

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pombiliti 105 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 105 mg ципаглюкозидаза алфа (cipaglucosidase alfa).

След реконституиране на съдържанието на всеки флакон (вж. точка 6.6), концентрираният разтвор съдържа 15 mg ципаглюкозидаза алфа* на ml.

*Човешката кисела α -глюкозидаза с бис-фосфорилирани N-гликани (бис-М6Р) се произвежда в клетки от яйчник на китайски хамстер (Chinese hamster ovary, CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 10,5 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял до бледожълтеникав лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Pombiliti (ципаглюкозидаза алфа) е дългосрочна ензимозаместителна терапия, използвана в комбинация с ензимния стабилизатор миглустат за лечение на възрастни с болест на Pompre с късно начало (дефицит на кисела α -глюкозидаза [GAA]).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се наблюдава от лекар с опит в лечението на пациенти с болест на Pompre или други наследствени метаболитни или невромускулни заболявания.

Ципаглюкозидаза алфа трябва да се използва в комбинация с миглустат 65 mg твърди капсули. Поради това, преди да се приложи ципаглюкозидаза алфа, трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта (КХП) на миглустат 65 mg твърди капсули относно броя на капсулите (на базата на телесното тегло), времето на прилагане на дозата и периода, през който не трябва да се приема храна.

Дозировка

Препоръчителната доза ципаглюкозидаза алфа е 20 mg/kg телесно тегло, прилагана през седмица. Инфузията с Rombiliti трябва да започне 1 час след приемането на капсулите миглустат. В случай на забавяне на инфузията, процедурата трябва да започне не по-късно от 3 часа след приемането на миглустат.

Фигура 1. Схема на прилагане на дозата



* Инфузията с ципаглюкозидаза алфа трябва да започне 1 час след приемането на капсулите миглустат. В случай на забавяне на инфузията, вливането трябва да започне не по-късно от 3 часа след приемането на миглустат.

Отговорът на пациента към лечението трябва да се оценява рутинно на базата на цялостна оценка на всички клинични прояви на заболяването. В случай на недостатъчен отговор или неприемливи рискове, свързани с безопасността трябва да се обмисли прекратяване на лечението с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат, вижте точка 4.4. Приложението и на двата лекарствени продукта трябва да бъде продължено или прекратено.

Преминаване на пациенти от друга ензимозаместителна терапия (ЕЗТ)

Ако пациентът преминава от друга ЕЗТ към терапия с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат, пациентът може да започне с терапията с ципаглюкозидаза алфа-миглустат от планираното време за прилагане на следващата доза (т.е. приблизително 2 седмици след последното приложение на ЕЗТ).

Пациентите, преминали от друга ЕЗТ към терапия с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат, трябва да бъдат посъветвани да продължат с премедикацията, използвана при предишната ЕЗТ, за да се сведат до минимум реакциите, свързани с инфузията (РСИ). В зависимост от поносимостта, премедикацията може да бъде променена, вижте точка 4.4.

Пропуснатата доза

Ако инфузията на ципаглюкозидаза алфа не може да започне в рамките на 3 часа след пероралното приложение на миглустат, отново насрочете лечение, така че приложението на ципаглюкозидаза алфа и миглустат да започне поне 24 часа след приема на миглустат. Ако се пропусне приемът и на ципаглюкозидаза алфа, и на миглустат, лечението трябва да се проведе възможно най-скоро.

Специални популации

Старческа възраст

Има ограничен опит от прилагането на терапия с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат при пациенти на възраст над 65 години. При пациенти в старческа възраст не се налага коригиране на дозата, вижте точка 5.2.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на терапията с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат не са оценени при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане. При приложение през седмица повишената плазмена експозиция на миглустат в резултат на умерена или тежка степен на бъбречно или чернодробно увреждане не се очаква да има значително влияние върху експозицията на ципаглюкозидаза алфа, както и да повлияе ефикасността и безопасността на ципаглюкозидаза алфа по клинично значим начин. При пациенти с бъбречно увреждане не се изисква коригиране на дозата. Безопасността и ефикасността на ципаглюкозидаза алфа при пациенти с чернодробно увреждане не са оценявани и при тези пациенти не може да се препоръча конкретна схема на прилагане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на терапията с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат при педиатрични пациенти на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ципаглюкозидаза алфа трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия.

Инфузията при доза 20 mg/kg обикновено се прилага в продължение на 4 часа при добра поносимост. Инфузията трябва да се прилага поетапно. Препоръчва се инфузията с ципаглюкозидаза алфа да започне с начална скорост 1 mg/kg/h. Тази скорост на инфузията може постепенно да се увеличава с 2 mg/kg/h приблизително на всеки 30 минути, ако няма признаци на РСИ, до достигане на максимална скорост на инфузията 7 mg/kg/h. Скоростта на инфузията трябва да се определя въз основа от предишния опит на пациента по време на инфузия. Скоростта на инфузията може да се забави или инфузията временно да се спре в случай на леки до умерено тежки РСИ. В случай на тежки алергични реакции, анафилаксия, сериозни или тежки РСИ приложението трябва незабавно да се преустанови и да се започне подходящо медицинско лечение, вижте точки 4.3 и 4.4.

Инфузия в домашни условия

Може да се обмисли инфузия на ципаглюкозидаза алфа в домашни условия при пациенти, които понасят добре инфузиите и нямат анамнеза за умерено тежки или тежки РСИ в продължение на няколко месеца. Решението даден пациент да премине на инфузия в домашни условия трябва да бъде взето след оценка и по препоръка от лекуващия лекар. Основните съпътстващи заболявания на пациента и способността да се придържа към изискванията за инфузия в домашни условия трябва да се имат предвид при оценката на това дали пациентът е подходящ да получава инфузия в домашни условия. Трябва да се имат предвид следните критерии:

- Пациентът не трябва да има настоящо съпътстващо заболяване, което по мнението на лекаря може да повлияе способността на пациента да понесе инфузията.
- Състоянието на пациента се счита стабилно от медицинска гледна точка. Преди започването на инфузия в домашни условия трябва да се направи цялостна оценка.
- Пациентът трябва да е получавал инфузии на ципаглюкозидаза алфа под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с болестта на Ромре в продължение на няколко месеца, в болница или при други подходящи условия за амбулаторни грижи. Наличието на документация, показваща добре понесени инфузии е предпоставка за започване на инфузия в домашни условия.

- Пациентът трябва да желае и да може да спазва процедурите за инфузия в домашни условия.
- Необходимите условия за осъществяване на инфузия в дома, ресурсите за съответните процедури, включително обучение, трябва да бъдат осигурени и достъпни за медицинския специалист. Медицинският специалист трябва винаги да е на разположение по време на инфузията в домашни условия и определено време след инфузията, в зависимост от поносимостта на пациента преди започване на инфузия в домашни условия.

Ако пациентът получи нежелани реакции по време на инфузията в домашни условия, инфузията трябва да бъде спряна незабавно и трябва да се започне подходящо медицинско лечение (вж. точка 4.4). Може да се наложи последващите инфузии да се направят в болница или при подходящи амбулаторни условия, докато не отшуми нежеланата реакция. Дозата и скоростта на инфузия не трябва да се променят без да се направи консултация с лекуващия лекар.

