

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Pombiliti 105 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 105 mg cipaglukozidaze alfa.

Po rekonstituciji posamezne viala (glejte poglavje 6.6) koncentrirana raztopina vsebuje 15 mg cipaglukozidaze alfa* na ml.

*Človeška kislinska α -glukozidaza z bis-fosforiliranimi N-glikani (bis-M6P) je pridobljena iz celic jajčnikov kitajskega hrčka (CHO - Chinese Hamster Ovary) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 10,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Bel do rahlo rumenkast liofiliziran prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pombiliti (cipaglukozidaza alfa) je dolgoročna encimska nadomestna terapija, ki se uporablja v kombinaciji z miglustatom za stabilizacijo encimov za zdravljenje odraslih s poznim nastopom Pompejeve bolezni (pomanjkanje kislinske α -glukozidaze [GAA - acid α -glucosidase]).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s Pompejevo boleznijo ali drugimi podedovanimi presnovnimi ali nevromuskularnimi boleznimi.

Cipaglukozidazo alfa je treba uporabljati v kombinaciji z miglustat 65 mg trdimi kapsulami. Zato je treba pred uporabo cipaglukozidaze alfa glede števila kapsul (na podlagi telesne mase), časa odmerjanja in postenja preveriti povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za miglustat 65 mg trde kapsule.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek cipaglukozidaze alfa je 20 mg/kg telesne mase vsak drugi teden. Infuzijo zdravila Pombiliti je treba začeti 1 uro po zaužitju kapsul miglustata. V primeru zakasnitve infundiranja začetek infundiranja ne sme biti kasnejši od 3 ur po zaužitju miglustata.

Slika 1: Časovnica odmerjanja



* Infuzijo cipaglukozidaze alfa je treba začeti 1 uro po zaužitju kapsul miglustata. V primeru zakasnitve infundiranja začetek infundiranja ne sme biti kasnejši od 3 ur po zaužitju miglustata.

Odziv bolnika na zdravljenje je treba rutinsko oceniti na podlagi celovite ocene vseh kliničnih manifestacij bolezni. V primeru nezadostnega odziva ali nevzdržnega varnostnega tveganja je treba razmisliti o prekinitvi uporabe cipaglukozidaze alfa v kombinaciji z zdravljenjem z miglustatom, za to glejte poglavje 4.4. Prejemanje obeh zdravil je treba bodisi nadaljevati bodisi prekiniti.

Prehod bolnikov z drugega encimskega nadomestnega zdravljenja (ERT - enzyme replacement therapy)

Če bolnik prehaja z druge terapije ERT na zdravljenje s cipaglukozidazo alfa v kombinaciji z miglustatom, lahko bolnika začnemo zdraviti s kombinacijo cipaglukozidaze alfa in miglustata ob naslednjem načrtovanem času odmerjanja (tj. približno 2 tedna po zadnjem odmerku ERT).

Bolnikom, ki so prešli z druge ERT na cipaglukozidazo alfa v kombinaciji z zdravljenjem z miglustatom, je treba svetovati, naj nadaljujejo z vsemi zdravili, ki so jih uporabljali s predhodnim zdravljenjem ERT, da se zmanjšajo reakcije, povezane z infundiranjem (IAR - infusion-associated reactions). Odvisno od prenašanja se lahko premedikacija spremeni (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerek

Če infundiranja cipaglukozidaze alfa ni mogoče začeti v 3 urah po peroralnem odmerjanju miglustata, zdravljenje s cipaglukozidazo alfa in miglustatom odložite za najmanj 24 ur po zaužitju miglustata. Če sta bila izpuščena tako cipaglukozidaza alfa kot miglustat, je treba zdravljenje opraviti čim prej.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Izkušenj z uporabo cipaglukozidaze alfa v kombinaciji z miglustatom pri bolnikih, starejših od 65 let, je malo. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic ali jeter

Varnost in učinkovitost cipaglukozidaze alfa v kombinaciji z zdravljenjem z miglustatom nista bili ocenjeni pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter. Pri dajanju zdravila vsak drugi teden ni pričakovati, da bi povečana izpostavljenost miglustatu v plazmi zaradi zmerne ali hude ledvične ali jetrne okvare znatno vplivala na izpostavljenost cipaglukozidazi alfa in da bi klinično pomembno vplivala na učinkovitost in varnost cipaglukozidaze alfa. Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Varnost in učinkovitost cipaglukozidaze alfa pri bolnikih z okvaro jeter nista bili ocenjeni in za te bolnike ni mogoče priporočiti posebne sheme odmerjanja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cipaglukozidaze alfa v kombinaciji z zdravljenjem z miglustatom pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Cipaglukozidaza alfa se daje z intravensko infuzijo.

Infuzijo odmerka 20 mg/kg se običajno daje 4 ure, če bolnik infuzijo dobro prenaša. Infuzijo je treba dajati postopno. Priporočljivo je, da se infuzija cipaglukozidaze alfa začne s hitrostjo 1 mg/kg/h. Hitrost infundiranja se lahko postopoma povečuje za 2 mg/kg/h približno vsakih 30 minut, če ni znakov reakcij, povezanih z infundiranjem, dokler ni dosežena največja hitrost infundiranja 7 mg/kg/h. Hitrost infundiranja je treba upravljati glede na predhodno izkušnjo bolnika med infundiranjem. Hitrost infundiranja se lahko upočasni ali se infundiranje začasno ustavi v primeru blagih do zmernih reakcij, povezanih z infundiranjem. V primeru hude alergije, anafilaksije, resnih ali hudih reakcij, povezanih z infundiranjem, je treba takoj prekiniti odmerjanje in začeti ustrezno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Infundiranje na domu

Infundiranje cipaglukozidaze alfa na domu je lahko primerno za bolnike, ki dobro prenašajo infuzije in že več mesecev nimajo v anamnezi zmernih ali hudih reakcij, povezanih z infundiranjem. Odločitev, ali naj se bolniku zdravi na domu, je treba sprejeti po oceni in priporočilu lečečega zdravnika. Pri ocenjevanju primernosti bolnika za prejemanje infuzije na domu je treba upoštevati bolnikove osnovne sočasne bolezni in sposobnost upoštevanja zahtev za infuzijo na domu. Upoštevati je treba naslednja merila:

- Bolnik ne sme imeti stalnega sočasnega stanja, ki bi po mnenju zdravnika lahko vplivalo na bolnikovo sposobnost prenašanja infuzije.
- Bolnik velja za stabilnega z medicinskega vidika. Pred začetkom infuzije na domu je treba opraviti celovito oceno.
- Bolnik mora nekaj mesecev prejemati infuzije cipaglukozidaze alfa, ki jih nadzira zdravnik s strokovnim znanjem pri zdravljenju bolnikov s Pompejevo boleznijo in lahko potekajo v bolnišnici ali v drugem ustreznem okolju ambulantne oskrbe. Dokumentiran vzorec dobrega prenašanja infuzij je predpogoj za začetek infundiranja na domu.
- Bolnik mora biti pripravljen in sposoben ravnati v skladu s postopki infundiranja na domu.
- Zdravstvenemu delavcu morajo biti na voljo infrastruktura, viri in postopki za infundiranje na domu, vključno z usposabljanjem. Zdravstveni delavec mora biti med infundiranjem na domu in za določen čas po infundiranju vedno na voljo, odvisno od tolerance bolnika pred začetkom infundiranja na domu.

Če se pri bolniku med infundiranjem na domu pojavijo neželeni učinki, je treba postopek infundiranja takoj preiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Pozneje boste morda morali infuzijo dati v bolnišnici ali v ustreznem okolju ambulantne oskrbe, dokler tovrstni neželeni učinek ne izgine. Odmerka in hitrosti infundiranja ne smete spreminjati brez posvetovanja z odgovornim zdravnikom.

