov, ktorí boli liečení cipaglukozidázou alfa v dávke 20 mg/kg v kombinácii s miglustatom ako enzýmovým stabilizátorom každý druhý týždeň, sa preukázala stredná hodnota zníženia CK o -22,4 % v porovnaní so strednou hodnotou zvýšenia o +15,6 % u účastníkov liečených alglukozidázou alfa a placebom a stredná hodnota zníženia Hex-4 o -31,5 % v porovnaní so strednou hodnotou zvýšenia o +11,0 % u účastníkov, ktorí boli liečení alglukozidázou alfa a placebom po 52 týždňoch.

Pediatriká populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky skúšaní s cipaglukozidázou alfa v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe poruchy ukladania glykogénu typu II (Pompeho choroba) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Cipaglukozidáza alfa bola hodnotená s miglustatom a bez neho u 11 účastníkov so skúsenosťou s ambulantnou liečbou neskorej formy Pompeho choroby (LOPD) s použitím ERT, pričom sa dosiahli maximálne koncentrácie približne na konci 4-hodinového i. v. podávania infúzie a dvojfázový pokles 24 hodín od začatia podávania infúzie.

Tabuľka č. 5: Farmakokinetický súhrn pri klinickej dávke

FK parameter	Cipaglukozidáza alfa v dávke 20 mg/kg v kombinácii s miglustatom v dávke 260 mg	Cipaglukozidáza alfa v dávke 20 mg/kg
C_{max} (µg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
AUC_{0-∞} (µg*h/ml)	1 812 (20,8)	1 410 (15,9)

AUC_{0-∞} = area under the curve = oblasť pod krivkou od času 0 po nekonečno; C_{max} = maximálna pozorovaná koncentrácia v plazme

Distribúcia

Nepredpokladá sa, že by sa cipaglukozidáza alfa viazala na plazmatické proteíny. Stredná hodnota distribučného objemu cipaglukozidázy alfa bola v rozmedzí od 2,0 do 4,7 l. Distribučný polčas sa

zvýšil o 48 % po podaní cipaglukozidázy alfa aj miglustatu. Zodpovedajúc tomu sa plazmatický klírens znížil o 27 %.

Po podaní jednorazovej 260 mg dávky miglustatu v kombinácii s cipaglukozidázou alfa v dávke 20 mg/kg nalačno u dospelých účastníkov s Pompeho chorobou v skúšaní vo fáze 1/2 sa čiastočná hodnota $AUC_{\text{max-24h}}$ (čas maximálnej koncentrácie od konca podávania infúzie po uplynutie 24 hodín od začatia podávania infúzie) celkového proteínu GAA zvýšila o 44 % v porovnaní s 20 mg/kg cipaglukozidázy alfa v monoterapii.

Cipaglukozidáza alfa neprechádza cez hematoencefalickú bariéru.

Eliminácia

Cipaglukozidáza alfa sa vylučuje primárne v pečeni proteolytickou hydrolýzou. Stredná hodnota polčasu terminálnej eliminácie cipaglukozidázy alfa bola v rozsahu od 1,6 do 2,6 hodiny.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie, starší pacienti a rasa/etnická príslušnosť

Na základe súhrnnej analýzy u populácie na farmakokinetický rozbor pohlavie, vek (18 až 74 rokov) a rasa/etnická príslušnosť nemali klinicky významný vplyv na expozíciu cipaglukozidáze alfa v kombinácii s miglustatom. Z celkového počtu pacientov liečených cipaglukozidázou alfa v kombinácii s miglustatom v klinických skúšaníach zameraných na LOPD bolo 17 (11 %) vo veku 65 až 74 rokov a žiaden z nich nemal 75 a viac rokov.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika cipaglukozidázy alfa v kombinácii s liečbou miglustatom nebola hodnotená u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania cipaglukozidázy alfa v kombinácii s liečbou miglustatom u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Nepredpokladá sa, že dispozícia cipaglukozidázy alfa bude ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o cipaglukozidáze alfa získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogenity a mutagenicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná a vývinová toxikológia

U potkanov nebol pozorovaný žiaden účinok cipaglukozidázy alfa v kombinácii s liečbou miglustatom na spermatogézu.