Преди разреждането разтвореният продукт изглежда като бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор. За указания относно реконституиране и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Животозастрашаваща свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, когато при възобновяване на инфузията нежеланите реакции се появяват отново, вижте точки 4.4 и 4.8.
- Противопоказание за миглустант.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Анафилаксия и реакции, свързани с инфузията

При някои пациенти са възникнали тежка анафилаксия и РСИ по време на и след инфузията с ципаглюкозидаза алфа, вижте точка 4.8. Може да се приложи премедикация с перорален антихистамин, антипиретици и/или кортикостероиди, за да помогне за овладяването на признаци и симптоми, свързани с РСИ, възникнали при предишно лечение с ЕЗТ. Трябва да се обмисли намаляване на скоростта на инфузията, временно прекъсване на инфузията, симптоматично лечение с перорален антихистамин или антипиретици и предприемането на подходящи реанимационни мерки за овладяване на сериозни РСИ. Леки до умерени по тежест преходни РСИ могат да бъдат адекватно контролирани чрез забавяне на скоростта или прекъсване на инфузията; може да не се наложи медицинско лечение или прекратяване на приложението на ципаглюкозидаза алфа.

Ако възникнат анафилаксия или тежки алергични реакции, инфузията трябва незабавно да се прекъсне и да се започне подходящо медицинско лечение. Трябва да се спазват действащите медицински стандарти за спешно лечение на анафилактични реакции и да има лесно достъпна апаратура за кардиопулмонална реанимация. Рисковете и ползите от повторното приложение на ципаглюкозидаза алфа след анафилаксия или тежка алергична реакция трябва да се обмислят внимателно и да се вземат подходящи мерки за реанимация, ако се вземе решение за повторно приложение на лекарствения продукт. Ако пациентът получи анафилаксия или тежки алергични реакции в домашни условия и ако продължи терапията, следващите инфузии трябва

да се извършват в клинични условия с необходимото оборудване за овладяване на такива спешни медицински случаи.

Риск от остра кардиореспираторна недостатъчност при предразположени пациенти

Пациенти с остро основно респираторно заболяване или нарушена сърдечна и/или дихателна функция могат да бъдат изложени на риск те да се обострят сериозно по време на инфузиите. По време на инфузията на ципаглюкозидаза алфа трябва да има на разположение подходящи мерки за поддържаща медицинска грижа и наблюдение.

Реакции, свързани с образувани имунни комплекси

Съобщава се за реакции, свързани с имунни комплекси, при други ензимозаместителни терапии (ЕЗТ) при пациенти с високи титри на IgG антитела, включително тежки кожни реакции и нефротичен синдром. Не може да се изключи такъв ефект на класа на тези лекарства. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци и симптоми на системни реакции, свързани с имунни комплекси, докато получават ципаглюкозидаза алфа с миглустат. Ако възникнат реакции, свързани с имунни комплекси, трябва да се обмисли преустановяване на приложението на ципаглюкозидаза алфа и да се започне подходящо медицинско лечение. След реакция, свързана с имунни комплекси, при всеки отделен пациент трябва да се обмислят отново рисковете и ползите от повторното приложение на ципаглюкозидаза алфа.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 10,5 mg натрий във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 0,52% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията, свързани с употребата на ципаглюкозидаза алфа или ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат. Тъй като ципаглюкозидаза алфа е рекомбинантен човешки протеин, е малко вероятно да има цитохром Р450- или Р-gР-медиранни взаимодействия с други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват надеждни контрацептивни мерки по време на лечението с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат и в продължение на 4 седмици след преустановяване на лечението, вижте точка 5.3. Лекарственият продукт не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция.

Бременност

Няма клинични данни от употребата на ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат при бременни жени. При самостоятелно приложение ципаглюкозидаза алфа не показва репродуктивна токсичност. Проучванията при животни с миглустат, прилаган самостоятелно, както и с ципаглюкозидаза алфа и миглустат, показват репродуктивна токсичност, вижте точка 5.3. Терапията с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ципаглюкозидаза алфа и миглустат се секретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват секреция/екскреция на ципаглюкозидаза алфа в млякото, вижте точка 5.3. Не може да се изключи риск за новородени/кърмачета. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на ципаглюкозидаза алфа върху фертилитета.

Предклиничните данни не показват никакви значими нежелани находки с ципаглюкозидаза алфа, вижте точка 5.3.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ципаглюкозидаза алфа повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като има съобщения за замаяност, хипотония и сънливост като нежелани реакции. Необходимо е повишено внимание при шофиране или работа с инструменти или машини след прилагане на ципаглюкозидаза алфа.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, които могат да се отдадат само на ципаглюкозидаза алфа, са втрисане (4,0%), замаяност (2,6%), зачервяване (2,0%), сънливост (2,0%), дискомфорт в гръдния кош (1,3%), кашлица, (1,3%), подуване на мястото на инфузията (1,3%) и болка (1,3%).

Съобщените сериозни нежелани реакции, които могат да се отдадат само на ципаглюкозидаза алфа, са уртикария (2,0%), анафилаксия (1,3%), пирексия (0,7%), пресинкоп (0,7%), диспнея (0,7%), фарингеален оток (0,7%), хрипове (0,7%) и хипотония (0,7%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции е базирана на информацията от участници, лекувани с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат, от сборния анализ за безопасност в 3 клинични изпитвания. Общата средна продължителност на експозицията е 17,2 месеца.

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания са изброени в Таблица 1 по системно-органен клас по MedDRA. Съответните категории по честота са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Обобщение на нежеланите реакции от клинични изпитвания при участници, лекувани с ципаглукозидаза алфа

Системо-органен клас (СОК)	Честота	Нежелана реакция (предпочитан термин)
Нарушения на имунната система	Чести	Анафилактична реакция ^{‡1}
	Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност*, тремор, сънливост*, дисгеузия
	Нечести	Нарушение на равновесието, усещане за парене*, мигрена ⁴ , парестезия*, пресинкоп*
Сърдечни нарушения	Чести	Тахикардия ⁶
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване*
	Нечести	Хипотония, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея, кашлица*
	Нечести	Астма, орофарингеален дискомфорт*, фарингеален оток*, хрипове*
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, гадене, коремна болка ⁷ , флатуленция, подуване на корема, повръщане
	Нечести	Диспепсия*, болка в хранопровода*, езофагеален спазъм, дискомфорт в устата*, болка в устата, подут език*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Уртикария ³ , обрив ² , сърбеж, хиперхидроза
	Нечести	Промяна в цвета на кожата, оток на кожата*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми, миалгия, мускулна слабост
	Нечести	Артралгия, болка в хълбока, мускулна умора, мускулно-скелетна скованост
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, пирексия, втрисане, дискомфорт в гръдния кош*, оток на мястото на инфузията*, болка*
	Нечести	Астения, лицева болка, болка на мястото на инфузията*, неразположение*, болка в гръдния кош, която не е свързана със сърцето, периферен оток
Изследвания	Чести	Повишено кръвно налягане ⁵
	Нечести	Флуктуация на телесната температура*, намален брой лимфоцити
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Абразия на кожата*

* Съобщено при самостоятелно приложение на ципаглукозидаза алфа

‡ Вижте по-долу „Реакции, свързани с инфузията“.

