

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pombiliti 105 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 105 mg cipaglukosidasy alfa.

Po rekonstituci jedna injekční lahvička (viz bod 6.6) obsahuje koncentrovaný roztok cipaglukosidasy alfa\* 15 mg na ml.

\* Lidská kyselá  $\alpha$ -glukosidasa s bis-fosforylovanými N-glykany (bis-M6P) se vyrábí technologií rekombinantní DNA na ovariálních buňkách křečička čínského (CHO).

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 10,5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát)

Bílý až slabě nažloutlý lyofilizovaný prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pombiliti (cipaglukosidasa alfa) je dlouhodobá enzymová substituční terapie v kombinaci se stabilizátorem enzymů miglustatem k léčbě dospělých s pozdní formou Pompeho nemoci (deficitu kyselého  $\alpha$ -glukosidázy [GAA]).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

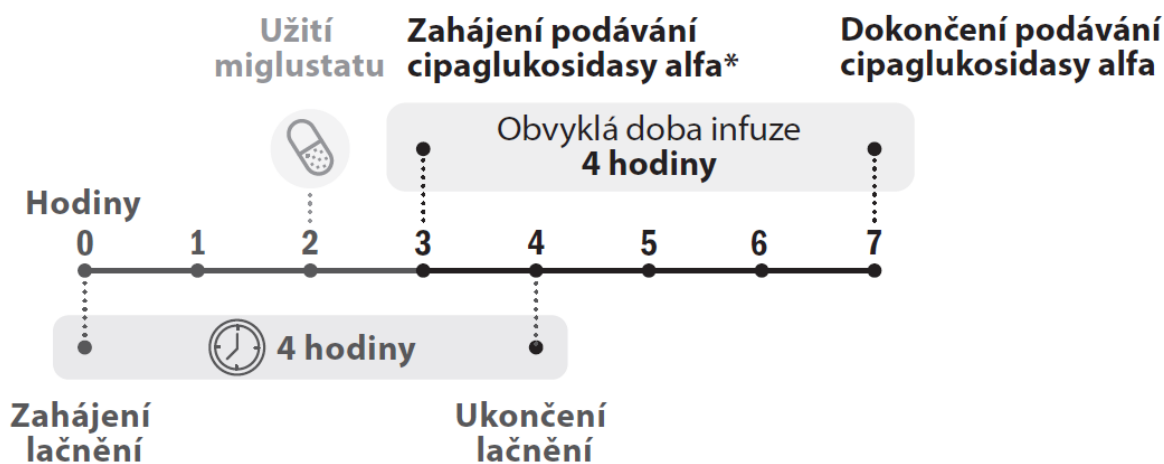
Léčba má být prováděna lékařem se zkušenostmi s léčbou pacientů s Pompeho nemocí nebo jinými dědičnými metabolickými nebo nervosvalovými onemocněními.

Cipaglukosidasa alfa se musí používat v kombinaci s miglustatem 65 mg ve formě tvrdých tobolek. Z tohoto důvodu je třeba si před použitím cipaglukosidasy alfa přečíst souhrn údajů o přípravku pro miglustat 65 mg tvrdé tablety ohledně počtu tobolek (podle tělesné hmotnosti), doby podávání a doby, po kterou má být pacient nalačno.

## Dávkování

Doporučená dávka cipaglukosidasy alfa je 20 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za dva týdny. Infuze přípravku Pombiliti má být zahájena za 1 hodinu po užití tobolek miglustatu. V případě zpoždění infuze nesmí být infuze zahájena později než za 3 hodiny po užití miglustatu.

Obrázek 1. Časová osa dávky



\* Infuzi cipaglukosidasy alfa je třeba zahájit za 1 hodinu po užití tobolek miglustatu. V případě zpoždění infuze nesmí být infuze zahájena později než za 3 hodiny po užití miglustatu.

Odpověď pacienta na léčbu musí být rutinně posuzována na základě komplexního hodnocení všech klinických projevů onemocnění. V případě nedostatečné odpovědi nebo netolerovatelných bezpečnostních rizik je třeba zvážit vysazení cipaglukosidasy alfa v kombinaci s miglustatem, viz bod 4.4. Oba léčivé přípravky se buď musí podávat dále, nebo musí být oba vysazeny.

### *Převedení pacientů z jiné enzymové substituční terapie (ERT)*

Pokud pacient přechází z jiné ERT na cipaglukosidasu alfa v kombinaci s miglustatem, léčba cipaglukosidasou alfa s miglustatem může být zahájena v době následující naplánované dávky (tj. přibližně za 2 týdny po posledním podání ERT).

Pacientům, kteří přešli z jiné ERT na léčbu cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem, je třeba doporučit, aby pokračovali v premedikaci používané při předchozí léčbě ERT, aby se minimalizovaly reakce související s infuzí (IAR; *infusion-associated reactions*). V závislosti na snášenlivosti může být premedikace upravena, viz bod 4.4.

### *Vynechaná dávka*

Pokud infuze cipaglukosidasy alfa nemůže být zahájena do 3 hodin po perorálním podání miglustatu, léčbu cipaglukosidasou alfa a miglustatem je třeba přeplánovat na dobu nejdříve za 24 hodin po užití miglustatu. Pokud dojde k vynechání cipaglukosidasy alfa i miglustatu, léčba má proběhnout co nejdříve.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Zkušenosti s podáváním cipaglukosidasy alfa v kombinaci s miglustatem u pacientů starších 65 let jsou omezené. U starších pacientů není nutná úprava dávkování, viz bod 5.2.

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

Bezpečnost a účinnost léčby cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem nebyla hodnocena u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater. Při podávání jednou za dva týdny se neočekává, že

zvýšená plazmatická expozice miglustatu v důsledku středně těžké nebo těžké poruchy funkce ledvin nebo jater významně ovlivní expozici cipaglukosidasy alfa, a nepředpokládá se, že by klinicky významným způsobem ovlivnila účinnost a bezpečnost cipaglukosidasy alfa. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost cipaglukosidasy alfa u pacientů s poruchou funkce jater nebyla hodnocena a u těchto pacientů nelze doporučit žádný specifický dávkovací režim.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost léčby cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem u pediatrických pacientů mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Cipaglukosidasy alfa se podává intravenózní infuzí.