V segmente II klinickej štúdie zameranej na embryo-fetálny vývoj sa nepozorovali žiadne nežiaduce nálezy u gravidných samic potkanov ani u ich potomkov až po hranicu expozície predstavujúcu 15,5-násobok pri cipaglukozidáze alfa a 3,4-násobok pri miglustate na základe AUC plazmatickej expozície. U králikov pri miglustate aj pri kombinácii (cipaglukozidáza alfa s miglustatom) však boli evidentné maternálne účinky vrátane zníženej konzumácie potravy a zvýšenia telesnej hmotnosti. Kardiovaskulárne malformácie a variácie neboli zvýšené u skupín s cipaglukozidázou alfa bez miglustatu pri porovnaní s kontrolnými skupinami. Tieto výsledky naznačujú, že kombinácia cipaglukozidázy alfa s miglustatom viedla u králikov k zvýšeným kardiovaskulárnym malformáciám (atretický pľúcny kmeň, defekt komorového septa a dilatovaný aortálny oblúk) pri dávkach predstavujúcich 8,8-násobok a 4,8-násobok v uvedenom poradí, maximálnu odporúčanú dávku u ľudí (MRHD) (na základe mg/kg) alebo 12,1-násobok a 2,6-násobok v uvedenom poradí, na základe

plazmatickej AUC po jedinej expozícii, alebo 84 a 18,5 na základe kumulatívnej expozície pri zodpovedajúcich dávkovacích schémach u ľudí a zvierat.

V segmente III klinickej štúdie zameranej na prenatalný a postnatalný vývin u potkanov sa gravidným samiciam podávala cipaglukozidáza alfa v monoterapii alebo v kombinácii s miglustatom. Úmrtnosť matiek a mláďat bola pozorovaná pri kombinácii cipaglukozidázy alfa a miglustatu, a úmrtnosť mláďat bola takisto zvýšená pri cipaglukozidáze alfa v monoterapii. Nebola žiadna pozorovaná hladina nežiaducich účinkov (NOAEL) v prípade kombinácie pri hraniciach expozície predstavujúcich maximálne 15,5-násobok a 3,4-násobok v uvedenom poradí pri cipaglukozidáze alfa a miglustate na základe AUC plazmatickej expozície. Hodnotenie mlieka u samíc potkanov v skupine s kombinovanou liečbou preukázalo vylučovanie miglustatu a cipaglukozidázy alfa do mlieka. Po 3 hodinách od podania dávky bol pomer expozície cipaglukozidázy alfa v mlieku potkanov a plazme 0,038.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát citrónanu sodného (E331)
monohydrát kyseliny citrónovej (E330)
manitol (E421)
polysorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená nádoba

3 roky

Rekonštituovaný liek

Bola preukázaná chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita počas používania počas 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C po rekonštituovaní.

Z mikrobiologického hľadiska sa rekonštituovaný liek musí ihneď použiť. Ak sa nepoužije na riedenie ihneď, za čas a podmienky uchovávaní počas používania pred riedením zodpovedá používateľ, bežne to však nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C.

Zriedený liek

Bola preukázaná chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita počas používania v rozmedzí dávok 0,5 mg/ml až 4 mg/ml počas 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C po zriedení po rekonštituovaní s následnými 6 hodinami pri izbovej teplote (maximálne 25 °C) na umožnenie podania infúzie.

Dodržiavanie aseptických postupov

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí ihneď použiť. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní zodpovedá používateľ, bežne to však nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C s následnými 6 hodinami pri izbovej teplote (maximálne 25 °C) na umožnenie podania infúzie.

Neuchovávajte v mrazničke rekonštituovanú injekčnú liekovku ani zriedený roztok cipaglukozidázy alfa v infúznom vaku.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).
Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

105 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok v 20 ml injekčnej liekovke z neutrálneho borokremičitého skla typu I s 20 mm chlórbutylovou gumenou zátkou s vrchným hliníkovým zapečením a tmavosivým plastovým vekom.

Balenia po 1, 10 a 25 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava na infúzne podanie

Dodržiavajte aseptické postupy.

Každá injekčná liekovka lieku Pombiliti je určená len na jedno použitie.

Výpočet dávky

Vypočítajte počet injekčných liekoviek Pombiliti, ktoré sa majú rekonštituovať na základe telesnej hmotnosti pacienta.

1. Telesná hmotnosť pacienta (kg) x dávka (mg/kg) = pacientova dávka (mg)
2. Pacientova dávka (v mg) vydelená 105 (mg na injekčnú liekovku) = počet injekčných liekoviek, ktorý je potrebné rekonštituovať
 - Ak je vypočítaný počet injekčných liekoviek desatinné číslo, zaokrúhlite smerom nahor na najbližšie celé číslo.