¹ „Анафилаксия“, „анафилактичната реакция“ и „анафилактоидна реакция“ са групирани под „анафилаксия“.

² „Обрив, „еритематозен обрив“ и „макулозен обрив“ са групирани под „обрив“.

³ „Уртикария“, уртикариален обрив“ и „механична уртикария“ са групирани под „уртикария“.

⁴ „Мигрена“ и „мигрена с аура“ са групирани под „мигрена“.

⁵ „Хипертония“ и „повишено кръвно налягане“ са групирани под „повишено кръвно налягане“.

⁶ „Тахикардия“ и „синусова тахикардия“ са групирани под „тахикардия“.

⁷ „Коремна болка“, „болка в горната част на корема“ и „болка в долната част на корема“ са групирани под „коремна болка“.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията (РСИ)

Следните РСИ са съобщени при клиничното проучване фаза 3, по време на инфузията на ципаглюкозидаза алфа или в рамките на 2 часа след завършване на инфузията: подуване на корема, втрисане, пирексия, замаяност, дисгеузия, диспнея, сърбеж, обрив и зачервяване.

По време на изпитването фаза 3 при лечение с ципаглюкозидаза алфа и миглустат, 0,7% от пациентите са имали сериозна нежелана реакция - анафилаксия (характеризираща се с генерализиран сърбеж, диспнея и хипотония). 1,3% от пациентите, получавали ципаглюкозидаза алфа и миглустат, са прекратили лечението поради РСИ (анафилаксия и втрисане). Повечето РСИ са леки или умерени по тежест и с преходен характер.

Имуногенност

В изпитването фаза 3, процентът на лекуваните с ципаглюкозидаза алфа участници, нелекувани преди това с ЕЗТ, с положителен резултат от теста за специфични анти-rhGAA антитела и откриваеми титри, се увеличава от 0% на изходно ниво до 87,5% при последната визита по проучването; процентът на участниците, лекувани преди това с ЕЗТ, с положителен резултат от теста за специфични анти-rhGAA антитела и откриваеми титри остава стабилен при участниците, лекувани с ципаглюкозидаза алфа (83,1% на изходно ниво до 74,1% при последната визита по изпитването).

Повечето от участниците, лекувани и нелекувани преди това с ЕЗТ, получавали ципаглюкозидаза алфа са с положителен резултат от теста за неутрализиращи антитела (neutralising antibodies, Nabs) след лечението. Честотата на инхибиране на ензимната активност от Nabs е сходна между участниците, лекувани с ципаглюкозидаза алфа и тези на алглюкозидаза алфа.

Участници, които са имали РСИ след лечението, са изследвани за анти-rhGAA IgE (имуноглобулин Е) след възникването на РСИ; не е установена ясна тенденция по отношение на връзката между възникването на РСИ и честотата на поява на анти-rhGAA IgE или общия брой анти-rhGAA антитела.

Като цяло няма забележима връзка между имуногенността и безопасността, фармакокинетиката или фармакодинамичните ефекти. Пациентите обаче трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на системни реакции, свързани с образуване на имунни комплекси, вижте точка 4.4.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не са проучвани дози на ципаглюкозидаза алфа над 20 mg/kg телесно тегло и не е налице опит с инцидентно предозиране, за да се получи информация за овладяване на предозирането. За овладяване на нежеланите реакции вижте точки 4.4 и 4.8.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, ензими. АТС код: А16АВ23

Механизъм на действие

Болестта на Pompe се причинява от дефицит на кисела алфа-глюкозидаза (GAA), която разгражда гликогена до глюкоза в лизозомите. Ципаглюкозидаза алфа е предназначена да замести липсващия или с променена структура ендогенен ензим.

Ципаглюкозидаза алфа се стабилизира чрез миглустат, като се свежда до минимум загубата на ензимна активност в кръвта по време на инфузията на този хидролитичен гликоген-специфичен ензим, обогатен с бис-МБР N-гликани за свързване с висок афинитет с катион-независим маноза-6-фосфатен рецептор (cation-independent mannose-6-phosphate receptor, CI-MPR). След свързване той навлиза в лизозомата, където претърпява протеолитично разцепване и скъсяване на N-свързаните гликани, което е необходимо за получаване на най-зрялата и активна форма на ензима GAA. След това ципаглюкозидаза алфа проявява ензимната си активност при разцепването на гликогена, при което се редуцира интрамускулния гликоген, и намалява тъканното увреждане.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведено е 52-седмично, рандомизирано, двойносляпо, активно-контролирано, международно, многоцентрово клинично изпитване фаза 3 при възрастни участници (≥ 18 години), диагностицирани с болестта на Pompe. Участниците са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават ципаглюкозидаза алфа 20 mg/kg в комбинация със 195 mg или 260 mg миглустат на базата на теглото на участника или алглюкозидаза алфа 20 mg/kg в комбинация с плацебо през седмица в продължение на 52 седмици. Популацията за оценка на ефикасност включва общо 122 участници, от които 95 участници са получавали преди това ЕЗТ с алглюкозидаза алфа (лекувани с ЕЗТ) и 27 участници никога не са получавали ЕЗТ (нелекувани преди това с ЕЗТ).

Демографските данни, разстоянието, извървяно за 6 минути (6-Minute Walk Distance, 6MWD) на изходно ниво и прогнозираният форсиран витален капацитет (ФВК) в седнало положение, изразен в проценти, като цяло са сходни в 2-те рамена на лечение, вижте таблица 2. Повече от две трети (67%) от участниците, лекувани преди това с ЕЗТ, са на лечение с ЕЗТ повече от 5 години, преди да бъдат включени в изпитването фаза 3 (средно 7,4 години).

Таблица 2: Демографски данни на участниците и характеристики на изходно ниво

Характеристики на изходно ниво	Ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат n = 85	Алглюкозидаза алфа в комбинация с плацебо n = 37
Възраст при даване на информираното съгласие (години), средна стойност (SD)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Мъжки пол, n %	36 (42,4)	19 (51,4)
Тегло (kg), средна стойност (SD)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
Лекувани преди това с ЕЗТ, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)

Характеристики на изходно ниво	Ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат n = 85	Алглюкозидаза алфа в комбинация с плацебо n = 37
Възраст при първата доза ЕЗТ (години), средна стойност (SD)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), средна стойност (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
ФВК (%) в седнало положение, средна стойност (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: разстояние, извървяно за 6 минути; ЕЗТ: ензимозаместителна терапия; ФВК: прогнозиран форсиран витален капацитет в седнало положение, в проценти; SD: стандартно отклонение

Ключовите крайни точки за ефикасност включват оценка на 6MWD (първична крайна точка) и прогнозиран ФВК в седнало положение, в проценти. Ключовите фармакодинамични крайни точки включват серумна креатин киназа (КК) и тетразахариди на глюкозата в урината (Hex-4).