Infuze dávky 20 mg/kg se obvykle podává v průběhu 4 hodin, pokud je tolerována. Infuze má být podávána s postupným zvyšováním rychlosti. Doporučuje se zahájit infuzi cipaglukosidasy alfa při počáteční rychlosti 1 mg/kg/h. Rychlost infuze lze postupně zvyšovat přibližně každých 30 minut o 2 mg/kg/h, pokud se neprojeví žádné známky IAR, až do dosažení maximální rychlosti infuze 7 mg/kg/h. Rychlost infuze se musí řídit zkušenostmi u pacienta během předchozí infuze. Rychlost infuze může být snížena nebo dočasně zastavena v případě mírných až středně závažných IAR. V případě těžkých alergických a anafylaktických reakcí a závažných nebo těžkých IAR je nutné podávání okamžitě ukončit a zahájit vhodnou léčbu, viz body 4.3 a 4.4.

#### *Podávání infuze v domácím prostředí*

Podávání infuze cipaglukosidasy alfa v domácím prostředí lze zvážit u pacientů, kteří infuze dobře tolerují a nemají v anamnéze středně těžké nebo těžké IAR po dobu několika měsíců. Rozhodnutí k podávání infuzí pacientovi v domácím prostředí má být provedeno po vyhodnocení a doporučení ošetřujícím lékařem. Při hodnocení způsobilosti pacienta k podávání infuze v domácím prostředí je třeba vzít v úvahu přidružená onemocnění pacienta a jeho schopnost dodržovat požadavky na podávání infuze v domácím prostředí. Je třeba zvážit následující kritéria:

- Pacient nesmí mít žádné probíhající souběžné onemocnění, které by podle názoru lékaře mohlo ovlivnit pacientovu schopnost tolerovat infuzi.
- Pacientův zdravotní stav je považován za stabilní. Před zahájením podávání infuze v domácím prostředí musí být provedeno komplexní hodnocení.
- Pacient musel několik měsíců dostávat infuze cipaglukosidasy alfa pod dohledem lékaře s odbornými zkušenostmi s léčbou pacientů s Pompeho nemocí, a to v nemocnici nebo v jiném vhodném zařízení ambulantní péče. Dokumentace o dobře tolerovaných infuzích je předpokladem pro zahájení podávání infuzí v domácím prostředí.
- Pacient musí být ochoten a schopen dodržovat postupy pro podávání infuzí v domácím prostředí.
- Zdravotnickému pracovníkovi musí být k dispozici infrastruktura, zdroje a postupy pro podávání infuzí v domácím prostředí, včetně zaškolení. Zdravotnický pracovník má být vždy k dispozici během podávání infuze v domácím prostředí a po určenou dobu po infuzi, v závislosti na pacientově toleranci před zahájením infuze v domácím prostředí.

Pokud se u pacienta během podávání infuze v domácím prostředí vyskytnou nežádoucí reakce, je třeba infuzi okamžitě zastavit a zahájit vhodnou léčbu (viz bod 4.4). Následné infuze možná budou muset být provedeny v nemocnici nebo ve vhodném zařízení ambulantní péče, dokud takovéto nežádoucí reakce nevymizí. Dávka a rychlost infuze se nesmí měnit bez konzultace s odpovědným lékařem.

Rekonstituovaný přípravek před naředěním vypadá jako čirý až opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok. Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

- Život ohrožující hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, pokud se opětovné nasazení nezdařilo, viz body 4.4 a 4.8.
- Kontraindikace pro miglustat.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Anafylaktická reakce a reakce související s infuzí (IAR; *infusion-associated reactions*)

U některých pacientů se během infuze a po infuzi cipaglukosidasy alfa vyskytla závažná anafylaktická reakce a IAR, viz bod 4.8. Premedikace perorálními antihistaminiky, antipyretiky a/nebo kortikosteroidy může být podána ke zvládnutí známek a příznaků souvisejících s IAR, které se vyskytly při předchozí léčbě ERT. Pro zvládnutí závažných IAR je třeba zvážit snížení rychlosti infuze, dočasné přerušení infuze, symptomatickou léčbu perorálními antihistaminiky nebo antipyretiky a vhodná resuscitační opatření. Mírné až středně těžké a přechodné IAR mohou být adekvátně zvládnuty snížením rychlosti infuze nebo přerušením infuze; farmakologická léčba nebo přerušení léčby cipaglukosidasou alfa nemusí být nutné.

Pokud dojde k anafylaktické nebo těžké alergické reakci, infuze musí být okamžitě pozastavena a musí být zahájena vhodná léčba. Je třeba dodržovat aktuální lékařské standardy pro neodkladnou léčbu anafylaktických reakcí a musí být k dispozici kardiopulmonální resuscitační zařízení. Je třeba pečlivě zvážit rizika a přínosy opakovaného podávání cipaglukosidasy alfa po anafylaktické nebo těžké alergické reakci, v případě rozhodnutí o opětovném podávání léčivého přípravku musí být k dispozici vhodná resuscitační opatření. Pokud se u pacienta objeví anafylaktická nebo těžká alergická reakce v domácím prostředí a pokud pacient pokračuje v léčbě, musí další infuze proběhnout v klinickém prostředí, které má vybavení pro řešení takovýchto emergentních zdravotních situací.

#### Riziko akutního kardiorespiračního selhání u náchylných pacientů

U pacientů se základním akutním respiračním onemocněním nebo zhoršenou srdeční a/nebo respirační funkcí existuje riziko závažné exacerbace jejich srdeční nebo respirační poruchy během podávání infuzí. Během podávání infuze cipaglukosidasy alfa musí být okamžitě k dispozici vhodná opatření pro lékařskou podporu a monitorování.

#### Reakce související s imunokomplexem

U jiných ERT byly u pacientů s vysokým titrem IgG protilátek hlášeny reakce související s imunokomplexem, včetně těžkých kožních reakcí a nefrotického syndromu. Nelze vyloučit potenciální skupinový účinek. Během podávání cipaglukosidasy alfa s miglustatem je nutné u pacientů sledovat klinické známky a příznaky systémových reakcí souvisejících s imunokomplexem. Pokud se objeví reakce související s imunokomplexem, je třeba zvážit ukončení podávání cipaglukosidasy alfa a má se zahájit vhodná léčba. Po reakci související s imunokomplexem je u každého pacienta nutné individuálně znovu zvážit rizika a přínosy opakovaného podání cipaglukosidasy alfa.

## Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10,5 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,52 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí související s používáním cipaglukosidasy alfa nebo cipaglukosidasy alfa v kombinaci s miglustatem. Vzhledem k tomu, že cipaglukosidasa alfa je rekombinantní lidský protein, jsou u ní nepravděpodobné interakce s jinými léčivými přípravky zprostředkované cytochromem P450 nebo P-gP.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Antikoncepce u žen

Ženy v plodném věku musí používat spolehlivou antikoncepci během léčby cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem a po dobu 4 týdnů po jejím ukončení, viz bod 5.3. Léčivý přípravek se nedoporučuje u žen v plodném věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci.

#### Těhotenství

Klinické údaje o podávání cipaglukosidasy alfa v kombinaci s miglustatem těhotným ženám nejsou k dispozici. Samotná cipaglukosidasa alfa nevykázala reprodukční toxicitu. Studie na zvířatech se samotným miglustatem a s cipaglukosidasou alfa a miglustatem prokázaly reprodukční toxicitu, viz bod 5.3. Podávání cipaglukosidasy alfa v kombinaci s miglustatem se v těhotenství nedoporučuje.

#### Kojení

Není známo, zda se cipaglukosidasa alfa a miglustat vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování cipaglukosidasy alfa do mléka, viz bod 5.3. Riziko pro novorozence/kojené děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání léčby cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích cipaglukosidasy alfa na fertilitu.

Předklinické údaje neodhalily žádná významná nežádoucí zjištění týkající se cipaglukosidasy alfa, viz bod 5.3.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cipaglukosidasa alfa má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože jako nežádoucí účinky byly hlášeny závrat', hypotenze a ospalost. Při řízení nebo používání jakýchkoli nástrojů nebo strojů po podání cipaglukosidasu alfa je nutná opatrnost.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky připisovanými pouze cipaglukosidasu alfa byly třesavka (4,0 %), závrat' (2,6 %), zrudnutí (2,0 %), somnolence (2,0 %), hrudní diskomfort (1,3 %), kašel (1,3 %), zduření v místě infuze (1,3 %) a bolest (1,3 %).

Hlášenými závažnými nežádoucími účinky připisovanými pouze cipaglukosidasu alfa byly kopřivka (2,0 %), anafylaktická reakce (1,3 %), pyrexie (0,7 %), presynkopa (0,7 %), dyspnoe (0,7 %), faryngeální edém (0,7 %), sípot (0,7 %) a hypotenze (0,7 %).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

K posouzení nežádoucích reakcí byly použity informace od subjektů léčených cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem ze souhrnné analýzy bezpečnosti na základě 3 klinických hodnocení. Celková průměrná doba trvání expozice byla 17,2 měsíce.

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA v tabulce 1. Odpovídající kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1: Souhrn nežádoucích účinků z klinických hodnocení u subjektů léčených cipaglukosidasou alfa**

Třída orgánových systémů (SOC)	Frekvence	Nežádoucí účinek (preferovaný termín)
Poruchy imunitního systému	Časté	Anafylaktická reakce <sup>‡1</sup>
	Méně časté	Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrat' <sup>*</sup> , tremor, somnolence <sup>*</sup> , dysgeuzie
	Méně časté	Porucha rovnováhy, pocit pálení <sup>*</sup> , migréna <sup>4</sup> , parestezie <sup>*</sup> , presynkopa <sup>*</sup>
Srdeční poruchy	Časté	Tachykardie <sup>6</sup>
Cévní poruchy	Časté	Zrudnutí <sup>*</sup>
	Méně časté	Hypotenze, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe, kašel
	Méně časté	Astma, orofaryngeální diskomfort <sup>*</sup> , faryngeální edém <sup>*</sup> , sípot <sup>*</sup>
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, nauzea, bolest břicha <sup>7</sup> , flatulence, břišní distenze, zvracení
	Méně časté	Dyspepsie <sup>*</sup> , bolest jícnu <sup>*</sup> , jícnový spasmus, orální diskomfort <sup>*</sup> , bolest úst, zduřelý jazyk <sup>*</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Kopřivka <sup>3</sup> , vyrážka <sup>2</sup> , pruritus, hyperhidróza
	Méně časté	Kožní diskolorace, kožní edém <sup>*</sup>

Třída orgánových systémů (SOC)	Frekvence	Nežádoucí účinek (preferovaný termín)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové spazmy, myalgie, svalová slabost
	Méně časté	Artralgie, bolest v boku, svalová únava, muskuloskeletální ztuhlost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, pyrexie, třesavka, hrudní diskomfort*, zduření v místě infuze*, bolest*
	Méně časté	Astenie, bolest obličeje, bolest v místě infuze*, malátnost*, nekardiální bolest na hrudi, periferní zduření
Vyšetření	Časté	Krevní tlak zvýšený <sup>5</sup>
	Méně časté	Tělesná teplota kolísající*, počet lymfocytů snížený
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	Abraze kůže*

\* Hlášeno pouze s cipaglukosidasou alfa.

‡ Viz níže „Reakce související s infuzí“.

<sup>1</sup> Anafylaxe, anafylaktická reakce a anafylaktoidní reakce jsou seskupeny pod termín anafylaxe.

<sup>2</sup> Vyrážka, erytematózní vyrážka a makulózní vyrážka jsou seskupeny pod termín vyrážka.

<sup>3</sup> Kopřivka, kopřivkový výsev a mechanická kopřivka jsou seskupeny pod termín kopřivka.

<sup>4</sup> Migréna a migréna s aurou jsou seskupeny pod termín migréna.

<sup>5</sup> Hypertenze a krevní tlak zvýšený jsou seskupeny pod termín krevní tlak zvýšený.

<sup>6</sup> Tachykardie a sinusová tachykardie jsou seskupeny pod termín tachykardie.

<sup>7</sup> Bolest břicha, bolest v horní části břicha a bolest v dolní části břicha jsou seskupeny pod termín bolest břicha.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Reakce související s infuzí (IAR)*

Ve studii fáze 3 byly během podávání infuze cipaglukosidasou alfa nebo během 2 hodin po dokončení této infuze hlášeny následující IAR: břišní distenze, třesavka, pyrexie, závrať, dysgeuzie, dyspnoe, pruritus, vyrážka a zrudnutí.