Rekonstituirano zdravilo pred redčenjem je videti kot bistra do opalescentna brezbarvna do rahlo rumena raztopina. Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Smrtno nevarna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, če pa se reakcija ponovi, glejte poglavji 4.4 in 4.8.

Kontraindikacija za miglustat.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Anafilaksija in reakcije, povezane z infundiranjem

Resna anafilaksija in reakcije, povezane z infundiranjem, so se pri nekaterih bolnikih pojavile med infundiranjem in po infundiranju cipaglukozidaze alfa; glejte poglavje 4.8. Premedikacijo s peroralnimi antihistaminiki, antipiretiki in/ali kortikosteroidi lahko dajemo za pomoč pri znakih in simptomih reakcij, povezanih z infundiranjem, do katerih je prišlo pri predhodnem zdravljenju z ERT. Za obvladovanje resnih reakcij, povezanih z infundiranjem, je treba razmisliti o zmanjšanju hitrosti infundiranja, začasni prekinitvi infundiranja, simptomatskem zdravljenju s peroralnim antihistaminikom ali antipiretikom in ustreznih ukrepih oživljanja. Blage do zmerne in prehodne reakcije, povezane z infundiranjem, lahko ustrezno obvladate s upočasnitvijo hitrosti infundiranja ali prekinitvijo infundiranja; uvedba ustreznega zdravljenja ali prekinitve odmerjanja cipaglukozidaze alfa morda ne bosta potrebna.

Če pride do anafilaksije ali hudih alergijskih reakcij, je treba infundiranje takoj preiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Upoštevati je treba trenutne zdravstvene standarde za nujno zdravljenje anafilaktičnih reakcij in imeti takoj na voljo opremo za kardiopulmonalno oživljanje. Po anafilaksiji ali hudi alergijski reakciji je treba skrbno pretehtati tveganja in koristiti ponovne uporabe cipaglukozidaze alfa ter zagotoviti ustrezne ukrepe oživljanja, če se odločimo za ponovno uporabo zdravila. Če se pri bolniku v domačem okolju pojavijo anafilaksija ali hude alergijske reakcije in če bolnik nadaljuje zdravljenje, morajo naslednja infundiranja potekati v kliničnem okolju, opremljenem za obravnavo tovrstnih nujnih zdravstvenih primerov.

Tveganje akutne kardiorespiratorne odpovedi pri dovtetnih bolnikih

Pri bolnikih z akutno osnovno respiratorno boleznijo ali oslajbljeno srčno in/ali dihalno funkcijo lahko med infundiranjem obstaja tveganje za resno poslajbljanje srčne ali dihalne okvare. Med infundiranjem cipaglukozidaze alfa je treba takoj zagotoviti ustrezno medicinsko podporo in nadzorne ukrepe.

Reakcije, povezane z imunskim kompleksom

Pri drugih ERT so poročali o reakcijah, povezanih z imunskim kompleksom, pri bolnikih, ki so imeli visoke titre protiteles IgG, vključno s hudimi kožnimi reakcijami in nefrotskim sindromom.

Potencialnega učinka razreda ni mogoče izključiti. Bolnike je treba med prejetjem cipaglukoziidaze alfa z miglustatom spremljati glede kliničnih znakov in simptomov sistemskih reakcij, povezanih z imunskim kompleksom. Če se pojavijo reakcije, povezane z imunskim kompleksom, je treba razmisliti o prekinitvi dajanja cipaglukoziidaze alfa in uvesti ustrezno zdravljenje. Po reakciji, povezani z imunskim kompleksom, je treba ponovno razmisliti o tveganjih in koristih ponovne uporabe cipaglukoziidaze alfa za vsakega posameznega bolnika.

Natrij

To zdravilo vsebuje 10,5 mg natrija na vialo. To je enako 0,52 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja, ki bi se nanašala na uporabo cipaglukoziidaze alfa ali cipaglukoziidaze alfa v kombinaciji z miglustatom, niso izvedli. Ker je cipaglukoziidaza alfa rekombinantna človeška beljakovina, je majhna verjetnost za interakcije z drugimi zdravili, ki jih posreduje citokrom P450 ali P-gP.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri ženskah

Zanesljive kontracepcijske ukrepe morajo ženske v rodni dobi uporabljati med zdravljenjem s cipaglukoziidazo alfa v kombinaciji z miglustatom in še 4 tedne po njem (glejte poglavje 5.3). Zdravila ni priporočljivo uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije.

Nosečnost

Kliničnih podatkov o uporabi cipaglukoziidaze alfa v kombinaciji z miglustatom pri nosečnicah ni. Študije na živalih s cipaglukoziidazo alfa v kombinaciji z miglustatom, kakor tudi s samim miglustatom, so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Uporaba cipaglukoziidaze alfa v kombinaciji z miglustatom pri nosečnicah ni priporočljiva.

Dojenje

Ni znano, ali se cipaglukoziidaza alfa in miglustat izločata v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje miglustata in cipaglukoziidaze alfa v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s cipaglukoziidazo alfa v kombinaciji z miglustatom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov o učinkih same cipaglukoziidaze alfa ali v kombinaciji z miglustatom na plodnost ni.

Pri podganjih samcih po dajanju cipaglukoziidaze alfa v kombinaciji z miglustatom ali same cipaglukoziidaze alfa niso opazili vpliva na spermatogenezo (glejte poglavje 5.3).

Pri podganjih samcih so pri uporabi cipaglukoziidaze alfa v kombinaciji z miglustatom in samega miglustata opazili povečanje izgube predimplantacijskih zarodkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cipaglukozidaza alfa ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj so poročali o neželenih učinkih omotici, hipotenziji in zaspanosti. Po prejemu cipaglukozidaze alfa je pri vožnji ali uporabi katerega koli orodja ali stroja potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki, ki jih je mogoče pripisati le cipaglukozidazi alfa, so bili omotica (2,6 %), vročinski oblivi (2,0 %), zaspanost (2,0 %), nelagodje v prsnem košu (1,3 %), kašelj (1,3 %), otekanje na mestu infundiranja (1,3 %) in bolečina (1,3 %).

Poročani resni neželeni učinki, ki jih je mogoče pripisati le cipaglukozidazi alfa, so bili edem žrela (0,7 %), presinkopa (0,7 %), pireksija (0,7 %), mrzlica (4,0 %), dispneja (0,7 %) in piskajoče dihanje (0,7 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Oceno neželenih učinkov so izvedli preiskovanci, zdravljeni s cipaglukozidazo alfa v kombinaciji z miglustatom iz združene analize varnosti treh kliničnih preskušanj. Skupno povprečno trajanje izpostavljenosti je bilo 28,0 mesecev.

Neželeni učinki so navedeni v preglednici 1 glede na organske sisteme po MedDRA. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Povzetek neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih s cipaglukozidazo alfa

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek (prednostni izraz)
Bolezni imunskega sistema	pogosti	anafilaktična reakcija ^{‡1}
	občasni	preobčutljivost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica*, tremor, zaspanost*, disgevizija, parestezija
	občasni	motnja ravnotežja, pekoč občutek*, migrena ⁴ , presinkopa*
Srčne bolezni	pogosti	tahikardija ⁶
Žilne bolezni	pogosti	zardevanje*, hipotenzija
	občasni	bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	dispneja, kašelj*
	občasni	astma, nelagodje v žrelu*, edem žrela*, piskajoče dihanje*
Bolezni prebavil	pogosti	driska, navzea, bolečine v trebuhu ⁷ , flatulenca, napihnjenost trebuha, bruhanje
	občasni	dispepsija*, bolečina v požiralniku*, krč v požiralniku, nelagodje v ustni votlini*, bolečine v ustni votlini, otečen jezik*
Bolezni kože in podkožja	pogosti	urtikarija ³ , izpuščaj ² , pruritus, hiperhidroza
	občasni	sprememba barve kože, edem kože*

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek (prednostni izraz)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mišični krči, mialgija, artralgija, mišična šibkost
	občasni	bolečina v ledvenem predelu, utrujenost mišic, mišično-skeletna togost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost, pireksija, mrzlica, nelagodje v prsih*, otekanje na mestu infundiranja*, bolečina*, periferno otekanje
	občasni	astenija, bolečine v obrazu, bolečina na mestu infundiranja*, splošno slabo počutje*, bolečine v prsih, ki niso povezane s srcem, otekanje obraza*
Preiskave	pogosti	povišan krvni tak ⁵
	občasni	nihanje telesne temperature*, zmanjšano število limfocitov
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	kožne odrgnine*

* Poročano pri samostojni uporabi cipaglukozidaze alfa

‡ Glejte spodaj »Reakcije, povezane z infundiranjem«.