Двигателна функция

Разстояние, извървяно за 6 минути (6MWD) на седмица 52

Всички участници (лекувани преди това с ЕЗТ и нелекувани преди това с ЕЗТ) на лечение с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат показват средно подобрение 20,0 m в изминатото разстояние спрямо изходното ниво в сравнение с тези, получавали алглюкозидаза алфа-плацебо, при които средното разстояние е 8,3 метра, което показва ефект от лечението с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат 11,7 метра (95% ДИ [-1,0, 24,4]; (p = 0,07) (таблица 3).

Лекуваните преди това с ЕЗТ участници, които са на терапия с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат (n = 65), имат средно подобрение в извървяното разстояние спрямо изходното ниво 15,9 метра в сравнение със средно 1,0 метър при участниците на алглюкозидаза алфа в комбинация с плацебо (n = 30), което показва ефект от лечението с ципаглюкозидаза алфа/миглустат 14,9 метра (95% ДИ [1,2, 28,6]).

Нелекуваните преди това с ЕЗТ участници, които са на терапия с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат (n = 20), имат средно подобрение в извървяното разстояние спрямо изходното ниво 28,5 метра в сравнение с 52,7 метра при участниците на алглюкозидаза алфа в комбинация с плацебо (n = 7), показващо ефект от лечението с ципаглюкозидаза алфа/миглустат, изразяващ се в разстояние -24,2 метра. (95% ДИ [-60,0, 11,7]).

Таблица 3: Обобщение на 6MWD при всички участници на седмица 52

6MWD (метри)	Ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат	Алглюкозидаза алфа в комбинация с плацебо
Изходно ниво		
n	n = 85	n = 37
Средна стойност (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Медиана	359,5	365,5
Промяна спрямо изходното ниво на седмица 52		
n	n = 85	n = 37
Средна стойност (SD) (95% ДИ)	20,0 (3,5) (13,1; 26,9)	8,3 (5,3) (-2,2; 18,8)

Промяна до седмица 52 Разл. в средните стойности (SE (95% ДИ) 2-странна р-стойност	11,7 (6,4) (-1,0; 24,4) p = 0,07*
--	---

ДИ: доверителен интервал; Разл.: разлика; SD: стандартно отклонение; SE: стандартна грешка
Съобщени данни на базата на анализ чрез смесен модел за многократни измервания (mixed model for repeated measures, MMRM) с оценки в реално време (наблюдавана популация с намерение за лечение, ИТТ-OBS популация), изключващ стойностите с голямо отклонение в ИТТ популацията.

* Не е постигнато превъзходство по отношение на първичната крайна точка.

Белодробна функция

Прогнозиран ФВК в проценти, в седнало положение, на седмица 52

Всички участници (лекувани преди това с ЕЗТ и нелекувани преди това с ЕЗТ) на терапия с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат показват средна промяна във ФВК спрямо изходното ниво -1,4% в сравнение с -3,7% при участниците, лекувани с алглюкозидаза алфа/плацебо, което показва ефект от лечението с ципаглюкозидаза алфа/миглустат 2,3% (95% ДИ [0,2, 4,4]) (таблица 4).

Лекуваните преди с ЕЗТ участници на терапия с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат (n = 65) показват средна промяна във ФВК спрямо изходното ниво -0,2% в сравнение с -3,8% при участниците, лекувани с алглюкозидаза алфа в комбинация с плацебо (n = 30), което показва ефект от лечението с ципаглюкозидаза алфа/миглустат 3,6% (95% ДИ [1,3, 5,9]).

Нелекуваните преди това с ЕЗТ участници на терапия с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат (n = 20) показват средна промяна във ФВК спрямо изходното ниво -5,2% в сравнение с -2,4% при участниците на алглюкозидаза алфа-плацебо (n = 7), което показва сходен процент на намаление с разлика -2,8% с 95% ДИ (-7,8, 2,3).

Таблица 4: Обобщение на данните за прогнозирания ФВК в проценти при всички участници на седмица 52

Прогнозиран ФВК в проценти, в седнало положение	Ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат	Алглюкозидаза алфа в комбинация с плацебо
Изходно ниво		
n	n = 85	n = 37
Средна стойност (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Медиана	70,0	71,0
Промяна спрямо изходното ниво на седмица 52		
n	n = 85	n = 37
Средна стойност (SD) (95% ДИ)	-1,4 (0,6) (-2,5; -0,3)	-3,7 (0,9) (-5,4; -2,0)
Промяна до седмица 52 Разл. в средните стойности (SE) (95% ДИ)		2,3 (1,1) (0,2; 4,4)

ДИ: доверителен интервал; Разл.: разлика; SD: стандартно отклонение; SE: стандартна грешка
Съобщените данни на базата на анализ чрез смесен модел за многократни измервания (MMRM) с оценки в реално време (ИТТ-OBS популация), изключващ стойностите с голямо отклонение в ИТТ популацията.

Вторични крайни точки

Наблюдаваните ефекти за вторичните крайни точки подкрепят заключенията, направени въз основа на бМWD и ФВК в проценти, в седнало положение.

Участниците, които са лекувани с 20 mg/kg ципаглюкозидаза алфа в комбинация с ензимния стабилизатор миглустат през седмица, показват средно намаление -22,4% в стойностите на КК в сравнение със средно увеличение +15,6% при участниците, лекувани с алглюкозидаза алфа и плацебо и средно намаление -31,5% в стойностите на Нех-4 в сравнение със средно увеличение +11,0% при участниците, които са лекувани с алглюкозидаза алфа и плацебо след 52 седмици.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ципаглюкозидаза алфа в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на болестта на натрупването на гликоген тип II (болест на Pompe) (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ципаглюкозидаза алфа е оценена със и без прием на миглустат при 11 амбулаторни участници с късно проявяваща се болест на Pompe, лекувани преди това с ЕЗТ, като пикови концентрации се достигат приблизително в края на интравенозната инфузия, продължаваща 4 часа и намаляват двуфазно до 24 часа след началото на инфузията.

Таблица 5: Обобщение на стойностите на фармакокинетичните параметри при клинична доза

ФК параметър	Ципаглюкозидаза алфа 20 mg/kg в комбинация с миглустат 260 mg	Ципаглюкозидаза алфа 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-∞} = площ под кривата плазмена концентрация/време от нулевия момент до безкрайност; C_{max} = наблюдавана максимална плазмена концентрация

Разпределение

Не се очаква свързване на ципаглюкозидаза алфа с плазмените протеини. Средният обем на разпределение на ципаглюкозидаза алфа варира от 2,0 до 4,7 l. Полуживотът на разпределение се увеличава с 48% след употреба и на двете лекарства - ципаглюкозидаза алфа и миглустат. Съответно плазменният клирънс намалява с 27%.

След приложение на единична доза миглустат 260 mg в комбинация с ципаглюкозидаза алфа 20 mg/kg на гладно при възрастни с болест на Pompe в изпитване фаза 1/2, частичната AUC_{0-24h} (време от достигане на максимална плазмена концентрация в края на инфузията до 24 часа след началото на инфузията) на общия GAA протеин се увеличава с 44% в сравнение с ципаглюкозидаза алфа 20 mg/kg самостоятелно.

Ципаглюкозидаза алфа не преминава през кръвно-мозъчната бариера.

Елиминиране

Ципаглюкозидаза алфа се елиминира предимно чрез протеолитична хидролиза в черния дроб. Средният терминален елиминационен полуживот на ципаглюкозидаза алфа варира от 1,6 до 2,6 часа.