U 0,7 % pacientů se během klinického hodnocení fáze 3 s podáváním cipaglukosidasou alfa a miglustatu vyskytl závažný nežádoucí účinek - anafylaktická reakce (charakterizovaná generalizovaným pruritem, dyspnoí a hypotenzí). Kvůli IAR (anafylaktické reakci a třesavce) ukončilo léčbu 1,3 % pacientů, kterým byla podávána cipaglukosidasou alfa a miglustat. Většina IAR byla mírná nebo středně těžká a byla přechodné povahy.

#### *Imunogenita*

V klinickém hodnocení fáze 3 se u subjektů bez předchozí léčby ERT, které byly léčeny cipaglukosidasou alfa, zvýšilo procento subjektů s pozitivními specifickými protilátkami proti rhGAA a detekovatelnými titry z 0 % ve výchozím stavu na 87,5 % při poslední návštěvě ve studii; procento subjektů s předchozí léčbou ERT s pozitivními specifickými protilátkami proti rhGAA a detekovatelnými titry zůstalo stabilní u subjektů léčených cipaglukosidasou alfa (z 83,1 % ve výchozím stavu na 74,1 % při poslední návštěvě ve studii).

Většina subjektů s předchozí léčbou ERT a bez předchozí léčby ERT, kterým byla podávána cipaglukosidasou alfa, měla po léčbě pozitivní výsledky na neutralizační protilátky (Nabs). Incidence výskytu neutralizačních protilátek schopných inhibovat enzymové aktivity byla podobná u subjektů léčených buď cipaglukosidasou alfa, nebo alglukosidasou alfa.

Subjekty, u nichž se po léčbě vyskytly IAR, byly testovány na protilátky IgE (imunoglobulin E) anti.rhGAA po výskytu IAR; nebyla zjištěna žádná jasná tendence výskytu IAR s incidencí IgE anti-rhGAA nebo s celkovými protilátkami anti-rhGAA.



Celkově nebyla zjištěna žádná zjevná souvislost mezi imunogenitou a bezpečností, farmakokinetikou nebo farmakodynamickými účinky. U pacientů však mají být sledovány známky a příznaky systémových reakcí souvisejících s imunokomplexem, viz bod 4.4.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### **4.9 Předávkování**

Nebyly studovány dávky cipaglukosidasy alfa překračující 20 mg/kg tělesné hmotnosti a nebyly zaznamenány žádné zkušenosti s předávkováním, aby bylo možné informovat o léčbě při předávkování. Informace o zvládnutí nežádoucích reakcí jsou uvedeny v bodech 4.4 a 4.8.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva; enzymy. ATC kód: A16AB23

#### Mechanismus účinku

Pompeho nemoc je způsobena deficitem kyselé alfa-glukosidasy (GAA), která rozkládá glykogen na glukózu v lysozomu. Cipaglukosidasa alfa má nahradit chybějící nebo narušený endogenní enzym.

Cipaglukosidasa alfa je stabilizována miglustatem minimalizujícím pokles aktivity enzymu v krvi během infuze tohoto hydrolytického enzymu specifického pro glykogen obohaceného o bis-M6P N-glykany pro vazbu na vysoce afinitní, na kationtu nezávislý receptor pro manóza-6-fosfát (CI-MPR). Po navázání dojde k internalizaci v lysozomu, kde probíhají procesy proteolytického štěpení a uvolnění z N-glykanu, které jsou oba potřebné k získání co nejrarejší a aktivní formy enzymu GAA. Cipaglukosidasa alfa poté enzymaticky působí při štěpení glykogenu, omezení intramuskulárního glykogenu a zmírňování poškození tkáně.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Bylo provedeno 52týdenní, randomizované, dvojité zaslepené, aktivně kontrolované, mezinárodní, multicentrické klinické hodnocení fáze 3 u dospělých subjektů ( $\geq 18$  let) s diagnózou Pompeho nemoci. Subjekty byly randomizovány v poměru 2 : 1 k podávání 20 mg/kg cipaglukosidasy alfa v kombinaci se 195 mg nebo 260 mg miglustatu podle tělesné hmotnosti subjektu, nebo 20 mg/kg alglukosidasy alfa v kombinaci s placebem jednou za dva týdny po dobu 52 týdnů. Populace pro hodnocení účinnosti zahrnovala celkem 122 subjektů, z nichž 95 subjektů v minulosti podstupovalo enzymovou substituční terapii (ERT) s alglukosidasou alfa (s předchozí léčbou ERT) a 27 subjektů nikdy nepodstoupilo ERT (bez předchozí léčby ERT).

Demografické údaje, výchozí vzdálenost dosažená během šestiminutové chůze (6MWD; *6-Minute Walk Distance*) a procento predikované hodnoty usilovné vitální kapacity (FVC) vsedě byly obecně podobné ve 2 léčebných ramenech (viz Tabulka 2). Více než dvě třetiny (67 %) subjektů s předchozí léčbou ERT dostávaly léčbu ERT více než 5 let před zařazením do klinického hodnocení fáze 3 (průměr 7,4 let).

**Tabulka 2: Demografické údaje a výchozí charakteristiky subjektů**

<b>Výchozí charakteristiky</b>	<b>Cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem n = 85</b>	<b>Alglukosidasou alfa v kombinaci s placebem n = 37</b>
Věk při poskytnutí informovaného souhlasu (roky), průměr (SD)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Mužské pohlaví, n %	36 (42,4)	19 (51,4)
Tělesná hmotnost (kg), průměr (SD)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
S předchozí léčbou ERT, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Věk při první dávce ERT (roky), průměr (SD)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), průměr (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
% FVC vsedě, průměr (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: vzdálenost dosažená během šestiminutové chůze; ERT: enzymová substituční terapie; FVC: procento predikované hodnoty usilovné vitální kapacity vsedě; SD: směrodatná odchylka

Klíčové cílové parametry účinnosti zahrnovaly hodnocení 6MWD (primární cílový parametr) a procento predikované FVC vsedě. Klíčové farmakodynamické cílové parametry zahrnovaly kreatinínázu (CK) v séru a glukózové tetrasacharidy v moči (Hex-4).

### Motorická funkce

#### *Vzdálenost dosažená během šestiminutové chůze (6MWD) po 52 týdnech*

U všech subjektů (s předchozí léčbou ERT a bez předchozí léčby ERT) léčených cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem došlo k prodloužení vzdálenosti, kterou ušly, v průměru o 20,0 metrů oproti výchozí hodnotě ve srovnání se subjekty léčenými alglukosidasou alfa a placebem, u nichž to bylo v průměru o 8,3 metrů, což znamená účinek léčby cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem 11,7 metrů (95% CI [-1,0; 24,4];  $p = 0,07$ ) (Tabulka 3).