¹ Anafilaksija, anafilaktična reakcija in anafilaktoidna reakcija so združene pod anafilaktično reakcijo.

² Izpuščaj, eritematozni izpuščaj in makulozni izpuščaj so združeni pod izpuščajem.

³ Urtikarija, izpuščaj urtikarije in mehanska urtikarija so združeni pod urtikarijo.

⁴ Migrena in migrena z avro sta združeni pod migreno.

⁵ Hipertenzija in povišan krvni tlak sta združena pod povišan krvni tlak.

⁶ Tahikardija in sinusna tahikardija sta združeni pod tahikardijo.

⁷ Bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v spodnjem delu trebuha so združene pod bolečinami v trebuhu.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije, povezane z infundiranjem (IAR)

V študiji 3. faze so med infundiranjem cipaglukozidaze alfa ali v 2 urah po zaključku infundiranja poročali o naslednjih reakcijah, povezanih z infundiranjem: trebušna distenzija, mrzlica, pireksija, omotica, disgevizija, dispneja, pruritus, izpuščaj in vročinski oblivi.

0,7 % bolnikov je med preskušanjem 3. faze, ko je prejelo cipaglukozidazo alfa in miglustat, doživelo resen neželeni učinek anafilaksije (z značilnim generaliziranim pruritusom, dispnejo in hipotenzijo). 1,3 % bolnikov, ki so prejeli cipaglukozidazo alfa in miglustat, je zaradi reakcije, povezane z infundiranjem (anafilaksije in mrzlice), prekinilo zdravljenje. Večina reakcij, povezanih z infundiranjem, je bila blagih ali zmernih in prehodnih.

Imunogenost

V preskušanju 3. faze se je odstotek preiskovancev, ki še niso bili zdravljeni z ERT, zdravljenih s cipaglukozidazo alfa s pozitivnimi specifičnimi protitelesi proti rhGAA in zaznavnimi titri, povečal z 0 % ob izhodišču na 87,5 % ob zadnjem obisku v študiji; odstotek preiskovancev, ki so že bili zdravljeni z ERT, s pozitivnimi specifičnimi protitelesi proti rhGAA in zaznavnimi titri je ostal stabilen pri osebah, zdravljenih s cipaglukozidazo alfa (83,1 % ob izhodišču v primerjavi s 74,1 % ob zadnjem obisku v preskušanju).

Večina preiskovancev, ki so že bili zdravljeni z ERT in tistih, ki še niso bili zdravljeni z ERT ter so bili zdravljeni s cipaglukozidazo alfa, je bila po zdravljenju pozitivna za nevtralizirajoča protitelesa (Nabs). Incidenca zaviranja encimske aktivnosti Nabs je bila podobna pri preiskovancih, zdravljenih s cipaglukozidazo alfa, in preiskovancih, zdravljenih z alglukozidazo alfa.

Preiskovanci, ki so imeli po zdravljenju reakcijo, povezano z infundiranjem, so bili po pojavu reakcije, povezane z infundiranjem, testirani na protitelesa IgE (imunoglobulin E) proti rhGAA; pri pojavu reakcije, povezane z infundiranjem, ni bilo jasnega trenda s pojavnostjo protiteles IgE proti rhGAA ali skupnih protiteles proti rhGAA.

Na splošno ni bilo očitne povezave med imunogenostjo in varnostjo, farmakokinetiko ali farmakodinamičnimi učinki. Vendar pa je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov sistemskih reakcij, povezanih z imunskim kompleksom; glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerkov cipaglukozidaze alfa, ki presegajo 20 mg/kg telesne mase, niso preučevali in nenamerna prevelika odmerjanja, na podlagi katerih bi lahko podali informacije o njihovem obvladovanju, niso bila opažena. Za obvladovanje neželenih učinkov glejte poglavji 4.4 in 4.8.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, encimi. Oznaka ATC: A16AB23

Mehanizem delovanja

Pompejeva bolezen je posledica pomanjkanja kislinske alfa-glukozidaze (GAA), ki v lizosomu razgradi glikogen v glukozo. Cipaglukozidaza alfa je namenjena nadomestitvi odsotnega ali okvarjenega endogenega encima.

Cipaglukozidazo alfa stabiliziramo z miglustatom, kar zmanjša izgubo encimske aktivnosti v krvi med infundiranjem encima, specifičnega za hidrolitični glikogen, obogatenege z bis-M6P N-glikani za visoko kationsko neodvisno vezalno afiniteto na receptor za manozo-6-fosfat (CI-MPR). Po vezavi se vključi v lizosom, kjer je podvržena proteolitični cepitvi in odstranjevanju N-glikana, ki sta potrebna za najbolj zrelo in aktivno obliko encima GAA. Cipaglukozidaza alfa nato izvaja encimsko aktivnost pri cepitvi glikogena in zmanjševanju intramuskularnega glikogena ter izboljšanju poškodb tkiva.

Klinična učinkovitost in varnost

52-tedensko randomizirano, dvojno slepo, aktivno nadzorovano, mednarodno, multicentrično klinično preskušanje 3. faze je bilo izvedeno pri odraslih preiskovancih (≥ 18 let), ki so jim diagnosticirali Pompejevo bolezen. Preiskovanci so bili randomizirani v razmerju 2 : 1 za prejemanje 20 mg/kg cipaglukozidaze alfa v kombinaciji s 195 mg ali 260 mg miglustata glede na telesno maso preiskovanca ali 20 mg/kg cipaglukozidaze alfa v kombinaciji s placebom vsak drugi teden v obdobju 52 tednov. Populacija za ugotavljanje učinkovitosti je vključevala skupno 122 preiskovancev, od katerih jih je 95 predhodno prejemale ERT z alglukozidazo alfa (že zdravljenih z ERT), 27 preiskovancev pa ni nikoli prejemale ERT (nezdravljenih z ERT).

Demografija, izhodiščna razdalja 6-minutne hoje (6MWD - 6-Minute Walk Distance) in odstotek predvidene forsirane vitalne kapacitete (FVC) v sedečem položaju so bili na splošno podobni v 2 krakih zdravljenja, glejte preglednico 2. Več kot dve tretjini (67 %) preiskovancev, ki so že bili zdravljeni z ERT, je bilo zdravljenih z ERT več kot 5 let pred vstopom v preskušanje 3. faze (povprečje 7,4 leta).

Preglednica 2: Demografija preiskovancev in izhodiščne značilnosti

Izhodiščne značilnosti	Cipaglukozidaza alfa v kombinaciji z miglustatom n = 85	Alglukozidaza alfa v kombinaciji s placebom n = 37
Starost ob predhodni seznantvi (leta), povprečje (SD)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Moški spol, n %	36 (42,4)	19 (51,4)
Telesna masa (kg), povprečje (SD)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
predhodno zdravljeni z ERT, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Starost ob prvem odmerku ERT (leta), povprečje (SD)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), povprečje (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
% FVC v sedečem položaju, povprečje (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: prehojena razdalja po 6 minutah hoje; ERT: encimsko nadomestno zdravljenje; FVC: odstotek napovedane forsirane vitalne kapacitete v sedečem položaju; SD: standardni odklon

Ključni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali oceno 6MWD (primarni opazovani dogodek) in odstotek napovedane FVC v sedečem položaju. Ključni farmakodinamični opazovani dogodki so vključevali serumsko kreatinsko kinazo (CK) in tetrasaharide glukoze v urinu (Hex-4).