Специални популации

Пол, старческа възраст и расова/етническа принадлежност

Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ на сборни данни полът, възрастта (18 до 74 години) и расовата/етническа принадлежност нямат клинично значим ефект върху експозицията на ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат. От общия брой пациенти, лекувани с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат при клинични изпитвания при късно проявяващата се болест на Ромре, 17 (11%) са на възраст 65 до 74 години и нито един не е на възраст 75 и повече години.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката при терапия с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат не е оценявана при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания при терапия с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат при участници с нарушена бъбречна функция. Не се очаква разпределението на ципаглюкозидаза алфа да бъде повлияно от бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за ципаглюкозидаза алфа не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенност и мутагенност.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Не са установени ефекти на терапията с ципаглюкозидаза алфа в комбинация с миглустат върху сперматогенезата при плъхове.

В сегмент II на проучване на ембриофеталното развитие не са наблюдавани неблагоприятни находки при бременни плъхове или тяхното потомство при граница до 15,5 и 3,4 пъти по-висока експозиция, съответно за ципаглюкозидаза алфа и миглустат, въз основа на плазмената експозиция (AUC). При зайци обаче и в двете групи - третиран с миглустат и с комбинацията от двете лекарства (ципаглюкозидаза алфа с миглустат), се наблюдават ефекти върху майката, включително намалена консумация на храна и повишаване на телесното тегло. При сравнение с контролните групи не се наблюдава увеличение на сърдечносъдовите малформации и изменения в групите на ципаглюкозидаза алфа без миглустат. Тези резултати показват, че комбинацията от ципаглюкозидаза алфа с миглустат води до увеличаване на сърдечносъдовите малформации (атрезия на белодробния ствол, дефект във вентрикуларната преграда и дилатация на аортната дъга) при зайци при съответно 8,8 пъти и 4,8 пъти по-висока от максималната препоръчителна доза при хора (на база mg/kg) или съответно 12,1 пъти и 2,6 пъти въз основа на плазмената AUC след еднократна експозиция, или 84 и 18,5 въз основа на кумулативната експозиция за съответстващи схеми на лечение при хора и животни.

В проучване сегмент III на пре- и постнаталното развитие при плъхове, ципаглюкозидаза алфа самостоятелно или в комбинация с миглустат е прилагана на бременни женски индивиди. Наблюдавана е смъртност на майката и потомството при комбинираното приложение на ципаглюкозидаза алфа и миглустат и също така смъртността на потомството е повишена при приложение на ципаглюкозидаза алфа самостоятелно. Не е установено ниво без наблюдавани

неблагоприятни ефекти (NOAEL) за комбинацията при граница до 15,5 и 3,4 пъти по-висока експозиция, съответно за ципаглюкозидаза алфа и миглустат, въз основа на плазмената експозиция (AUC). Оценката на млякото при плъхове от групата на комбинирано лечение показва екскреция на миглустат и ципаглюкозидаза алфа в млякото на плъхове. 3 часа след дозата, съотношението между експозицията на ципаглюкозидаза алфа в млякото на плъхове спрямо плазмата е 0,038.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат дихидрат (E331)
Лимонена киселина монохидрат (E330)
Манитол (E421)
Полисорбат 80 (E433)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворена опаковка

3 години

Разтворен лекарствен продукт

След реконституиране е демонстрирана химическа, физическа и микробиологична стабилност за период от 24 часа при температура от 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка разтвореният продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно за разреждане, времето и условията за съхранение в периода на използване преди разреждането са отговорност на потребителя и нормално не трябва да надвишава 24 часа при температура от 2°C до 8°C.

Разреден лекарствен продукт

Демонстрирана е химическа, физическа и микробиологична стабилност на реконституирания разтвор след разреждане при концентрация между 0,5 mg/ml и 4 mg/ml за 24 часа при температура от 2°C до 8°C, последвано от 6 часа време за инфузия на стайна температура (до 25°C).

Използване на асептични техники

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя и нормално не трябва да е повече от 24 часа при температура от 2°C до 8°C, последвано от 6 часа време за инфузия на стайна температура (до 25°C).

Не замразявайте разтворения флакон или разредения разтвор на ципаглюкозидаза алфа в инфузионния сак.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне и реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

105 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор във флакон с обем 20 ml от неутрално боросиликатно прозрачно стъкло тип I, запечатан с хлоробутилова гумена запушалка 20 mm и с алуминиева обкатка с тъмносиво пластмасово капаче.

Опаковки, съдържащи 1, 10 и 25 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подготовка преди инфузията

Използвайте асептична техника.

Всеки флакон Rombiliti е само за еднократна употреба.

Изчисляване на дозата

Определете броя на флаконите с Rombiliti, които трябва да се разтворят на базата на теглото на пациента.

1. Тегло на пациента (kg) x доза (mg/kg) = доза на пациента (mg)
2. Дозата на пациента (в mg), разделена на 105 (mg на флакон) = брой флакони за реконституиране
 - Ако броят на флаконите не е цяло число, закръглете до следващото цяло число.

Пример: при пациент с тегло 65 kg за доза 20 mg/kg

- Доза на пациента (mg): 65 kg x 20 mg/kg = 1300 mg обща доза
- Брой флакони за реконституиране: 1300, делено на 105 mg на флакон = 12,38 флакона, които се **закръгляват до 13** флакона.
- Изтеглете по 7,0 ml от всеки от първите 12 флакона; количеството, което трябва да се изтегли от 13-ия флакон се изчислява така: 0,38 флакона x 7,0 ml = 2,66 ml, закръглява се до 2,7 ml.

Компоненти, необходими за реконституиране и разреждане

- Rombiliti 105 mg флакони
 - Стерилна вода за инжекции при стайна температура от 20°C до 25°C
 - Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор при стайна температура от 20°C до 25°C
- Забележка: Изберете размер на сака на базата на теглото на пациента.
- Игла с диаметър **18 G** или **по-малък**

Действия преди реконституиране

- Флаконите Rombiliti трябва да се извадят от хладилника (2°C до 8°C) и да се оставят да достигнат до стайна температура (т.е. приблизително 30 минути при температура 20°C до 25°C).

- Да не се използва, ако цветът на лиофилизирания прах е променен, ако запушалката е повредена или капачето на обкатката е отстранено.

Реконституиране на лиофилизирания прах

1. Разтворете съдържанието на всеки флакон, като добавите 7,2 ml стерилна вода за инжекции бавно, чрез накапване по вътрешната стена на флакона, а не директно върху лиофилизирания прах. Избягвайте да попада силна струя стерилна вода за инжекции върху лиофилизирания прах, както и разпенването му.
2. Наклонете и внимателно потъркаляйте всеки флакон, за да разтворите праха. Не обръщайте, не въртете и не разклащайте. Реконституирането на лиофилизирания прах обикновено отнема 2 минути.
3. Проверете флаконите с разтвор за наличие на видими частици и промяна в цвета. Разтвореният обем на разтвора изглежда бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт, без да съдържа чужди частици, и практически не съдържа частици под формата на бели до полупрозрачни частици. Да не се използва, ако при непосредствения оглед се забележат чужди частици или ако цветът на разтвора е променен.
4. Повторете горните стъпки за всички флакони, необходими за разреждане.