Príklad: u 65 kg pacienta s dávkou 20 mg/kg

- Pacientova dávka (mg): 65 kg x 20 mg/kg = celková dávka 1 300 mg
- Počet injekčných liekoviek, ktorý je potrebné rekonštituovať: 1 300 delené 105 mg na injekčnú liekovku = 12,38 injekčných liekoviek a po **zaokrúhlení** 13 injekčných liekoviek.
- Odoberte 7,0 ml z každej z prvých 12 injekčných liekoviek;
0,38 injekčnej liekovky x 7,0 ml = 2,66 ml zaokrúhlených na 2,7 ml z 13. injekčnej liekovky.

Položky potrebné na rekonštitúciu a riedenie

- 105 mg injekčné liekovky Pombiliti
- Sterilná voda na injekcie s izbovou teplotou 20 až 25 °C
- 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného s izbovou teplotou 20 °C až 25 °C
Poznámka: Vyberte veľkosť vaku podľa telesnej hmotnosti pacienta.
- Ihla s priemerom **18 alebo menším**

Postup pred rekonštitúciou

- Injekčné liekovky Pombiliti sa majú vybrať z chladničky (2 až 8 °C), aby dosiahli izbovú teplotu (t. j. približne 30 minút pri teplote 20 až 25 °C).
- Nepoužívajte, ak je lyofilizovaný prášok sfarbený, ak je poškodený uzáver alebo ak je veko zapečatenia odobraté.

Rekonštitúcia lyofilizovaného prášku

1. Každú injekčnú liekovku rekonštituujte pomalým pridaním 7,2 ml sterilnej vody na injekcie po kvapkách do vnútra injekčnej liekovky, a nie priamo na lyofilizovaný prášok. Zamedzte prudkému pôsobeniu sterilnej vody na injekcie na lyofilizovaný prášok a zabráňte speneniu.
2. Každú injekčnú liekovku opatrne nakloňte a otáčajte, aby sa prášok rozpustil. Neprevracajte, nerozvirujte ani nepretrepávajte. Rekonštitúcia lyofilizovaného prášku zvyčajne trvá 2 minúty.
3. Skontrolujte, či sa v rekonštituovaných injekčných liekovkách nenachádzajú pevné častice a sfarbenie. Rekonštituovaný liek má vzhľad číreho až opalizujúceho, bezfarebného až mierne žltého roztoku bez cudzích častíc a prakticky bez akýchkoľvek bielych až priesvitných častíc. Ak pri bezprostrednej kontrole spozorujete cudziu časticu alebo sfarbenie roztoku, nepoužívajte ho.
4. Zopakujte vyššie uvedené kroky pri počte injekčných liekoviek potrebných na riedenie.

Riedenie a príprava infúzneho vaku

1. Zvoľte intravenóznym (i. v.) vak s dostatočným objemom na dosiahnutie konečného rozmedzia cieľovej koncentrácie 0,5 mg/ml až 4 mg/ml zriedeného roztoku cipaglukozidázy alfa na i. v. infúziu.
2. Odstráňte vzduchový priestor z infúzneho vaku. Odoberte rovnaký objem 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného, aký sa nahradí celkovým objemom (ml) rekonštituovanej cipaglukozidázy alfa.
3. Rekonštituovaný objem umožňuje presné odobratie 7,0 ml (zodpovedá 105 mg) z každej injekčnej liekovky. Pomocou striekačky s ihlou s veľkosťou priemeru najviac 18 pomaly natiahnite rekonštituovaný roztok z injekčných liekoviek vrátane objemu menej ako 7,0 ml v neplnej injekčnej liekovke, až kým nenatiahnete pacientovu dávku. Zabráňte speneniu v striekačke. Zvyšný rekonštituovaný roztok v poslednej injekčnej liekovke zlikvidujte.
4. Pomaly vstreknite rekonštituovaný roztok cipaglukozidázy alfa priamo do vaku s 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného. Nevstrekujte priamo do vzduchového priestoru, ktorý môže zostať vo vnútri infúzneho vaku.
5. Vak opatrne prevracajte alebo masírujte, aby sa premiešal zriedený roztok. Nepretrepávajte ani nadmerne nepremiešavajte obsah infúzneho vaku. Na prenos infúzneho vaku nepoužívajte pneumatický valec.

Infúzny roztok sa má podávať pri izbovej teplote v najkratšom možnom čase po zriedení, pozri časť 4.2.

Príprava na podanie

Ak po zriedení nie je možné začať podávať infúziu, zriedený roztok je stabilný maximálne 24 hodín v chladničke pri teplote 2 až 8 °C. Neodporúča sa uchovávať pri izbovej teplote, prečítajte si podmienky uchovávania pre zaručenie stability počas používania. Neuchovávajte v mrazničke ani nepretrepávajte.