Motorična funkcija

Razdalja 6-minutne hoje (6MWD) pri 52 tednih

Vsi preiskovanci (ki so že bili ali še niso bili zdravljeni z ERT), ki so prejeli cipaglukozidazo alfa v kombinaciji z zdravljenjem z miglustatom, so imeli povprečno izboljšanje razdalje hoje od izhodišča 20,0 metra v primerjavi s tistimi, ki so se zdravili z alglukozidazo alfa v kombinaciji s placebom, s povprečjem 8,3 metra, kar kaže učinek cipaglukozidaze alfa v kombinaciji z miglustatom 11,7 metra (95 % IZ [-1,0; 24,4]; $p = 0,07$) (preglednica 3).

Preiskovanci, ki so bili zdravljeni z ERT in nato s cipaglukozidazo alfa v kombinaciji z zdravljenjem z miglustatom ($n = 65$), so imeli povprečno izboljšanje razdalje hoje od izhodišča 15,8 metra v primerjavi s povprečjem 0,9 metra za alglukozidazo alfa v kombinaciji s placebom ($n = 30$), kar kaže na učinek zdravljenja s cipaglukozidazo alfa v kombinaciji z miglustatom 14,9 metra (95 % IZ [1,2; 28,6]).

Preiskovanci, ki niso bili zdravljeni z ERT in so bili nato zdravljeni s cipaglukozidazo alfa v kombinaciji z zdravljenjem z miglustatom ($n = 20$), so imeli povprečno izboljšanje razdalje hoje od izhodišča 28,5 metra v primerjavi s povprečjem 52,7 metra za alglukozidazo alfa v kombinaciji s placebom ($n = 7$), kar kaže na učinek zdravljenja s cipaglukozidazo alfa v kombinaciji z miglustatom -24,2 metra (95 % IZ [-60,0; 11,7]).

Preglednica 3: Povzetek 6MWD pri vseh preiskovancih po 52 tednih

6MWD (metri)	Cipaglukozidaza alfa v kombinaciji z miglustatom	Alglukozidaza alfa v kombinaciji s placebom
Izhodišče		
n	n = 85	n = 37
Povprečje (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Mediana	359,5	365,5
Sprememba od izhodišča v 52. tednu		
n	n = 85	n = 37
Povprečje (SD)	20,0 (3,5)	8,3 (5,3)
(95-% IZ)	(13,1; 26,9)	(-2,2; 18,8)
Sprememba v 52. tednu		
Razlika povprečij (SE)		11,7 (6,4)
(95-% IZ)		(-1,0; 24,4)
2-stranska vrednost p		p = 0,07*

IZ: interval zaupanja; SD: standardni odklon; SE: standardna napaka

Podatki, o katerih so poročali na podlagi mešanega modela za analizo ponavljajočih se ukrepov (MMRM) z dejansko časovno točko ocenjevanja (populacija ITT-OBS), razen tistih, ki so v populaciji ITT izključeni.

* Primarni opazovani dogodek ni dosegel superiornosti.

Pljučna funkcija

Odstotek napovedane FVC v sedečem položaju pri 52 tednih

Pri vseh preiskovancih (ki so že bili ali še niso bili zdravljeni z ERT), zdravljenih s cipaglukozidazo alfa v kombinaciji z zdravljenjem z miglustatom je prišlo do povprečne spremembe FVC od izhodiščne vrednosti za -1,4 % v primerjavi z -3,7 % pri preiskovancih, zdravljenih z alglukozidazo alfa v kombinaciji s placebom, kar kaže na 2,3-odstotni učinek cipaglukozidaze alfa v kombinaciji z miglustatom (95 % IZ [0,2; 4,4])) (preglednica 4).

Pri preiskovancih, ki so bili zdravljeni z ERT in nato s cipaglukozidazo alfa v kombinaciji z zdravljenjem z miglustatom (n = 65), je prišlo do povprečne spremembe FVC od izhodiščne vrednosti za -0,2 % v primerjavi z -3,8 % pri preiskovancih, zdravljenih z alglukozidazo alfa v kombinaciji s placebom (n = 30), kar kaže na 3,6-odstotni učinek cipaglukozidaze alfa v kombinaciji z miglustatom (95 % IZ [1,3; 5,9])

Pri preiskovancih, ki niso bili zdravljeni z ERT, je po zdravljenju s cipaglukozidazo alfa v kombinaciji z miglustatom (n = 20) prišlo do povprečne spremembe FVC od izhodiščne vrednosti za -5,2 % v primerjavi z -2,4 % pri preiskovancih, zdravljenih z alglukozidazo alfa v kombinaciji s placebom (n = 7), kar kaže na podobne stopnje upada razlike -2,8 % s 95 % IZ (-7,8; 2,3).

Preglednica 4: Povzetek odstotka napovedane FVC pri vseh preiskovancih po 52 tednih

Odstotek napovedane FVC v sedečem položaju	Cipaglukozidaza alfa v kombinaciji z miglustatom	Alglukozidaza alfa v kombinaciji s placebom
Izhodišče		
n	n = 85	n = 37
Povprečje (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Mediana	70,0	71,0
Sprememba od izhodišča v 52. tednu		n = 37
		-3,7 (0,9)

n	n = 85	(-5,4; -2,0)
Povprečje (SD) (95-% IZ)	-1,4 (0,6) (-2,5; -0,3)	
Sprememba do 52. tedna Razlika povprečij (SE) (95-% IZ)	2,3 (1,1) (0,2; 4,4)	

IZ: interval zaupanja; SD: standardni odklon; SE: standardna napaka

Podatki, o katerih so poročali na podlagi mešanega modela za analizo ponavljajočih se ukrepov (MMRM) z dejansko časovno točko ocenjevanja (populacija ITT-OBS), razen tistih, ki so v populaciji ITT izključeni.

Sekundarni opazovani dogodki

Opazovani učinki za sekundarne opazovane dogodke so podprli sklepe 6MWD in odstotek napovedane FVC v sedečem položaju.

Pri preiskovancih, ki so prejeli 20 mg/kg cipaglukozidaze alfa v kombinaciji z miglustatom za stabilizacijo encimov vsak drugi teden, je prišlo do povprečnega zmanjšanja za -22,4 % pri CK v primerjavi s povprečnim povečanjem za +15,6 % pri preiskovancih, zdravljenih z alglukozidazo alfa in placebom, in povprečnega zmanjšanja za -31,5 % pri Hex-4 v primerjavi s povprečnim povečanjem za +11,0 % pri preiskovancih, zdravljenih z alglukozidazo alfa in placebom po 52 tednih.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s cipaglukozidazo alfa za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje bolezni kopičenja glikogena tipa II (Pompejeve bolezni) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cipaglukozidazo alfa so ocenjevali z miglustatom in brez njega pri 11 ambulantnih preiskovancih z LOPD, ki so že bili zdravljeni z ERT, in je dosegla najvišje koncentracije približno ob koncu 4-urnega intravenskega infundiranja, ki so se dvofazno zmanjševale do 24 ur od začetka infundiranja.

Preglednica 5: Farmakokinetični povzetek v kliničnem odmerku

FK parameter	Cipaglukozidaza alfa 20 mg/kg v kombinaciji z miglustatom 260 mg	Cipaglukozidaza alfa 20 mg/kg
C_{max} (mcg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
AUC_{0-∞} (mcg*h/ml)	1812 (20,8)	1410 (15,9)

AUC_{0-∞} = območje pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti; C_{max} = največja opažena koncentracija v plazmi

Porazdelitev

Ni pričakovati, da se cipaglukozidaza alfa veže na plazemske beljakovine. Povprečna prostornina porazdelitve cipaglukozidaze alfa je bila od 2,0 do 4,7 l. Razpolovni čas porazdelitve se je po uporabi cipaglukozidaze alfa in miglustata povečal za 48 %. Posledično se je plazemski očistek zmanjšal za 27 %.