Разреждане и приготвяне на инфузионния сак

1. Изберете сак за интравенозна (i.v.) инфузия с достатъчен обем за постигане на крайната концентрация, която трябва да бъде в диапазона от 0,5 mg/ml до 4 mg/ml на разредения разтвор на ципаглукозидаза алфа за интравенозна инфузия.
2. Изгонете въздуха от инфузионния сак. Отстранете такъв обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, който да е равен на този, който ще бъде заменен с общия обем (ml) на разтворената ципаглукозидаза алфа.
3. Разтвореният обем позволява изтегляне на точно 7,0 ml (равни на 105 mg) от всеки флакон. Като използвате спринцовка с диаметър на иглата не по-голям от 18 G, бавно изтеглете разтвора от флаконите, включително от флакона, от който ще се изтегля по-малко от 7,0 ml, докато се получи дозата на пациента. Избягвайте разпенване в спринцовката. Изхвърлете останалия разтвор в последния флакон.
4. Бавно инжектирайте разтвора на ципаглукозидаза алфа направо в сака с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Не инжектирайте директно в празното пространство, което може да е останало в инфузионния сак.
5. Внимателно обърнете наопаки или разтрийте сака, за да смесите разредения разтвор. Не разклащайте и не разбърквайте прекомерно съдържанието на инфузионния сак. Инфузионният сак не трябва да се транспортира чрез пневматична тръбна система.

Инфузионният разтвор трябва да се приложи възможно най-скоро след приготвяне на разредения разтвор при стайна температура, вижте точка 4.2.

Подготовка за приложение

Ако инфузията не може да започне след разреждането, разреденият разтвор е стабилен до 24 часа, ако се съхранява в хладилник при 2°C до 8°C. Не се препоръчва съхранение при стайна температура, вижте условията на съхранение относно стабилността в периода на употреба. Да не се замразява или разклаща.

Съдържанието на сака с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтворът, съдържащ разредената ципаглукозидаза алфа, се прилага с помощта на инфузионна помпа.

Преди инфузия проверете дали в инфузионния сак има пяна и ако има такава, изчакайте, докато изчезне. Избягвайте да разклащате и работете с инфузионния сак внимателно, за да предотвратите образуване на пяна.

Трябва да се използва система за интравенозно приложение с вграден в системата филтър с размер 0,2 микрона с ниско протеинно свързване. Ако интравенозната система се запуши по време на инфузията, сменете филтъра.

Не трябва да се вливат други лекарствени продукти през съща интравенозна система, през която се влива разределения разтвор на ципаглюкозидаза алфа.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 АКК1
Ирландия
имейл: info@amicusrx.co.uk

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА)

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Нидерландия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Обучителни материали за инфузия в домашни условия

ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали за употреба на Pombiliti при инфузия в домашни условия, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Целта на обучителните материали, касаещи употребата на Pombiliti за инфузия в домашни условия, е да се предоставят насоки за това как да се контролира рискът от реакции, свързани с инфузията, включително реакции на свръхчувствителност от алергичен тип, при домашни условия.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Pombiliti е пуснат на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/обгрижващи лица, от които се очаква да предписват, отпускат или използват Pombiliti, имат достъп до/са снабдени със следния обучителен пакет:

- Ръководство за инфузия в домашни условия за медицински специалисти
- Ръководство за пациента/обгрижващото лице, включващо дневник на инфузиите

Ръководството за инфузия в домашни условия трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Описание как се приготвя и прилага Pombiliti, включително всички стъпки на приготвяне, реконституиране, разреждане и приложение;
- Насоки за медицинска оценка на пациента преди приложението на инфузията в домашни условия;
- Информация за признаците и симптомите, свързани с РСИ, и препоръчителните действия за овладяване на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при поява на симптоми.

Ръководството за пациента/обгрижващото лице трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Информация за признаците и симптомите, свързани с РСИ, и препоръчителни действия за овладяване на НЛР при поява на симптоми.
- Дневник на инфузиите, който може да се използва за записване на инфузиите и документиране на всички РСИ, свързани с продукта, включително реакции на свръхчувствителност от алергичен тип преди, по време на или след инфузията.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rombiliti 105 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
ципаглюкозидаза алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 105 mg ципаглюкозидаза алфа.
След реконституиране, разтворът съдържа 15 mg ципаглюкозидаза алфа на ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
Натриев цитрат дихидрат (E331)
Лимонена киселина монохидрат (E330)
Манитол (E421)
Полисорбат 80 (E433)
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон
10 флакона
25 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба

Интравенозно приложение след приготвяне и реконституиране

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ВНИМАНИЕ: Rombiliti трябва да се използва само с миглустат 65 mg твърди капсули.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amicus Therapeutics Europe Limited,
Block 1, Blanchardstown Corporate Park,
Ballycoolin Road, Blanchardstown,
Dublin D15 АКК1, Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1714/001 1 флакон
EU/1/22/1714/002 10 флакона
EU/1/22/1714/003 25 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pombiliti 105 mg
прах за концентрат
ципаглюкозидаза алфа

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.
i.v. приложение след приготвяне и реконституиране

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ВНИМАНИЕ: Pombiliti трябва да се използва само с миглустат 65 mg твърди капсули.

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

В. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Pombiliti 105 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор ципаглюкозидаза алфа (cipaglucosidase alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Pombiliti и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Pombiliti
3. Как се прилага Pombiliti
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pombiliti
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pombiliti и за какво се използва

Какво представлява Pombiliti

Pombiliti е вид „ензимозаместителна терапия“ (ЕЗТ), която се използва при лечението на късно проявяваща се болест на Помпе при възрастни. То съдържа активното вещество „ципаглюкозидаза алфа“.

За какво се използва

Pombiliti се използва винаги с друго лекарство, наречено миглустат 65 mg твърди капсули. Много е важно да прочетете също и листовката на миглустат 65 mg твърди капсули.

Ако имате някакви въпроси относно Вашите лекарства, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Как действа Pombiliti

Хората с болестта на Помпе имат ниски нива на ензима кисела алфа-глюкозидаза (GAA). Този ензим помага да се контролират нивата на гликоген (вид въглехидрат) в организма.

При болестта на Помпе в мускулите се натрупват високи нива на гликоген. Това пречи на правилното функциониране на мускулите, като например тези, които използвате при ходене, мускулите в близост до белите дробове, които участват при дишането, както и сърдечния мускул.

Pombiliti навлиза в мускулните клетки, които са засегнати от болестта на Помпе. Когато попадне в клетките, лекарството действа както GAA и помага да се разгради гликогена и неговите нива да са контролирани.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Pombiliti

Pombiliti не трябва да се прилага

- ако някога сте имали животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност или алергични реакции към:
 - ципаглюкозидаза алфа
 - миглустат
 - някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако предишна инфузия е трябвало да бъде спряна и не е могло да бъде възобновена поради животозастрашаваща реакция на свръхчувствителност.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Pombiliti.