Obsah vaku s 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného obsahujúci zriedenú cipaglukozidázu alfa sa podáva pomocou infúznej pumpy.

Pred infúznym podávaním skontrolujte, či obsah infúzneho vaku nie je spenený, a ak je prítomné spenenie, počkajte, kým spenenie nevymizne. Nepretrepávajte infúzny vak a manipulujte s ním opatrne, aby nedošlo k speneniu.

Má sa použiť súprava na intravenózne podávanie obsahujúca 0,2-mikrónový filter s nízkou väzbou proteínov. Ak sa i. v. hadička upchá počas podávania infúzie, vymeňte filter.

Iné lieky sa nemajú podávať tými istými i. v. hadičkami, ktorými sa podával zriedený roztok cipaglukozidázy alfa.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Holandsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Edukačné materiály k infúznemu podávaniu v domácom prostredí

Držiteľovi rozhodnutia o registrácii musí príslušný vnútroštátny orgán odsúhlasiť obsah a formu edukačných materiálov vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a ostatných aspektov programu na používanie Pombiliti na infúzne podávanie v domácom prostredí.

Cieľom edukačných materiálov na používanie Pombiliti na infúzne podávanie v domácom prostredí je poskytnúť usmernenie o spôsobe zvládnutia rizika výskytu reakcií súvisiacich s podávaním infúzie v domácom prostredí vrátane reakcií precitlivosti alergického typu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zaistí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa liek Pombiliti uvádza na trh, všetkým zdravotníckym pracovníkom a pacientom/opatrovateľom, u ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať, vydávať alebo používať liek Pombiliti, bol prístupný alebo poskytnutý nasledujúci edukačný balík:

- Príručka k infúznemu podávaniu v domácom prostredí pre zdravotníckych pracovníkov
- Príručka pre pacienta/opatrovateľa vrátane denníka na zaznamenávanie infúzneho podávania

Príručka k infúznemu podávaniu v domácom prostredí má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Podrobnosti týkajúce sa prípravy a podávania Pombiliti vrátane všetkých krokov prípravy, rekonštitúcie, riedenia a podávania;
- Usmernenia k medicínskemu hodnoteniu u pacienta pred infúznym podaním v domácom prostredí;
- Informácie o prejavoch a príznakoch súvisiacich s IAR a odporúčané opatrenia pre liečbu nežiaducich reakcií na liek (ADR) pri výskyte príznakov.

Príručka pre pacienta/opatrovateľa má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Informácie o prejavoch a príznakoch súvisiacich s IAR a odporúčané opatrenia pre liečbu ADR pri výskyte príznakov.
- Denník na zaznamenávanie infúzneho podávania, ktorý sa môže použiť na zaznamenávanie podávania infúzií a zdokumentovanie akýchkoľvek IAR súvisiacich s liekom vrátane reakcií precitlivosti alergického typu pred podaním, počas podávania alebo po podaní infúzie.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Pombiliti 105 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
cipaglukozidáza alfa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 105 mg cipaglukozidázy alfa.
Po rekonštitúcii roztok obsahuje 15 mg cipaglukozidázy alfa v každom ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

dihydrát citrónanu sodného (E331)

monohydrát kyseliny citrónovej (E330)

manitol (E421)

polysorbát 80 (E433)

Ďalšie informácie, pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

10 injekčných liekoviek

25 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na jednorazové použitie.

Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Pombiliti používajte iba so 65 mg tvrdými kapsulami miglustatu.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2 – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1714/001 1 liekovka
EU/1/22/1714/002 10 liekoviek
EU/1/22/1714/003 25 liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU

Pombiliti 105 mg
prášok na koncentrát
cipaglukozidáza alfa

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na jednorazové použitie.
Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

UPOZORNENIE: Pombiliti používajte iba so 65 mg tvrdými kapsulami miglustatu.

Uchovávajúte v chladničke. Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre pacienta

Pombiliti 105 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok cipaglukozidáza alfa

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Pombiliti a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Pombiliti
3. Ako sa Pombiliti podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pombiliti
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pombiliti a na čo sa používa

Čo je Pombiliti

Pombiliti je druh „enzýmovej substitučnej liečby“ (ERT), ktorá sa používa na liečbu neskorej formy Pompeho choroby u dospelých. Obsahuje liečivo „cipaglukozidáza alfa“.

Na čo sa používa

Pombiliti sa vždy používa spolu s iným liečivom zvaným miglustat 65 mg tvrdé kapsuly. Je veľmi dôležité, aby ste si prečítali aj písomnú informáciu pre používateľa k 65 mg tvrdým kapsulám miglustatu.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa vašich liekov, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ako Pombiliti účinkuje

Osoby s Pompeho chorobou majú nízke hladiny enzýmu kyselá alfa-glukozidáza (GAA). Tento enzým pomáha regulovať hladinu glykogénu (druh sacharidov) v tele.