Po dajanju enkratnega odmerka miglustata 260 mg v kombinaciji s cipaglukozidazo alfa 20 mg/kg pri tešjih odraslih s Pompejevo boleznijo v preskušanju faze 1/2 se je skupna vrednost delne AUC_{tmax-24h}

beljakovine GAA (čas največje koncentracije ob koncu infudiranja do 24 ur po začetku infudiranja) povečala za 44 % glede na samo cipaglukozidazo alfa 20 mg/kg.

Cipaglukozidaza alfa ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Izločanje

Cipaglukozidaza alfa se izloča predvsem v jetrih s proteolitično hidrolizo. Povprečni končni razpolovni čas izločanja cipaglukozidaze alfa je bil od 1,6 do 2,6 ure.

Posebne populacije

Spol, starostniki in rasa/etnična pripadnost

Populacijska farmakokinetična analiza združenih podatkov kaže, da spol, starost (od 18 do 74 let) in rasa/etnična pripadnost niso klinično pomembno vplivali na izpostavljenost cipaglukozidazi alfa v kombinaciji z miglustatom. Od skupnega števila bolnikov, zdravljenih s cipaglukozidazo alfa v kombinaciji z miglustatom v kliničnih preskušanjih za LOPD, je bilo 17 (11 %), starih od 65 do 74 let, nihče pa ni bil star 75 let in več.

Jetrna okvara

Farmakokinetika cipaglukozidaze alfa v kombinaciji z zdravljenjem z miglustatom pri bolnikih z okvaro jeter ni bila ocenjena.

Ledvična okvara

Študij s cipaglukozidazo alfa v kombinaciji z zdravljenjem z miglustatom niso izvedli pri preiskovancih z okvarjenim delovanjem ledvic. Ni pričakovati, da bo okvara ledvic vplivala na izločanje cipaglukozidaze alfa.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za cipaglukozidazo alfa na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in mutagenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksičnost za razvoj in razmnoževanje

V študiji segmenta I pri podganjih samcih učinka cipaglukozidaze alfa v kombinaciji z zdravljenjem z miglustatom ali samo cipaglukozidaze alfa na spermatogenezo ni bilo.

V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka segmenta I pri podganah so opazili predimplantacijsko izgubo v komponenti plodnosti samic v študiji tako pri samem miglustatu kot pri skupini s kombiniranim zdravljenjem, kar velja za povezano z miglustatom. Za kombinirano zdravljenje so bile meje pri največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD – maximum recommended human dose) cipaglukozidaze alfa in miglustata 27-kratne oziroma 4-kratne glede na plazemsko izpostavljenost (AUC).

V študiji razvoja zarodka in ploda segmenta II niso opazili nobenih neželenih učinkov pri brejih podganah ali njihovih potomcih, ki bi bili neposredno pripisljivi cipaglukozidazi alfa ali miglustatu.

V študiji razvoja zarodkov pri kuncih očitni učinki na samice, vključno z zmanjšano porabo hrane in povečanjem telesne mase tako za skupino s kombinacijo kot samo z miglustatom. Kombinacija cipaglukozidaze alfa z miglustatom (vendar pa ne cipaglukozidaza alfa brez miglustata) je pri kuncih povzročila porast kardiovaskularnih malformacij (atrezija pulmonalnega trunkusa, okvara ventrikularnega septuma in razširjeni aortni lok) v odmerkih, ki so bili 16-krat oziroma 3-krat večji od MRHD cipaglukozidaze alfa oziroma miglustata na podlagi enkratnega odmerka ali 112-krat oziroma 21-krat večji na podlagi kumulativnega odmerjanja. Vendar pa ni mogoče izključiti, da bi se neželeni

učinki na zarodek in plod, opaženi pri kuncih, lahko pojavili po enkratni izpostavljenosti kombinaciji. Ravni brez opaženega škodljivega učinka (NOAEL – no observed adverse effect level) ni bilo mogoče določiti za skupino s kombinacijo, ker je bil preizkušen samo en kombinirani odmerek.

V študiji razvoja pred in po skotitvi segmenta III pri podganah niso opazili neželenih učinkov pri samicah, ki so skotile, ali pri mladičih, ki bi bili neposredno pripisljivi cipaglukozidazi alfa ali miglustatu. Vrednotenje mleka pri podganah iz skupine s kombiniranim zdravljenjem je pri podganah pokazalo izločanje miglustata in cipaglukozidaze alfa v mleko. Razmerje med izpostavljenostjo cipaglukozidazi alfa v mleku podgan in plazmi je bilo 2,5 ure po odmerku 0,038.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat dihidrat (E331)
citronska kislina monohidrat (E330)
manitol (E421)
polisorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprt vsebnik

3 leta

Rekonstituirano zdravilo

Po rekonstrukciji je bila kemična, fizikalna in mikrobiološka stabilnost med uporabo dokazana za čas 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če se ga za redčenje ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred redčenjem odgovornost uporabnika; čas shranjevanja običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Razredčeno zdravilo

Po redčenju rekonstruiranega zdravila je bila dokazana kemična, fizikalna in mikrobiološka stabilnost med uporabo pri koncentracijah od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml za obdobje 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, čemur je sledilo obdobje 6 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C), da se omogoči infuzija.

Uporaba aseptične tehnike

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo nemudoma uporabiti. Če se ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika; čas shranjevanja običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, ki mu sledi obdobje 6 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C), da se omogoči infuzija.

Rekonstituirane vialne ali razredčene raztopine cipaglukozidaze alfa ne zamrzujte v vrečki za infundiranje.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

105 mg praška za koncentrat za raztopino za infundiranje v 20-mililitrski prozorni stekleni viali iz nevtralnega borosilikatnega stekla tipa I, zatesnjeni z 20-milimetrskim zamaškom iz klorobutilne gume in aluminijasto zaporko s temno sivim plastičnim gumbom.

Pakiranja vsebujejo 1, 10 ali 25 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Priprava pred infundiranjem

Uporabite aseptično tehniko.

Vsaka viala zdravila Pombiliti je samo za enkratno uporabo.

Izračun odmerka

Določite število vial zdravila Pombiliti, ki jih je treba rekonstituirati glede na bolnikovo telesno maso.

1. Telesna masa bolnika (kg) $\times$ odmerek (mg/kg) = odmerek bolnika (mg)
2. Odmerek bolnika (v mg), deljen s 105 (mg na vialo) = število vial za rekonstitucijo
 - Če ima število vial decimalke, ga zaokrožite do naslednjega celega števila.

Primer: pri 65 kg težkem bolniku z odmerkom 20 mg/kg

- Odmerek za bolnika (mg): $65 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/kg}$ = skupni odmerek 1300 mg
- Število vial za rekonstitucijo: 1300 deljeno s 105 mg na vialo = $12,38$ vial in **zaokroženo** na 13 vial.
- Odvzemite 7,0 ml iz vsake od prvih 12 vial;
 $0,38 \text{ vial} \times 7,0 \text{ ml} = 2,66 \text{ ml}$, zaokroženo na 2,7 ml iz 13. vial.

Elementi, potrebni za rekonstitucijo in redčenje

- Viala zdravila Pombiliti 105 mg
- Sterilna voda za injekcije pri sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C
- Raztopina natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje pri sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C
Opomba: Izberite velikost vrečke glede na bolnikovo telesno maso.
- Igla s **premerom 18 G ali manj**

Dejavnosti pred rekonstitucijo

- Viala zdravila Pombiliti je treba vzeti iz hladilnika (od 2 °C do 8 °C) in pustiti, da se ogrejejo na sobno temperaturo (tj. približno 30 minut pri temperaturi od 20 °C do 25 °C).