Говорете веднага с лекар или медицинска сестра, ако това се отнася за Вас, ако смятате, че може да се отнася за Вас или ако някога сте имали такива реакции към друга ензимозаместителна терапия (ЕЗТ):

- алергични реакции, включително анафилаксия (тежка алергична реакция) – вижте точка 4, „Възможни нежелани лекарствени реакции“, относно симптомите на животозастрашаващите реакции.
- свързани с инфузията реакции, докато се лекувате с лекарството или в рамките на няколко часа след това – вижте по-долу точка 4, „Възможни нежелани лекарствени реакции“, относно симптомите на животозастрашаващите реакции.

Информирайте Вашия лекар, ако имате анамнеза за сърдечно или белодробно заболяване. Тези заболявания могат да се влошат по време на или непосредствено след инфузията Ви с Pombiliti. Кажете веднага на лекар или медицинска сестра, ако получите задух, кашлица, учестен или неравномерен пулс или някакви други симптоми, свързани с тези заболявания.

Също така, кажете на Вашия лекар, ако имате оток на краката или разпространяващ се оток по тялото, тежък обрив на кожата или забележите, че при уриниране в урината се образува пяна. Вашият лекар ще реши дали инфузията Ви с Pombiliti трябва да бъде спряна и ще Ви приложи подходящо медикаментозно лечение. Също така, Вашият лекар ще реши дали можете да продължите да получавате Pombiliti.

Лекарства, които трябва да се приемат преди лечението

Вашият лекар може да Ви даде други лекарства, преди да Ви бъде приложен Pombiliti. Тези лекарства включват:

- антихистамини и кортикостероиди за предотвратяване или намаляване на реакциите, свързани с инфузията.
- антипиретици за намаляване на температурата.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се прилага на пациенти на възраст под 18 години. Това е така, защото ефектите на Pombiliti в комбинация с миглустат при тази възрастова група не са известни.

Други лекарства и Pombiliti

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта, включително растителни лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, не приемайте това лекарство, а се консултирайте веднага с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Липсва опит от употребата на Pombiliti в комбинация с миглустат по време на бременност.

- Не трябва да приемате Pombiliti и/или да приемате миглустат 65 mg твърди капсули, ако сте бременна. Не забравяйте да кажете веднага на Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или ако планирате бременност. Може да има рискове за все още нероденото Ви бебе.
- Pombiliti, в комбинация с миглустат, не трябва да се прилага на жени, които кърмят. Трябва да се вземе решение дали да се спре лечението или да се преустанови кърменето.

Контрацепция и фертилитет

Пациентките с детероден потенциал трябва да използват надеждни методи за контрол на раждаемостта по време на и в продължение на 4 седмици след спиране на двете лекарства.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате замаяни, сънливи или да имате ниско кръвно налягане (хипотония) след приложението на Pombiliti или след приема на лекарства, които се вземат преди лечението. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Pombiliti съдържа натрий

Това лекарство съдържа 10,5 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 0,52% от препоръчания максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как се прилага Pombiliti

Pombiliti се прилага от лекар или медицинска сестра. Прилага се чрез капково вливане във вена. Това се нарича интравенозна инфузия.

Кажете на Вашия лекар, ако искате да сте на домашно лечение. Лекарят Ви ще прецени и ще реши дали за Вас е безопасно инфузиите с Pombiliti да се прилагат у дома. Ако получите някакви нежелани реакции по време на инфузия с Pombiliti, лицето от медицинския персонал, което прилага инфузията в домашни условия, може да спре инфузията и да започне подходящо медицинско лечение.

Pombiliti трябва да се използва заедно с миглустат. Можете да използвате само миглустат 65 mg капсули с ципаглюкозидаза алфа. **НЕ** използвайте миглустат 100 mg капсули (това е различен продукт). Следвайте указанията на Вашия лекар и прочетете листовката на миглустат 65 mg твърди капсули относно препоръчителната доза.

Колко Pombiliti се прилага

Количеството лекарство, което ще Ви бъде приложено, е на база на Вашето тегло. Препоръчителната доза е 20 mg на всеки килограм телесно тегло.

Кога се прилага и колко време отнема приложението на Pombiliti

- Pombiliti ще Ви бъде прилаган през седмица. Миглустат 65 mg капсули се приемат в същия ден, в който се прилага Pombiliti. За информация как да приемате миглустат вижте листовката на миглустат 65 mg твърди капсули.
- Инфузията на ципаглюкозидаза алфа трябва да започне 1 час след приема на миглустат 65 mg твърди капсули.
 - В случай на забавяне, инфузията трябва да започне не по-късно от 3 часа след приема на миглустат.
- Инфузията на ципаглюкозидаза алфа продължава приблизително 4 часа.

Фигура 1. Схема на прилагане на дозата



* Инфузията с ципаглюкозидаза алфа трябва да започне 1 час след приемането на капсулите миглустат. В случай на забавяне на инфузията, инфузията трябва да започне не по-късно от 3 часа след приемането на миглустат.

Преминаване от друга ензимозаместителна терапия (ЕЗТ)

Ако в момента се лекувате с друга ЕЗТ:

- Вашият лекар ще Ви каже кога да спрете другата ЕЗТ, преди да започне приложението на Pombiliti.
- Трябва да кажете на Вашия лекар, кога е завършило приложението на последната доза.

Ако Ви е приложено повече от необходимата доза Pombiliti

Ако имате затруднено дишане, чувствате се подути или подпухнали, или сърцето Ви бие учестено, може да Ви е приложено твърде голямо количество Pombiliti; трябва да кажете веднага на Вашия лекар. Прекалено бързото вливане на Pombiliti може да доведе до симптоми, свързани със задържане на твърде много течност в организма, задух, учестен пулс или оток, обхващащ обширна област от тялото.

Ако сте пропуснали Вашата доза Pombiliti

Ако сте пропуснали инфузия, моля, свържете се с Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро, за да запишете нов час за приложение на Pombiliti в комбинация с миглустат, който да е 24 часа след последния прием на миглустат.

Ако сте спрели приема на Pombiliti

Говорете с Вашия лекар, ако желаете да спрете лечението с Pombiliti. Симптомите на Вашето заболяване може да се влошат, ако спрете лечението.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Pombiliti се прилага заедно с миглустат и нежеланите реакции може да се дължат на при приема на всяко от тези лекарства. Нежелани реакции са наблюдавани главно по време на инфузията на Pombiliti (реакции, свързани с инфузията) или малко след това. Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако получите реакция, свързана с инфузията или алергична реакция. Някои от

тези реакции може да станат сериозни и животозастрашаващи. Вашият лекар може да Ви даде лекарства преди инфузията, за да ги предотврати.

Реакции, свързани с инфузията

Повечето реакции, свързани с инфузията са леки или умерени по степен на тежест. Симптомите на реакцията свързана с инфузията, може да включват затруднено дишане, подуване на корема, повишена температура, втрисане, замаяност, зачервяване на кожата, сърбяща кожа и обрив.