Pri Pompeho chorobe sa vo svaloch v tele hromadia vysoké hladiny glykogénu. To bráni správne fungovať svalom, ako sú svaly, ktoré pomáhajú chodiť, svaly pod pľúcami, ktoré pomáhajú dýchať, a srdcový sval.

Pombiliti vstupuje do svalových buniek, ktoré sú postihnuté Pompeho chorobou. Tento liek účinkuje vo vnútri buniek ako GAA a pomáha rozkladať glykogén a regulovať jeho hladiny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Pombiliti

Pombiliti sa nesmie podávať v nasledujúcich prípadoch

- Ak ste niekedy mali život ohrožujúce reakcie z precitlivosti na nasledovné:
 - cipaglukozidáza alfa
 - miglustat

- ktorejkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak sa predtým muselo zastaviť a nemohlo sa obnoviť infúzne podávanie z dôvodu život ohrozujúcich reakcií z precitlivenosti.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Pombiliti, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa týkajú vás, ak si myslíte, že by sa mohli týkať vás, alebo ak ste niekedy mali takéto reakcie pri inej enzýmovej substitučnej liečbe (ERT):

- alergické reakcie vrátane anafylaxie (závažná alergická reakcia) – príznaky život ohrozujúcich reakcií sú uvedené nižšie v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“.
- reakcia súvisiaca s podaním infúzie počas užívania lieku alebo po niekoľkých hodinách od podania lieku – príznaky život ohrozujúcich reakcií sú uvedené nižšie v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“.

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste mali v minulosti ochorenie srdca alebo pľúc. Tieto ochorenia sa môžu zhoršiť počas infúzneho podávania lieku Pombiliti alebo hneď po jeho podaní. Povedzte ihneď lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytne dýchavičnosť, kašeľ, rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca alebo akékoľvek iné účinky týchto ochorení.

Takisto povedzte svojmu lekárovi, ak máte opuch nôh alebo opuch rozšírený po tele, závažnú kožnú vyrážku alebo spenený moč. Váš lekár rozhodne, či je potrebné ukončiť infúzne podávanie lieku Pombiliti a poskytnú vám náležitú medicínsku liečbu. Váš lekár takisto rozhodne, či môžete pokračovať v užívaní lieku Pombiliti.

Lieky pred liečbou

Váš lekár vám môže pred podaním Pombiliti podať iné lieky. K týmto liekom patria:

- antihistaminiká a kortikosteroidy na prevenciu alebo zníženie reakcií súvisiacich s infúznym podávaním,
- antipyretiká na zníženie horúčky.

Deti a dospelí

Tento liek sa nemá podávať pacientom mladším ako 18 rokov. Je to preto, že účinky Pombiliti v kombinácii s miglustatom u tejto vekovej skupiny nie sú známe.

Iné lieky a Pombiliti

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Platí to aj o liekoch, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, a o bylinných prípravkoch.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, nepoužívajte tento liek a ihneď sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním Pombiliti v kombinácii s miglustatom počas tehotenstva.

- Ak ste tehotná, nesmiete dostávať Pombiliti a / alebo užívať miglustat 65 mg tvrdé kapsuly. Ak otehotníte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, rozhodne sa ihneď poraďte so svojím lekárom. Nenarodenému dieťaťu môžu hroziť riziká.
- Pombiliti v kombinácii s miglustatom sa nesmie podávať dojčiacim ženám. Bude potrebné urobiť rozhodnutie, či ukončiť liečbu alebo dojčenie.

Antikoncepcia a plodnosť

Pacientky v plodnom veku musia používať spoľahlivé metódy antikoncepcie počas užívania a 4 týždne po vysadení oboch liekov.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po použití Pombiliti alebo liekov pred liečbou môžete pociťovať závrat, ospalosť alebo mať nízky krvný tlak (hypotenziu). V takýchto prípadoch nevedzte vozidlo, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje.

Pombiliti obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 10,5 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 0,52 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa Pombiliti podáva

Pombiliti vám podá lekár alebo zdravotná sestra. Podáva sa kvapkaním do žily. Nazýva sa to intravenózna infúzia.

Ak sa chcete liečiť doma, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár posúdi a rozhodne, či je pre vás bezpečné infúzne podávať Pombiliti v domácom prostredí. Ak sa u vás počas infúzneho podávania Pombiliti vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, člen personálu pre infúzne podávanie v domácom prostredí môže ukončiť infúzne podávanie a začať vhodnú liečbu.