Subjekty s předchozí léčbou ERT, které byly léčeny cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem ( $n = 65$ ), vykazovaly průměrné zlepšení ušlé vzdálenosti o 15,9 metrů oproti výchozí hodnotě ve srovnání s průměrnou hodnotou 1,0 metru u alglukosidasou alfa v kombinaci s placebem ( $n = 30$ ), což naznačuje účinek léčby cipaglukosidasou alfa s miglustatem 14,9 metrů (95% CI [1,2; 28,6]).

Subjekty bez předchozí léčby ERT, které byly léčeny cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem ( $n = 20$ ), vykazovaly průměrné zlepšení ušlé vzdálenosti o 28,5 metrů oproti výchozí hodnotě ve srovnání s 52,7 metru pro alglukosidasou alfa v kombinaci s placebem ( $n = 7$ ), což naznačuje účinek léčby cipaglukosidasou alfa/miglustatem -24,2 metrů (95% CI [-60,0; 11,7]).

**Tabulka 3: Souhrn 6MWD u všech subjektů po 52 týdnech**

<b>6MWD (metry)</b>	<b>Cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem</b>	<b>Alglukosidasou alfa v kombinaci s placebem</b>
Výchozí hodnota		
n	n = 85	n = 37
průměr (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
medián	359,5	365,5
Změna oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu		
n	n = 85	n = 37
průměr (SD)	20,0 (3,5)	8,3 (5,3)
(95% CI)	(13,1; 26,9)	(-2,2; 18,8)
Změna do 52. týdne rozdíl průměrů (SE)	11,7 (6,4)	
(95% CI)	(-1,0; 24,4)	
2stranná hodnota p	p = 0,07*	

CI: interval spolehlivosti; Diff.: rozdíl; SD: směrodatná odchylka; SE: standardní chyba

Hlášené údaje vycházející z analýzy smíšeného modelu pro opakovaná měření (MMRM; *mixed model for repeated measures*) se skutečnými časovými body hodnocení (populace ITT-OBS) s vyloučením odlehých hodnot v populaci ITT.

\* U primárního cílového parametru nebylo dosaženo superiority.

#### Plicní funkce

##### *Procento predikované FVC vsedě po 52 týdnech*

Všechny subjekty (s předchozí léčbou ERT a bez předchozí léčby ERT) léčené cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem vykázaly průměrnou hodnotu změny FVC oproti výchozímu stavu o -1,4 % ve srovnání se změnou u subjektů léčených alglukosidasou alfa s placebem o -3,7 %, což naznačuje léčebný účinek cipaglukosidasou alfa s miglustatem 2,3 % (95% CI [0,2; 4,4]) (Tabulka 4).

Subjekty s předchozí léčbou ERT léčené cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem (n = 65) vykázaly průměrnou změnu hodnoty FVC oproti výchozímu stavu o -0,2 % ve srovnání se subjekty léčenými alglukosidasou alfa v kombinaci s placebem (n = 30) o -3,8 %, což naznačuje léčebný účinek cipaglukosidasou alfa s miglustatem 3,6 % (95% CI [1,3; 5,9]).

Subjekty bez předchozí léčby ERT léčené cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem (n = 20) vykázaly průměrnou změnu hodnoty FVC oproti výchozímu stavu o -5,2 % ve srovnání se subjekty léčenými alglukosidasou alfa s placebem (n = 7) o -2,4 %, což naznačuje podobnou míru poklesu o -2,8% rozdíl s 95% CI (-7,8; 2,3).

**Tabulka 4: Souhrn procenta predikované FVC u všech subjektů po 52 týdnech**

<b>Procento predikované FVC vsedě</b>	<b>Cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem</b>	<b>Alglukosidasou alfa v kombinaci s placebem</b>
Výchozí hodnota		
n	n = 85	n = 37
průměr (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
medián	70,0	71,0
Změna oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu		
n	n = 85	n = 37
průměr (SD)	-1,4 (0,6)	-3,7 (0,9)
(95% CI)	(-2,5; -0,3)	(-5,4; -2,0)

Změna do 52. týdne rozdíl průměrů (SE) (95% CI)	2,3 (1,1) (0,2; 4,4)
---	-------------------------

CI: interval spolehlivosti; Diff.: rozdíl; SD: směrodatná odchylka; SE: standardní chyba  
Hlášené údaje vycházející z analýzy smíšeného modelu pro opakovaná měření (MMRM; *mixed model for repeated measures*) se skutečnými časovými body hodnocení (populace ITT-OBS) s vyloučením odlehlých hodnot v populaci ITT.

### Sekundární cílové parametry

Pozorované účinky u sekundárních cílových parametrů podporovaly závěry učiněné na základě 6MWD a predikované FVC vsedě.

Subjekty léčené cipaglukosidasou alfa 20 mg/kg v kombinaci se stabilizátorem enzymů miglustatem jednou za dva týdny vykazovaly průměrný pokles CK o -22,4 % ve srovnání s průměrným zvýšením o +15,6 % u subjektů léčených alglukosidasou alfa s placebem, a průměrný pokles Hex-4 o -31,5 % ve srovnání s průměrným zvýšením o +11,0 % u subjektů léčených alglukosidasou alfa s placebem po 52 týdnech.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s cipaglukosidasou alfa u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě glykogenózy typu II (Pompeho nemoc) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Cipaglukosidasa alfa byla hodnocena s miglustatem a bez miglustatu u 11 ambulantních subjektů s pozdní formou Pompeho nemoci, které podstoupily předchozí léčbu ERT. Maximálních koncentrací dosahovala přibližně na konci 4hodinové doby podávání i.v. infuze a klesala bifázickým způsobem do 24 hodin od zahájení infuze.