- Ne uporabljajte, če je liofiliziran prašek obarvan ali če je zaporka poškodovana ali če je gumb za tesnjenje odstranjen.

Rekonstitucija liofiliziranega praška

1. Posamezno vialo rekonstituirajte s počasnim dodajanjem 7,2 ml sterilne vode za injekcije po kapljicah, ki polzijo navzdol po stenah vial in ne neposredno na liofiliziran prašek. Izogibajte se prekomernemu vplivu sterilne vode za injekcije na liofiliziran prašek in se izogibajte penjenju.
2. Vialo previdno nagnite in povaljajte, da raztopite prašek. Ne obračajte, vrtinčite ali stresajte. Rekonstitucija liofiliziranega praška običajno traja 2 minuti.
3. Rekonstituirane vialo pregledajte glede delcev in razbarvanja. Rekonstituirana količina ima videz bistre do opalescentne, brezbarvne do rahlo rumene raztopine, je brez tujih delcev in praktično brez delcev v obliki belih do prosojnih delcev. Če ob takojšnjem pregledu opazite tujke ali če je raztopina obarvana, je ne uporabljajte.
4. Ponovite zgornje korake za celotno število vial, potrebnih za redčenje.

Redčenje in priprava infuzijske vrečke

1. Izberite intravensko (i.v.) vrečko z zadostno prostornino, da dosežete končno ciljno koncentracijo od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml razredčene raztopine cipaglukozidaze alfa za intravensko infundiranje.
2. Odstranite zrak iz infuzijske vrečke. Odstranite enako količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, ki jo bo zamenjala skupna količina (ml) rekonstituirane cipaglukozidaze alfa.
3. Rekonstituirana količina omogoča natančen odvzem 7,0 ml (enako 105 mg) iz vsake vial. Z injekcijsko brizgo s premerom igle, ki ni večji od 18 G, počasi odzemetite rekonstituirano raztopino iz vial, vključno z manj kot 7,0 ml za delno uporabljeno vialo, dokler ne dobite bolnikovega odmerka. Izogibajte se penjenju v brizgi. V zadnji viali zavrzite morebitno preostalo rekonstituirano raztopino.
4. Rekonstituirano raztopino cipaglukozidaze alfa počasi injicirajte neposredno v vrečko z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Ne dodajajte neposredno v zrak, ki lahko ostane v infuzijski vrečki.
5. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem ali masiranjem vrečke. Vrečke za infuzijo ne stresajte ali prekomerno mešajte. Za prevoz infuzijske vrečke ne uporabljajte pnevmatske cevi.
6. Ponovite korake pri preostalih infuzijskih vrečkah, da dosežete skupni volumen (ml) rekonstituirane cipaglukozidaze alfa, potrebne za bolnikov odmerek.

Infuzijsko raztopino je treba dati čim prej po redčenju pri sobni temperaturi, glejte poglavje 4.2.

Priprave na uporabo

Če infundiranja po redčenju ni mogoče začeti, je razredčena raztopina stabilna do 24 ur v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Shranjevanje pri sobni temperaturi ni priporočljivo; glejte pogoje shranjevanja do uporabe za ohranjanje stabilnosti. Ne zamrzujte ali stresajte.

Raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje v vrečki, ki vsebuje razredčeno cipaglukozidazo alfa, se daje z infuzijsko črpalko.

Pred infundiranjem pregledajte infuzijsko vrečko glede penjenja in če je prisotna pena, pustite, da ta izgine. Izogibajte se stresanju in bodite previdni pri rokovanju z infuzijsko vrečko, da preprečite penjenje.

Uporabiti je treba komplet za intravensko dajanje z vgrajenim 0,2-mikronskim filtrom z nizko vezavo na beljakovine. Če se med infundiranjem i.v. linija zamaši, zamenjajte filter.

Drugih zdravil ne smete infundirati v isti intravenski liniji kot razredčeno raztopino cipaglukozidaze alfa.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM)

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. marec 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Nizozemska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne dejavnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Izobraževalna gradiva za infundiranje na domu

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva za uporabo zdravila Pombiliti za infundiranje na domu, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalna gradiva za uporabo zdravila Pombiliti za infundiranje na domu so namenjena zagotavljanju navodil za obvladovanje tveganja reakcij, povezanih z infundiranjem, vključno s preobčutljivostnimi reakcijami alergijskega tipa v domačem okolju.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Pombiliti na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo Pombiliti predpisovali, izdajali ali uporabljali, imeli dostop/prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- Vodnik za zdravstvene delavce glede infundiranja na domu
- Vodnik za bolnika/skrbnika, vključno z dnevnikom infuzij

Vodnik za infundiranje na domu mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- podrobnosti o pripravi in dajanju zdravila Pombiliti, vključno z vsemi koraki priprave, rekonstitucije, redčenja in dajanja;
- navodila za medicinsko oceno bolnika pred infundiranjem na domu;
- informacije o znakih in simptomih reakcij, povezanih z infundiranjem, in priporočenih ukrepih za obvladovanje neželenih učinkov zdravila, ko se pojavijo simptomi.

Vodnik za bolnika/skrbnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- informacije o znakih in simptomih reakcij, povezanih z infundiranjem, in priporočenih ukrepih za obvladovanje neželenih učinkov zdravila, ko se pojavijo simptomi;
- dnevnik infuzij, ki se lahko uporablja za beleženje infuzij in dokumentiranje vseh reakcij, povezanih z infundiranjem zdravila, vključno s preobčutljivostnimi reakcijami alergijskega tipa pred, med ali po infundiranju.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pombiliti 105 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
cipaglukozidaza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 105 mg cipaglukozidaze alfa.
Po rekonstituciji raztopina vsebuje 15 mg cipaglukozidaze alfa na ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
natrijev citrat dihidrat (E331)
citronska kislina monohidrat (E330)
manitol (E421)
polisorbat 80 (E433)
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala
10 vial
25 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

POZOR: zdravilo Pombiliti uporabljajte le skupaj s trdimi kapsulami miglustata 65 mg.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1714/001 1 viala

EU/1/22/1714/002 10 vial

EU/1/22/1714/003 25 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA

Pombiliti 105 mg
prašek za koncentrat
cipaglukozidaza alfa

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.
intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

POZOR: zdravilo Pombiliti uporabljajte le skupaj s trdimi kapsulami miglustata 65 mg.

Shranjujte v hladilniku. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pombiliti 105 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje cipaglukozidaza alfa

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pombiliti in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Pombiliti
3. Kako uporabljati zdravilo Pombiliti
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pombiliti
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pombiliti in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Pombiliti

Zdravilo Pombiliti je vrsta encimskega nadomestnega zdravljenja (ERT - enzyme replacement therapy), ki se uporablja za zdravljenje odraslih s poznim nastopom Pompejeve bolezni. Vsebuje učinkovino cipaglukozidaza alfa.

Za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pombiliti vedno uporabljamo z drugim zdravilom, imenovanim miglustat 65 mg trde kapsule. Zelo pomembno je, da preberete tudi navodilo za uporabo zdravila miglustat 65 mg trde kapsule.

Če imate kakršna koli vprašanja o svojih zdravilih, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako deluje zdravilo Pombiliti

Ljudje, ki imajo Pompejevo bolezen, imajo nizko raven encima kislinske alfa-glukozidaze (GAA - acid α -glucosidase). Ta encim pomaga nadzorovati raven glikogena (vrsta ogljikovih hidratov) v telesu.

Pri Pompejevi bolezni se visoke ravni glikogena kopičijo v mišicah telesa. To preprečuje, da bi mišice, kot so mišice, ki vam pomagajo hoditi, mišice pod pljuči, ki vam pomagajo dihati, in srčna mišica, delovale pravilno.