Pombiliti sa má používať spolu s miglustatom. Spolu s cipaglukozidázou alfa môžete užívať iba 65 mg kapsuly miglustatu. **NEUŽÍVAJTE** 100 mg kapsuly miglustatu (iný liek). Dodržiavajte pokyny svojho lekára a prečítajte si odporúčanú dávku v písomnej informácii pre používateľa k 65 mg tvrdým kapsulám miglustatu.

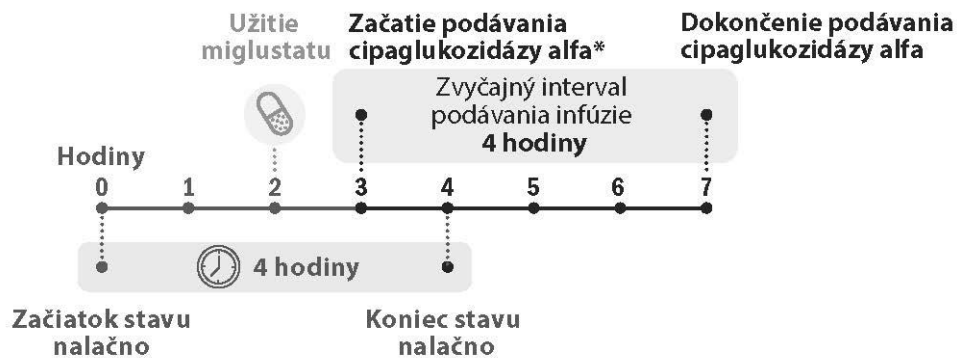
Koľko Pombiliti sa podáva

Množstvo podaného lieku závisí od vašej telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka je 20 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti.

Kedy a ako dlho sa Pombiliti podáva

- Liekom Pombiliti sa budete liečiť každý druhý týždeň. Miglustat 65 mg kapsuly sa užíva v rovnaký deň ako Pombiliti. Informácie o spôsobe užívania miglustatu nájdete v písomnej informácii pre používateľa k 65 mg tvrdým kapsulám miglustatu.
- Infúzne podávanie cipaglukozidázy alfa sa má začať 1 hodinu po užití 65 mg tvrdých kapsúl miglustatu.
 - V prípade oneskorenia sa podávanie infúzie má začať do 3 hodín od užitia miglustatu.
- Infúzne podávanie cipaglukozidázy alfa trvá približne 4 hodiny.

Graf č. 1. Časová os užitia dávky



* Podávanie infúzie cipaglukozidázy alfa sa má začať 1 hodinu po užití kapsúl miglustatu. V prípade oneskorenia infúzie sa má infúzne podávanie začať do 3 hodín od užitia miglustatu.

Prechod z inej enzýmovej substitučnej liečby (ERT)

Ak v súčasnosti užívate inú ERT:

- Váš lekár vám povie, kedy máte ukončiť užívanie inej ERT pred začatím používania Pombiliti.
- Povedzte to svojmu lekárovi, keď užijete poslednú dávku.

Ak vám podajú viac Pombiliti, ako bolo potrebné

Ak budete mať ťažkosti s dýchaním, ak budete cítiť opuch alebo nafúknutie, alebo budete mať rýchly tlkot srdca, je možné, že vám bola podaná príliš veľká dávka Pombiliti. Ihneď to povedzte svojmu lekárovi. Nadmerná rýchlosť podávania infúzie Pombiliti môže viesť k príznakom súvisiacim s príliš veľkým množstvom tekutiny v tele, ako je dýchavičnosť, rýchly tlkot srdca alebo rozsiahly opuch tela.

Ak vynecháte dávku Pombiliti

Ak ste vynechali infúziu, čo najskôr sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, aby naplánovali podávanie Pombiliti v kombinácii s miglustatom do 24 hodín od naposledy podanej dávky miglustatu.

Ak prestanete používať Pombiliti

Ak chcete prestať používať Pombiliti, obráťte sa na svojho lekára. Ak ukončíte liečbu, príznaky vášho ochorenia sa vám môžu zhoršiť.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pombiliti sa používa s miglustatom a pri každom z týchto liekov sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky. Vedľajšie účinky boli pozorované najmä počas podávania alebo krátko po infúznom podaní Pombiliti pacientom (účinky súvisiace s infúziou). Ak sa u vás vyskytne nejaká reakcia súvisiaca s infúznym podávaním alebo alergická reakcia, musíte to ihneď povedať svojmu lekárovi. Niektoré z týchto reakcií môžu byť závažné a život ohrozujúce. Váš lekár vám pred infúziou môže podať lieky na zabránenie týmto reakciám.