Алергични реакции

Алергичните реакции може да включват симптоми като обрив навсякъде по тялото, подпухнали очи, продължително затруднено дишане, кашлица, подуване на устните, езика или гърлото, сърбяща кожа и копривна треска.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Кашлица
- Внезапно зачервяване на лицето, врата или горната част на гръдния кош
- Болка в гърдите
- Обрив, сърбеж
- Повишаване на кръвното налягане
- Изпотяване
- Подуване на корема
- Изпускане на газове
- Редки, течни изпражнения
- Повръщане
- Гадене
- Повишена температура или втрисане
- Копривна треска
- Подуване или болка в областта на тялото, където е била вкарана иглата
- Мускулни крампи, мускулна болка, мускулна слабост
- Неволно треперене на една или повече части на тялото
- Прекомерно изпотяване
- Болка
- Променено усещане за вкус
- Чувство на умора през цялото време или сънливост
- Задух

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Затруднено дишане с пристъпи на кашлица, свистящ звук (хрипове) при издишване и задух (астма)
- Алергична реакция
- Подуване на ръцете, ходилата, глезените, краката
- Подуване на лицето
- Нарушено храносмилане
- Болка в корема
- Постоянно чувство на умора
- Възпалено или раздразнено гърло
- Болезнено и необичайно стягане в гърлото
- Дразнене в устата
- Болка в устата или дискомфорт в задната част на устата
- Болка в бузата, венците, устните, брадичката
- Загуба на сила и енергия, чувство на слабост
- Чувство на дискомфорт, общо усещане за мудност

- Усещане за парене
- Драскотини или увреждане на кожата
- Промени в телесната температура
- Намален брой на белите кръвни клетки – видно от изследванията
- Чувство на сънливост
- Замаяност
- Болка в ставите
- Болка в областта между бедрото и реброто
- Мускулна умора
- Повишена скованост на мускулите
- Неспособност да се пази или поддържа равновесие
- Ниско кръвно налягане
- Усещане за състояние, граничещо с припадък
- Болка от едната или от двете страни на главата, пулсираща болка, аура, болка в очите, чувствителност към светлина (мигрена)
- Промяна в цвета на кожата

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Pombiliti

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра е отговорен(а) за съхранението на това лекарство и правилното изхвърляне на отворените флакони. Следващата информация е предназначена само за медицински специалисти.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони: Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След разреждане се препоръчва незабавна употреба. Демонстрирано е и е възможно съхранение на сака за интравенозна инфузия с Pombiliti в продължение на 6 часа при 20°C - 25°C и 24 часа при 2°C - 8°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pombiliti

Активното вещество е ципаглюкозидаза алфа. Един флакон съдържа 105 mg ципаглюкозидаза алфа. След реконституиране, разтворът във флакона съдържа 15 mg ципаглюкозидаза алфа на ml. Препоръчителната крайна концентрация на ципаглюкозидаза алфа, разреждана в сака за интравенозна инфузия, е в диапазона от 0,5 mg/ml до 4 mg/ml.

Други съставки:

- Натриев цитрат дихидрат (E331)
- Лимонена киселина монохидрат (E330)
- Манитол (E421)
- Полисорбат 80 (E433)

Как изглежда Rombiliti и какво съдържа опаковката

Rombiliti е бял до бледожълтеникав прах. След приготвянето разтворът изглежда бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт, без чужди частици, практически не съдържа частици под формата на бели до полупрозрачни частици. Разтворът трябва да се разрежи допълнително в сак за интравенозна инфузия.

Rombiliti е прах за концентрат за инфузионен разтвор във флакон.

Опаковки по 1 флакон, 10 флакона или 25 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Ирландия
тел.: +353 (0) 1 588 0836
факс: +353 (0) 1 588 6851
имейл: info@amicusrx.co.uk

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба – реконституиране, разреждане и приложение

Pombiliti трябва да се **разтвори** с вода за инжекции, след това да се разреди с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и тогава да се приложи чрез интравенозна инфузия. Реконституирането и разреждането трябва да се извършват в съответствие с правилата за добра практика, особено по отношение на асептиката.

Тъй като това лекарство е протеин, в реконституирания разтвор и в инфузионните сакове с крайния разреден разтвор може да се образуват частици. Затова при приложението трябва да се използва вграден в системата филтър с размер 0,2 микрона с ниско протеинно свързване. Демонстрирано е, че използването на вграден в системата филтър с размер 0,2 микрона задържа видимите частици и не води до забележима загуба на протеини или активност.

Определете броя на флаконите, които трябва да се разтворят на базата на схемата на прилагане (mg/kg) при всеки отделен пациента и извадете необходимия брой флакони от хладилника, за да могат да достигнат стайна температура (приблизително 30 минути). Всеки флакон Pombiliti е само за еднократна употреба.

Използвайте асептична техника.

Реконституиране

Разтворете съдържанието на всеки флакон Pombiliti 105 mg със 7,2 ml вода за инжекции, като използвате спринцовка с диаметър на иглата не по-голям от 18 G. Добавете водата за инжекции чрез бавно накапване по стената на флакона, а не директно върху лиофилизирания прах. Наклонете и внимателно потъркаляйте всеки флакон. Не обръщайте, не въртете и не разклащайте. Обемът разтвор, готов за изтегляне изглежда бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт, без чужди частици и практически не съдържа бели до полупрозрачни частици. Направете непосредствен оглед на разтворените флакони за наличие на видими частици и промяна в цвета. Да не се използва, ако при непосредствения оглед се наблюдават чужди частици, различни от описаните по-горе, или ако цветът на разтвора е променен. pH на реконституирания разтвор е приблизително 6,0.

След реконституиране се препоръчва флаконите да се разреждат веднага (вижте по-долу).

Разреждане

Когато се разтвори, както е посочено по-горе, разтворът във флакона съдържа 15 mg ципаглюкозидаза алфа на ml. Реконституираният обем позволява изтегляне на точно 7,0 ml (равни на 105 mg) от всеки флакон. След това трябва да се разреди допълнително, както следва: Като използвате спринцовка с диаметър на иглата не по-голям от 18 G, бавно изтеглете разтвора от всеки флакон, включително от флакона, от който ще се изтегля по-малко от 7,0 ml, докато се получи дозата на пациента. Препоръчителната крайна концентрация на ципаглюкозидаза алфа в инфузионния сак е в диапазона от 0,5 mg/ml до 4 mg/ml. Изгонете въздуха от инфузионния сак. Също така отстранете такъв обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, който да е равен на този, който ще бъде заменен с реконституирания Pombiliti. Бавно инжектирайте разтвора на Pombiliti направо в инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Внимателно обърнете наопаки или разтрийте инфузионния сак, за да смесите разредения разтвор. Не разклащайте и не разбърквайте прекомерно инфузионния сак.

Крайният инфузионен разтвор трябва да се приложи възможно най-скоро след приготвянето му.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приложение

Инфузията на Rombiliti трябва да започне 1 час след приема на миглустат капсули. В случай на забавяне инфузията трябва да започне не по-късно от 3 часа след приема на миглустат.

Препоръчителната схема на прилагане на Rombiliti е 20 mg/kg телесно тегло, прилаган през седмица като интравенозна инфузия.

Инфузиите трябва да се прилагат на стъпки. Препоръчва се инфузията да започне с начална скорост 1 mg/kg/h и постепенно да се увеличава с 2 mg/kg/h приблизително на всеки 30 минути, ако няма признаци на реакции свързани с инфузията (РСИ), до достигане на максимална скорост 7 mg/kg/h.