Zdravilo Pombiliti prodre v mišične celice, ki jih prizadene Pompejeva bolezen. Ko je v celicah, zdravilo deluje kot GAA, da pomaga razgraditi glikogen in nadzorovati njegove ravni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pombiliti

Ne uporabljajte zdravila Pombiliti,

- če ste kdaj imeli življenjsko ogrožajoče preobčutljivostne reakcije na:

- cipaglukozidazo alfa,
- miglustat,
- katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če je bilo treba predhodno infudiranje prekiniti in ga ni bilo mogoče ponovno začeti zaradi življenjsko ogrožajoče preobčutljivostne reakcije.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Pombiliti se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Takoj se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro, če to velja za vas, če menite, da bi to lahko veljalo za vas ali če ste kdaj imeli kakršne koli reakcije z drugim encimskim nadomestnim zdravljenjem (ERT):

- alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (resna alergijska reakcija) – za simptome življenjsko ogrožajočih reakcij glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«.
- reakcije, povezane z infudiranjem, ko prejimate zdravilo ali v nekaj urah po tem – za simptome življenjsko ogrožajočih reakcij glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«.

Zdravnika obvestite, če ste v preteklosti že imeli bolezen srca ali pljuč. Ta stanja se lahko poslabšajo med infudiranjem zdravila Pombiliti ali takoj po njem. Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če težko dihate, kašljate, imate hiter ali nepravilen srčni utrip ali opazite druge učinke teh stanj.

Zdravniku povejte tudi, če vam otekajo noge ali vam oteka večji del telesa, če imate hud kožni izpuščaj ali penast urin pri odvajanju vode. Zdravnik se bo odločil, ali morate prekiniti infudiranje zdravila Pombiliti in vam predpisal ustrezna zdravila. Zdravnik se bo prav tako odločil, ali lahko še naprej prejimate zdravilo Pombiliti.

Zdravila za predhodno zdravljenje

Zdravnik vam lahko pred uporabo zdravila Pombiliti predpiše druga zdravila. Ta zdravila vključujejo:

- antihistaminike in kortikosteroide za preprečevanje ali pomoč pri reakcijah, povezanih z infundiranjem,
- antipiretike za znižanje povišane telesne temperature.

Otroci in mladostniki

Zdravila se ne sme dajati bolnikom, mlajšim od 18 let, ker učinki zdravila Pombiliti v povezavi z miglustatom v tej starostni skupini niso znani.

Druga zdravila in zdravilo Pombiliti

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, vključno z zdravili rastlinskega izvora.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, ne jemljite tega zdravila, temveč se pred uporabo posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ni izkušenj z uporabo zdravila Pombiliti v kombinaciji z miglustatom med nosečnostjo.

- Če ste noseči, ne smete prejemanj zdravila Pombiliti in /ali jemati miglustata 65 mg trde kapsule. Takoj obvestite zdravnika, če zanosite, mislite, da bi lahko bili noseči ali če načrtujete zanositev. Obstajajo tveganja za nerojenega otroka.
- Zdravila Pombiliti v kombinaciji z miglustatom ni dovoljeno dajati ženskam, ki dojijo. Odločiti se bo treba, ali prekiniti zdravljenje ali prenehati z dojenjem.

Kontracepcija in plodnost

Bolnice v rodni dobi morajo uporabljati zanesljive metode kontracepcije med zdravljenjem in še 4 tedne po prenehanju uporabe obeh zdravil.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po prejemu zdravila Pombiliti ali zdravil za predhodno zdravljenje se lahko počutite omotični, zaspani ali imate nizek krvni tlak (ste hipotenzivni). Če se to zgodi, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Pombiliti vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 10,5 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 0,52 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo Pombiliti

Zdravilo Pombiliti vam da zdravnik ali medicinska sestra. Daje se s kapalno infuzijo v veno. To se imenuje intravenska infuzija.

Pogovorite se z zdravnikom, če bi se radi zdravili doma. Vaš zdravnik se bo po oceni odločil, ali je infundiranje zdravila Pombiliti na domu za vas varno. Če se med infundiranjem zdravila Pombiliti pojavijo kakršni koli neželeni učinki, lahko zdravstveni delavec, ki skrbi za infundiranje na domu, ustavi infundiranje in začne z ustreznim zdravljenjem.

Zdravilo Pombiliti je treba uporabljati skupaj z miglustatom. S cipaglukozidazo alfa lahko uporabite samo 65-miligramske kapsule miglustata. **NE** uporabljajte 100-miligramskih kapsul miglustata (drugačno zdravilo). Upoštevajte navodila zdravnika in preberite navodilo za uporabo zdravila miglustat 65 mg trde kapsule glede priporočenega odmerka.

Koliko zdravila Pombiliti boste prejeli

Količina zdravila, ki ga boste prejeli, je odvisna od vaše telesne mase. Priporočeni odmerek je 20 mg za vsak kilogram telesne mase.

Kdaj in kako dolgo boste prejeli zdravilo Pombiliti

- Z zdravilom Pombiliti boste zdravljeni enkrat vsak drugi teden. 65-miligramske kapsule miglustata boste vzeli na isti dan kot boste prejeli zdravilo Pombiliti. Za informacije o tem, kako jemati miglustat, glejte navodilo za uporabo zdravila miglustat 65 mg trde kapsule.
- Infundiranje zdravila cipaglukozidaza alfa je treba začeti 1 uro po zaužitju 65-miligramskih trdih kapsul miglustata.
 - V primeru zakasnitve infundiranja začetek infundiranja ne sme biti kasnejši od 3 ur po zaužitju miglustata.
- Infundiranje zdravila cipaglukozidaza alfa traja približno 4 ure.

Slika 1: Časovnica odmerjanja



* Infuzijo zdravila cipaglukozidaza alfa je treba začeti 1 uro po zaužitju kapsul miglustata. V primeru zakasnitve infundiranja začetek infundiranja ne sme biti kasnejši od 3 ur po zaužitju miglustata.

Prehod z drugega encimskega nadomestnega zdravljenja (ERT)

Če se trenutno zdravite z drugo terapijo ERT:

- Vaš zdravnik vam bo povedal, kdaj prenehati drugo zdravljenje ERT, preden začnete jemati zdravilo Pombiliti.
- Povejte svojemu zdravniku, kdaj ste vzeli zadnji odmerek.

Če prejmete več zdravila Pombiliti, kot bi smeli

Če imate težave z dihanjem, opazite oteklost ali napihnjenost ali vaše srce hitro bije, ste morda prejeli preveč zdravila Pombiliti, zato to takoj povejte zdravniku. Prekomerna hitrost infundiranja zdravila Pombiliti lahko povzroči simptome, povezane s preveliko količino tekočine v telesu, kot so kratka sapa, hiter srčni utrip ali obsežno otekanje telesa.

Če ste zamudili odmerek zdravila Pombiliti

Če ste zamudili infundiranje, se čim prej obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro, da zdravilo Pombiliti v kombinaciji z miglustatom prestavite na 24 ur po zadnjem jemanju miglustata.

Če prenehate prejemati zdravilo Pombiliti

Če želite prekiniti zdravljenje z zdravilom Pombiliti, se posvetujte z zdravnikom. Če prenehate z zdravljenjem, se lahko simptomi bolezni poslabšajo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Pombiliti se uporablja z miglustatom, neželeni učinki pa se lahko pojavijo pri katerem koli od teh zdravil. Neželeni učinki so bili pri bolnikih opaženi predvsem med infundiranjem zdravila Pombiliti (učinki, povezani z infundiranjem) ali kmalu zatem. Zdravniku morate takoj povedati, če opazite reakcijo, povezano z infundiranjem ali alergijsko reakcijo. Nekatere od teh reakcij lahko postanejo resne in življenjsko nevarne. Zdravnik vam bo morda pred infundiranjem dal zdravila za preprečevanje tovrstnih reakcij.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Večina reakcij, povezanih z infundiranjem, je blagih ali zmernih. Simptomi reakcije, povezane z infundiranjem, lahko vključujejo težave z dihanjem, napihnenost, vročino, mrzlico, omotico, rdečico kože, srbečo kožo in izpuščaj.