Reakcie súvisiace s infúziou

Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou je mierna alebo stredne závažná. K príznakom reakcie súvisiacej s infúziou môžu patriť ťažkosti s dýchaním, nadúvanie, horúčka, zimnica, závrat, sčervenanie kože, svrbenie kože a vyrážka.

Alergické reakcie

K alergickým reakciám môžu patriť príznaky, ako sú vyrážka kdekoľvek na tele, opuch očí, dlhodobé ťažkosti s dýchaním, kašeľ, opuch pier, jazyka alebo hrdla, svrbenie kože a žihľavka.

Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy

Časté (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 10 osôb)

- kašeľ
- náhle sčervenanie tváre, krku alebo hornej časti hrudníka
- bolesť v hrudníku
- vyrážka, svrbenie
- zvýšenie krvného tlaku
- potenie
- nadúvanie
- plyn alebo vetry
- riedka stolica
- vracanie
- nevoľnosť
- horúčka alebo zimnica
- žihľavka
- opuch alebo bolesť v mieste vpichnutia ihly
- svalové kŕče, bolesť svalov, svalová slabosť
- mimovoľná triaška v jednej alebo viacerých častiach tela
- zvýšené potenie
- bolesť
- zmena vnímania chuti
- neustály pocit únavy alebo ospalivosti
- dýchavičnosť

Menej časté (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 zo 100 osôb)

- ťažkosti s dýchaním vyvolávajúce kašeľ, pískavý zvuk (sipot) pri dýchaní a dýchavičnosť (astma)
- alergická reakcia
- opuch rúk, chodidiel, členkov, nôh
- opuch kože
- tráviace ťažkosti
- bolesť brucha
- neustály pocity únavy
- bolesť alebo podráždenie hrdla
- bolestivé a nezvyčajné sťahovanie hrdla
- podráždenie úst
- bolesť v ústach alebo nepríjemné pocity v zadnej časti úst
- bolesť líc, ďasien, pier, brady
- strata sily a energie, pocit slabosti
- pocit nepokoja, celkový pocit spomalenosti
- pocit pálenia
- poškriabanie alebo poškodenie kože
- zmeny telesnej teploty
- krvné testy preukazujúce pokles počtu niektorých bielych krviniek
- pocit ospalivosti

- pocit závratu
- bolesť kĺbov
- bolesť v oblasti medzi bedrovým kĺbom a rebrom
- únava svalov
- zvýšená stuhnutosť svalov
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať rovnováhu
- nízky krvný tlak
- pocit na omdlenie
- bolesť na jednej alebo oboch stranách hlavy, pulzujúca bolesť, aura, bolesť očí, citlivosť na svetlo (migréna)
- zmena sfarbenia kože

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pombiliti

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra sú zodpovední za uchovávanie tohto lieku a za správnu likvidáciu každej otvorenej injekčnej liekovky. Nasledujúca informácia je určená pre zdravotníckych pracovníkov.

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši alebo na škatuli za označením EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky: Uchovávať v chladničke (2 – 8 °C). Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Odporúča sa použiť ihneď po zriedení. Uchovanie intravenózneho vaku obsahujúceho Pombiliti sa však preukázalo po dobu 6 hodín pri teplote 20 – 25°C a po dobu 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Pombiliti obsahuje

Liečivo je cipaglukozidáza alfa. Jedna injekčná liekovka obsahuje 105 mg cipaglukozidázy alfa. Roztok v injekčnej liekovke po rekonštitúcii obsahuje 15 mg cipaglukozidázy alfa v každom ml. Odporúčaná konečná koncentrácia cipaglukozidázy alfa zriedenej v intravenóznom vaku je v rozmedzí od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml.

Ďalšie zložky sú:

- dihydrát citrónanu sodného (E331)
- Mmonohydrát kyseliny citrónovej (E330)
- manitol (E421)
- polysorbát 80 (E433)

Ako vyzerá Pombiliti a obsah balenia

Pombiliti je biely až mierne žltkastý prášok. Rekonštituovaný liek má vzhľad čireho až opalizujúceho, bezfarebného až mierne žltého roztoku bez cudzích častíc, prakticky bez akýchkoľvek bielych až priesvitných častíc. Rekonštituovaný roztok sa musí ďalej zriediť v intravenóznom vaku na infúziu.