**Tabulka 5: Farmakokinetický souhrn při klinické dávce**

FK parametr	Cipaglukosidasa alfa 20 mg/kg v kombinaci s miglustatem 260 mg	Cipaglukosidasa alfa 20 mg/kg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg*h/ml)	1 812 (20,8)	1 410 (15,9)

AUC<sub>0-∞</sub> = plocha pod křivkou od času 0 do nekonečna; C<sub>max</sub> = maximální pozorovaná koncentrace v plazmě

### Distribuce

Neočekává se vazba cipaglukosidasy alfa na plazmatické proteiny. Průměrná hodnota distribučního objemu cipaglukosidasy alfa se pohybovala v rozmezí od 2,0 do 4,7 l. Distribuční poločas se zvýšil o 48 % po použití cipaglukosidasy alfa s miglustatem. Plazmatická clearance se odpovídajícím způsobem snížila o 27 %.

Po podání jednorázové dávky miglustatu 260 mg v kombinaci s cipaglukosidasou alfa 20 mg/kg nalačno u dospělých s Pompeho nemocí v klinickém hodnocení fáze 1/2 se částečná AUC<sub>tmax-24h</sub> (doba od maximální koncentrace na konci infuze do 24 hodin po zahájení infuze) pro celkový protein GAA zvýšila o 44 % oproti samotné cipaglukosidasou alfa 20 mg/kg.

Cipaglukosidasa alfa neprostupuje přes hematoencefalickou bariéru.

## Eliminace

Cipaglukosidasa alfa je eliminována především v játrech proteolytickou hydrolyzou. Průměrný poločas terminální eliminace cipaglukosidasa alfa se pohyboval v rozmezí od 1,6 do 2,6 hodiny.

## Zvláštní populace

### *Pohlaví, starší osoby a rasová/etnická příslušnost*

Podle sdružené populační farmakokinetické analýzy nemělo pohlaví, věk (18 až 74 let) a rasový/etnický původ klinicky významný vliv na expozici cipaglukosidasa alfa v kombinaci s miglustatem. Z celkového počtu pacientů léčených cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem v klinických hodnoceních u pozdní formy Pompeho nemoci bylo 17 (11 %) pacientů ve věku 65 až 74 let a žádnému pacientovi nebylo 75 let a více.

### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika cipaglukosidasy alfa v kombinaci s miglustatem nebyla hodnocena u pacientů s poruchou funkce jater.

### *Porucha funkce ledvin*

U subjektů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné studie s léčbou cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem. Neočekává se, že by eliminace cipaglukosidasa alfa byla ovlivněna poruchou funkce ledvin.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje pro cipaglukosidasou alfa získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a po opakovaném podávání, genotoxicity, karcinogenity a mutagenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

### Reprodukční a vývojová toxikologie

U potkanů nebyl pozorován žádný účinek léčby cipaglukosidasou alfa v kombinaci s miglustatem na spermatogenezi.

V segmentu II studie embryofetálního vývoje nebyly u cipaglukosidasy alfa s miglustatem na základě plazmatické expozice AUC pozorovány žádné nežádoucí nálezy u březích potkanů nebo jejich potomků, a to až do úrovně 15,5násobku, respektive 3,4násobku expozice. Avšak u králíků byly jak pro miglustat, tak pro kombinované skupiny (cipaglukosidasa alfa s miglustatem) patrné účinky na matku včetně snížené konzumace potravy a nárůstu tělesné hmotnosti. Ve srovnání s kontrolními skupinami nebyly zvýšeny kardiovaskulární malformace a variace ve skupinách s cipaglukosidasou alfa bez miglustatu. Tyto výsledky naznačují, že u králíků vedla kombinace cipaglukosidasy alfa s miglustatem v dávkách 8,8násobku, respektive 4,8násobku maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) (na základě mg/kg), nebo 12,1násobku, respektive 2,6násobku na základě plazmatické AUC po jednorázové expozici, nebo 84 a 18,5 na základě kumulativní expozice u odpovídajícího dávkovacího schématu u lidí a zvířat, k nárůstu kardiovaskulárních malformací (atretický plicní kmen, defekt komorového septa a rozšířený aortální oblouk).

V segmentu III studie prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů byla březím samicím podána cipaglukosidasa alfa samostatně nebo v kombinaci s miglustatem. U kombinované léčby cipaglukosidasou alfa a miglustatem byla pozorována mortalita matek a mláďat a u samotné cipaglukosidasy alfa byla rovněž zvýšená mortalita u mláďat. U kombinace cipaglukosidasy alfa s miglustatem na základě plazmatické expozice AUC neexistovala při úrovni expozice do 15,5násobku, respektive 3,4násobku žádná hodnota bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL). Vyšetření mléka potkanů ze skupiny s kombinovanou léčbou prokázalo vylučování miglustatu

a cipaglukosidasy alfa do potkaního mléka. Za tři hodiny po podání dávky byl poměr expozice cipaglukosidasa alfa v potkaním mléce k plazmě 0,038.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát natrium-citrátu (E 331)  
Monohydrát kyseliny citronové (E 330)  
Mannitol (E 421)  
Polysorbát 80 (E 433)

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřený obal

3 roky

#### Rekonstituovaný léčivý přípravek

Po rekonstituci byla chemická, fyzikální a mikrobiologická stabilita prokázána po dobu 24 hodin při 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě k naředění, doba a podmínky uchování přípravku po otevření a před naředěním jsou v odpovědnosti uživatele, a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, .

#### Naředěný léčivý přípravek

Po naředění po rekonstituci byla chemická, fyzikální a mikrobiologická stabilita pro koncentraci od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml prokázána po dobu 24 hodin při 2 °C až 8 °C, a následně po dobu 6 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), aby bylo možné podat infuzi.

#### Použití aseptických technik

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření jsou v odpovědnosti uživatele, a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C a následně 6 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), aby bylo možné podat infuzi.

Rekonstituovaný přípravek v injekční lahvičce i naředěný roztok cipaglukosidasy alfa v infuzním vaku chraňte před mrazem.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

105 mg prášku pro koncentrát pro infuzní roztok v 20ml injekční lahvičce z neutrálního borosilikátového čirého skla typu I uzavřené 20mm chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem s tmavě šedým plastovým uzávěrem.

Balení obsahující 1, 10 a 25 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Příprava před infuzí

Použijte aseptickou techniku.

Každá injekční lahvička přípravku Pombiliti je pouze k jednorázovému použití.

### Výpočet dávky

Určete počet injekčních lahviček přípravku Pombiliti, které mají být rekonstituovány, na základě tělesné hmotnosti pacienta.

1. Tělesná hmotnost pacienta (kg) x dávka (mg/kg) = dávka pro pacienta (mg).
2. Dávka pro pacienta (v mg) vydělená číslem 105 (mg v jedné injekční lahvičce) = počet injekčních lahviček k rekonstituci.