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije lahko vključujejo simptome, kot so izpuščaj kjer koli na telesu, zabuhle oči, dolgotrajno težko dihanje, kašelj, otekanje ustnic, jezika ali grla, srbeča koža in koprivnica.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resna, življenje ogrožajoča alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- omotica
- tremor
- zaspanost
- spremenjen čut za okus
- občutki kot so odrevenelost, ščemenje, mravljinčenje (parestezije)
- pospešen srčni utrip
- pordelost kože
- nizek krvni tlak
- kratka sapa
- kašelj
- driska
- siljenje na bruhanje (navzea)
- bolečina v trebuhu
- vetrovi
- napihnenost
- bruhanje
- koprivnica
- srbeča koža
- izpuščaj
- povečano potenje
- boleče krčenje mišic
- bolečine v mišicah
- mišična šibkost
- bolečina v sklepih
- utrujenost
- povišana telesna temperatura
- mrzlica
- neprijeten občutek v prsnem košu
- otekanje ali bolečina v predelu telesa, kjer je bila igla vstavljena
- bolečina
- otekanje dlani, nog, gležnjev ali stopal
- dvig krvnega tlaka

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijska reakcija
- nezmožnost držanja ali ohranjanja ravnotežja
- pekoč občutek
- migrena
- občutek skorajšnje omedlevice
- nenavadna bledica kože
- astma

- piskajoče dihanje
- nelagodje v ustih in grlu
- otečeno grlo
- prebavne motnje
- bolečina ali boleči krči v grlu
- bolečina ali nelagodje v ustih
- otečen jezik
- sprememba barve kože
- otekanje kože
- bolečine v območju med kolkom in rebrom
- mišična utrujenost
- togost mišic
- šibkost
- bolečina v licu, dlesnih, ustnicah, bradi
- otekanje ali bolečina v predelu telesa, kjer je bila igla vstavljena
- splošno slabo počutje
- bolečina v prsih
- otekanje obraza
- sprememba telesne temperature
- praske ali poškodbe kože

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pombiliti

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra je odgovorna za shranjevanje tega zdravila in pravilno odstranjevanje vseh odprtih vial. Naslednje informacije so namenjene zdravstvenemu osebju:

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli za oznako EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial: Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po redčenju je priporočljiva takojšnja uporaba. Vendar pa je bilo shranjevanje intravenske vrečke zdravila Pombiliti preizkušeno za 6 ur pri temperaturi 20 °C–25 °C in 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pombiliti

Učinkovina je cipaglukozidaza alfa. Ena viala vsebuje 105 mg cipaglukozidaze alfa. Po rekonstituciji raztopina v posamezni viali vsebuje 15 mg cipaglukozidaze alfa na ml. Priporočena končna koncentracija cipaglukozidaze alfa, razredčene v intravenski vrečki, se giblje od 0,5 mg/ml do

4 mg/ml.

Druge sestavine zdravila so:

- natrijev citrat dihidrat (E331)
- citronska kislina monohidrat (E330)
- manitol (E421)
- polisorbit 80 (E433)

Izgled zdravila Pombiliti in vsebina pakiranja

Pombiliti je bel do rahlo rumenkast prašek. Po rekonstituciji ima videz bistre do opalescentne, brezbarvne do rahlo rumene raztopine, je brez tujih delcev in praktično brez delcev v obliki belih do prosojnih delcev. Rekonstituirano raztopino je treba nadalje razredčiti v intravensko vrečko za infundiranje.

Zdravilo Pombiliti je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v viali.

Pakiranja vsebujejo 1 vialo, 10 vial ali 25 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Malta

Amicus Therapeutics Europe Limited

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo – rekonstitucija, redčenje in dajanje

Zdravilo Pombiliti je treba najprej rekonstituirati z vodo za injekcije, nato razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in dati z intravensko infuzijo. Rekonstitucijo in redčenje je treba izvajati v skladu s pravili dobre prakse, zlasti glede upoštevanja asepse.

Ker je to zdravilo beljakovina, lahko pride do tvorbe delcev v rekonstituirani raztopini in infuzijskih vrečkah s končno razredčeno raztopino. Zato je treba za dajanje uporabiti linijski 0,2-mikronski filter z nizko vezavo na beljakovine. Dokazano je bilo, da uporaba 0,2-mikronskega linijskega filtra odstrani vidne delce in ne povzroči očitne izgube beljakovin ali učinkovitosti.

Določite število vial, ki jih je treba rekonstituirati na podlagi režima odmerjanja za posameznega bolnika (mg/kg), in vzemite potrebne vialo iz hladilnika, da se bodo lahko ogrele na sobno temperaturo (približno 30 minut). Posamezna viala zdravila Pombiliti je samo za enkratno uporabo.

Uporabite aseptično tehniko.

Rekonstitucija

Vsaki 105 mg v posamezni viali zdravila Pombiliti rekonstituirajte s 7,2 ml vode za injekcije, pri čemer uporabite brizgo s premerom igle, ki ni večji od 18 G. Dodajte vodo za injekcije s počasnim dodajanjem kapljic, ki polzijo po stenah vialo, in ne neposredno na liofiliziran prašek. Vsako vialo previdno nagnite in poveljajte. Vialo ne obračajte, vrtinčite ali stresajte. Pridobljena količina ima videz bistre do opalescentne, brezbarvne do rahlo rumene raztopine, je brez tujih delcev in praktično brez delcev v obliki belih do prosojnih delcev. Rekonstituirane vialo takoj pregledajte glede delcev in razbarvanja. Ne uporabljajte, če ob takojšnjem pregledu poleg zgoraj opisanih delcev opazite druge tuje delce ali če je rekonstituirana raztopina obarvana. pH rekonstituirane raztopine je približno 6,0.

Po rekonstituciji je priporočljivo takoj razredčiti vialo (glejte spodaj).

Redčenje

Po zgoraj izvedenem postopku rekonstitucije rekonstituirana raztopina v viali vsebuje 15 mg cipaglukozidaze alfa na ml. Rekonstituirana količina omogoča natančen odvzem 7,0 ml (enako 105 mg) iz vsake vialo. To je treba nato dodatno razredčiti, kot sledi: Počasi odzemetite rekonstituirano raztopino iz posamezne vialo, vključno z manj kot 7,0 ml za delno uporabljeno vialo, dokler ne dobite količino, ki ustreza bolnikovemu odmerku, pri čemer uporabite injekcijsko brizgo s premerom igle, ki ni večji od 18 G. Priporočena končna koncentracija cipaglukozidaze alfa, razredčene v infuzijskih vrečkah, se giblje od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Odstranite zrak iz infuzijske vrečke. Prav tako odstranite enako količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, ki bo nadomeščena z rekonstituiranim zdravilom Pombiliti. Rekonstituirano zdravilo Pombiliti počasi injicirajte neposredno v raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem ali masiranjem infuzijske vrečke. Vrečke za infuzijo ne stresajte ali prekomerno mešajte.

Končno infuzijsko raztopino je treba uporabiti čimprej po pripravi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Uporaba

Infundiranje zdravila Pombiliti je treba začeti 1 uro po zaužitju kapsul miglustata. V primeru zakasnitve infundiranja začetek infundiranja ne sme biti kasnejši od 3 ur po jemanju miglustata.

Priporočeni režim odmerjanja zdravila Pombiliti je 20 mg/kg telesne mase v enkratnem odmerku, danem vsak drugi teden v obliki intravenske infuzije.

Infuzijo je treba dajati postopoma. Priporočljivo je, da se infundiranje začne z začetno hitrostjo 1 mg/kg/h in se postopoma povečuje za 2 mg/kg/h vsakih 30 minut, če ni znakov reakcij, povezanih z infundiranjem, dokler ni dosežena največja hitrost 7 mg/kg/h.