Pombiliti je prášok na koncentrát na infúzny roztok v injekčnej liekovke

Balenie po 1 injekčnej liekovke, po 10 injekčných liekovkách alebo po 25 injekčných liekovkách

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Návod na použitie – rekonštitúcia, riedenie a podávanie

Pombiliti sa musí rekonštituovať pomocou vody na injekcie, potom zriediť 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného a napokon podať intravenóznou infúziou. Rekonštitúcia a riedenie sa majú vykonať v súlade s pravidlami správnej praxe, najmä vzhľadom na asepsu.

Keďže tento liek je bielkovina, v rekonštituovanom roztoku a v konečných zriedených infúzných vakoch môže dochádzať k tvorbe častíc. Preto sa na podávanie má použiť súprava na intravenózne podávanie obsahujúca 0,2-mikrónový filter s nízkou väzbou proteínov. Preukázalo sa, že použitím 0,2-mikrónového filtra súpravy sa odstraňujú viditeľné častice a nedochádza k zjavnej strate proteínov alebo aktivity.

Vypočítajte počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú rekonštituovať, na základe dávkovacej schémy u jednotlivých pacientov (mg/kg) a vyberte požadované injekčné liekovky z chladničky, aby dosiahli izbovú teplotu (približne za 30 minút). Každá injekčná liekovka lieku Pombiliti je určená len na jedno použitie.

Dodržiavajte aseptické postupy.

Rekonštitúcia

Rekonštituuje každých 105 mg v jednej injekčnej liekovke Pombiliti vstreknutím 7,2 ml vody na injekcie pomocou striekačky s ihlou s veľkosťou priemeru najviac 18. Pomaly pridávajú vodu na injekcie po kvapkách po stenách injekčnej liekovky a nie priamo na lyofilizovaný prášok. Každú injekčnú liekovku opatrne nakloňte a otáčajte. Injekčnú liekovku neprevracajte, nerozvirujte ani nepretrepávajte. Extrahovaný objem má vzhľad číreho až opalizujúceho, bezfarebného až mierne žltého roztoku bez cudzích častíc a prakticky bez akýchkoľvek bielych až priesvitných častíc. Ihneď skontrolujte, či sa v rekonštituovaných injekčných liekovkách nenachádzajú pevné častice a sfarbenie. Nepoužívajte, ak pri bezprostrednej kontrole spozorujete cudzie častice iné než vyššie uvedené, alebo ak je rekonštituovaný roztok sfarbený. Hodnota pH rekonštituovaného roztoku je približne 6,0.

Po rekonštitúcii sa odporúča injekčné liekovky ihneď zriediť (pozri nižšie).

Riedenie

Po vyššie uvedenej rekonštitúcii rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke obsahuje 15 mg cipaglukozidázy alfa v každom ml. Rekonštituovaný objem umožňuje presné odobratie 7,0 ml (zodpovedá 105 mg) z každej injekčnej liekovky. Potom má nasledovať zriedenie nasledujúcim spôsobom: Pomocou striekačky s ihlou s veľkosťou priemeru najviac 18 pomaly natiahnite rekonštituovaný roztok z každej injekčnej liekovky vrátane objemu menej ako 7,0 ml v neplnej injekčnej liekovke, až kým nenatiahnete pacientovu dávku. Odporúčaná konečná koncentrácia cipaglukozidázy alfa v infúzných vakoch je v rozmedzí od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Odstráňte vzduchový priestor z infúzneho vaku. Takisto odoberte rovnaký objem 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného, aký sa nahradí rekonštituovaným liekom Pombiliti. Pomaly vstrekujte rekonštituovaný liek Pombiliti priamo do 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného. Infúzny vak opatrne prevráťte alebo ho pomasírujte, aby sa premiešal zriedený roztok. Nepretrepávajte ani nadmerne nepremiešavajte obsah infúzneho vaku.

Konečný infúzny roztok sa má podať čo najskôr po príprave.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Podávanie

Infúzne podávanie Pombiliti sa má začať 1 hodinu po užití kapsúl miglustatu. V prípade oneskorenia podávania infúzie sa má podávanie infúzie začať do 3 hodín od užitia miglustatu. Odporúčaná dávkovacia schéma Pombiliti je 20 mg/kg telesnej hmotnosti podaných každý druhý týždeň vo forme intravenózneho infúzie.

Infúzie sa majú podávať postupne. Odporúča sa začať infúzne podávanie počiatočnou rýchlosťou 1 mg/kg/hod. a postupne ju zvyšovať o 2 mg/kg/hod. každých 30 minút, ak sa nevyskytujú žiadne prejavy IAR (reakcie súvisiace s infúziou), až po dosiahnutie maximálnej rýchlosti 7 mg/kg/hod.