- Pokud je po výpočtu počet injekčních lahviček vyjádřený desetinným číslem, zaokrouhlete nahoru na další celé číslo.

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

- Dávka pro pacienta (mg):  $65 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/kg} = \text{celková dávka } 1\,300 \text{ mg}$ .
- Počet injekčních lahviček k rekonstituci:  $1\,300 \text{ děleno } 105 \text{ mg v jedné injekční lahvičce} = 12,38$  injekčních lahviček a **zaokrouhleno** na 13 injekčních lahviček.
- Odeberte 7,0 ml z každé z prvních 12 injekčních lahviček;  
 $0,38 \text{ injekční lahvička} \times 7,0 \text{ ml} = 2,66 \text{ ml}$  zaokrouhleno na 2,7 ml ze 13. injekční lahvičky.

### Vybavení potřebné k rekonstituci a naředění

- injekční lahvičky přípravku Pombiliti 105 mg.
- Sterilní voda pro injekci při pokojové teplotě 20 °C až 25 °C.
- Injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) při pokojové teplotě 20 °C až 25 °C.  
Poznámka: Velikost vaku zvolte podle tělesné hmotnosti pacienta.
- Jehla o průměru **18G nebo menší**.

### Činnosti před rekonstitucí

- Injekční lahvičky přípravku Pombiliti vyjměte z chladničky (2 °C až 8 °C) a nechte je vytemperovat na pokojovou teplotu (tj. přibližně 30 minut při 20 °C až 25 °C).
- Přípravek nepoužívejte, pokud má lyofilizovaný prášek změněnou barvu, nebo pokud je uzávěr poškozený nebo je odstraněno víčko.

### Rekonstituce lyofilizovaného prášku

1. Rekonstituujte každou injekční lahvičku pomalým přidáním 7,2 ml sterilní vody pro injekci po kapkách po stěně injekční lahvičky, nikoli přímo na lyofilizovaný prášek. Dbejte na to, aby nedošlo k silnému nárazu sterilní vody pro injekci na lyofilizovaný prášek, a zabraňte pění.

2. Každou injekční lahvičku opatrně nakloňte a jemně otáčejte, aby se prášek rozpustil. Neobracejte ji dnem vzhůru, nekrujte s ní ani ji neprotřepávejte. Rekonstituce lyofilizovaného prášku obvykle trvá 2 minuty.
3. Proveďte kontrolu rekonstituovaných injekčních lahviček, zda neobsahují částice a nedošlo ke změně barvy. Rekonstituovaný objem je čirý až opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, bez cizích částic a prakticky bez částic ve formě bílých až průsvitných částic. Pokud po okamžité kontrole zjistíte přítomnost cizích látek nebo pokud má roztok změněnou barvu, přípravek nepoužívejte.
4. Opakujte výše uvedené kroky pro potřebný počet injekčních lahviček určených k naředění.

#### Naředění a příprava infuzního vaku

1. Vyberte intravenózní (i.v.) vak o dostatečném objemu pro dosažení konečného cílového rozmezí koncentrace od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml pro naředěný roztok cipaglukosidasy alfa pro i.v. infuzi.
2. Odstraňte vzduch z infuzního vaku. Odeberte stejný objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), který bude nahrazen celkovým objemem (ml) rekonstituované cipaglukosidasy alfa.
3. Rekonstituovaný objem umožňuje přesné natažení 7,0 ml (odpovídá 105 mg) z každé injekční lahvičky. Pomocí injekční stříkačky s jehlou o maximálním průměru 18G pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok z injekčních lahviček, včetně objemu menšího než 7,0 ml z injekční lahvičky, která bude použita jen částečně, dokud nezískáte příslušnou dávku pro pacienta. Dbejte na to, aby nedocházelo k pění v injekční stříkačce. Zlikvidujte veškerý zbývající rekonstituovaný roztok v poslední injekční lahvičce.
4. Pomalu vsťikněte rekonstituovaný roztok cipaglukosidasy alfa přímo do vaku s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Nedávejte jej přímo do vzduchového prostoru, který může zůstat uvnitř infuzního vaku.
5. Infuzní vak opatrně převraťte dnem vzhůru nebo jej masírujte, aby se naředěný roztok promíchal. Neprotřepávejte infuzní vak ani jej nemíchejte příliš agresivně. K přepravě infuzního vaku nepoužívejte potrubní poštu.

Infuzní roztok má být podán co nejdříve po naředění při pokojové teplotě, viz bod 4.2.

#### Příprava na podání

Pokud není možné zahájit infuzi ihned po naředění, je naředěný roztok stabilní po dobu až 24 hodin v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. Uchovávání při pokojové teplotě se nedoporučuje, viz doba a podmínky uchovávání a stabilita před podáním přípravku. Chraňte před mrazem a neprotřepávejte.

Vak s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) obsahující naředěnou cipaglukosidasou alfa se podává pomocí infuzní pumpy.

Před infuzí zkontrolujte, zda se v infuzním vaku nevytvořila pěna, a pokud přípravek pění, nechte pěnu rozptýlit. Zamezte protřepávání a zacházejte s infuzním vakem opatrně, aby nedošlo k pění.

Použijte intravenózní set s 0,2mikronovým in-line filtrem s nízkou vazbou proteinů. Pokud se i.v. linka v průběhu infuze zablokuje, vyměňte filtr.

Jiné léčivé přípravky nesmí být podávány infuzí stejnou i.v. linkou jako naředěný roztok cipaglukosidasy alfa.

#### Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.



## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Manufacturing Packaging Farmaca (MPV) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Nizozemsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

### Edukační materiály pro podávání infuzí v domácím prostředí

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) se musí dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu edukačních materiálů o použití přípravku Pombiliti pro infuze v domácím prostředí, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a jakýchkoli dalších aspektů tohoto programu.

Cílem edukačních materiálů pro použití přípravku Pombiliti pro infuze v domácím prostředí je poskytnout pokyny ke zvládnutí rizika reakcí souvisejících s infuzí, včetně hypersenzitivních reakcí alergického typu, v domácím prostředí.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek Pombiliti uváděn na trh, všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/ošetřovatelé, u nichž se očekává, že budou předepisovat, vydávat nebo používat přípravek Pombiliti, obdrželi následující edukační materiály:

- Příručku pro zdravotnické pracovníky k podávání infuzí v domácím prostředí,
- Příručku pro pacienta/ošetřovatele včetně deníku pro záznam infuzí.

Příručka k podávání infuzí v domácím prostředí má obsahovat následující klíčové prvky:

- podrobnosti o přípravě a podání přípravku Pombiliti, včetně všech kroků přípravy, rekonstituce, naředění a podání,
- návod k posouzení pacienta z lékařského hlediska před podáním infuze v domácím prostředí,
- informace o známkách a příznacích souvisejících s IAR a doporučená opatření pro zvládnutí nežádoucích účinků (ADR), když se objeví příznaky.

Příručka pro pacienta/ošetřovatele má obsahovat následující klíčové prvky:

- informace o známkách a příznacích souvisejících s IAR a doporučená opatření pro zvládnutí ADR, když se objeví příznaky,
- deník pro záznam infuzí, který lze použít k zaznamenávání infuzí a dokumentaci veškerých IAR souvisejících s přípravkem, včetně hypersenzitivních reakcí alergického typu před infuzí, během ní nebo po ní.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pombiliti 105 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
cipaglukosidasa alfa

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 105 mg cipaglukosidasy alfa.  
Po rekonstituci roztok obsahuje 15 mg cipaglukosidasy alfa na ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Dihydrát natrium-citrátu (E 331)

Monohydrát kyseliny citronové (E 330)

Mannitol (E 421)

Polysorbát 80 (E 433)

Více informací naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

10 injekčních lahviček

25 injekčních lahviček

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

UPOZORNĚNÍ: Přípravek Pombiliti užívejte pouze s miglustatem 65 mg ve formě tvrdých tobolek.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1714/001 1 injekční lahvička

EU/1/22/1714/002 10 injekčních lahviček

EU/1/22/1714/003 25 injekčních lahviček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.



**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY**

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Pombiliti 105 mg  
Prášek pro koncentrát  
cipaglukosidasa alfa

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.  
i. v. podání po rekonstituci a naředění

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

UPOZORNĚNÍ: Přípravek Pombiliti užívejte pouze s miglustatem 65 mg ve formě tvrdých tobolek

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**Příbalová informace: informace pro pacienta**  
**Pombiliti 105 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok**  
cipaglukosidasa alfa

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Pombiliti a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Pombiliti podán
3. Jak se přípravek Pombiliti podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pombiliti uchovávat
6. Obsah balení a další informace

## **1. Co je přípravek Pombiliti a k čemu se používá**

### **Co je přípravek Pombiliti**

Přípravek Pombiliti je typ „enzymové substituční terapie“ (ERT), která se používá k léčbě pozdní formy Pompeho nemoci u dospělých. Obsahuje léčivou látku cipaglukosidasu alfa.

### **K čemu se používá**

Přípravek Pombiliti se vždy používá v kombinaci s jiným lékem nazývaným miglustat 65 mg tvrdé tobolky. Je velmi důležité, abyste si přečetl(a) i příbalovou informaci pro miglustat 65 mg tvrdé tobolky.

Máte-li jakékoli otázky týkající se Vašich léků, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **Jak přípravek Pombiliti účinkuje**

Lidé s Pompeho nemocí mají nízké hladiny enzymu nazývaného kyselá  $\alpha$ -glukosidasa (GAA). Tento enzym pomáhá regulovat hladiny glykogenu (druhu cukru) v těle.

U Pompeho nemoci se ve svalích v těle hromadí vysoké hladiny glykogenu. Brání tak svalům, jako jsou svaly, které Vám pomáhají při chůzi, svalům pod plícemi, které Vám pomáhají dýchat, a srdečnímu svalu, aby fungovaly správně.

Přípravek Pombiliti vstupuje do svalových buněk, které jsou postiženy Pompeho nemocí. V buňkách léčivý přípravek účinkuje jako enzym kyselá glukosidasa a pomáhá rozkládat glykogen a kontrolovat jeho hladiny.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Pombiliti podán**

### **Přípravek Pombiliti Vám nesmí být podán**

- jestliže jste někdy měl(a) život ohrožující alergickou reakci na:
  - cipaglukosidasa alfa
  - miglustat

- kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže předchozí infuze musela být zastavena a nemohla být znovu zahájena kvůli život ohrožujícím alergickým reakcím.

### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Pombiliti se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

**Okamžitě se obraťte na lékaře nebo zdravotní sestru**, pokud se Vás týká níže uvedené, nebo pokud si myslíte, že by se Vás to mohlo týkat, nebo pokud jste někdy měl(a) takovéto reakce při jiné enzymové substituční terapii (ERT):

- Alergické reakce, včetně anafylaxe (těžké alergické reakce) – příznaky život ohrožujících reakcí viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“ níže.
- Reakce související s infuzí v průběhu podávání infuze léčivého přípravku nebo během několika málo následujících hodin – příznaky život ohrožujících reakcí viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“ níže.

Pokud jste v minulosti trpěl(a) onemocněním srdce nebo plic, sdělte to lékaři. Tato onemocnění se v průběhu podávání infuze přípravku Pombiliti nebo bezprostředně po ní mohou zhoršit.

Pokud se u Vás vyskytne dušnost, kašel, rychlý nebo nepravidelný srdeční tep nebo jakékoli jiné obtíže v důsledku těchto onemocnění, sdělte to ihned lékaři nebo zdravotní sestře.

Pokud trpíte otoky nohou nebo rozsáhlými otoky těla, závažnou kožní vyrážkou nebo máte při močení zpěněnou moč, rovněž informujte svého lékaře. Lékař rozhodne, zda je třeba ukončit infuzi přípravku Pombiliti, a zahájí vhodnou léčbu. Lékař rovněž rozhodne, zda můžete nadále užívat přípravek Pombiliti.

### **Léky podávané před léčbou**

Lékař Vám může dát jiné léky, než Vám bude podán přípravek Pombiliti. Mezi tyto léky patří:

- antihistaminika a kortikosteroidy k prevenci nebo omezení reakcí souvisejících s infuzí,
- antipyretika ke snížení horečky.

### **Děti a dospívající**

Tento léčivý přípravek nemá být podáván pacientům mladším 18 let. Je tomu tak proto, že účinky přípravku Pombiliti ve spojení s miglustatem nejsou v této věkové skupině známy.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Pombiliti**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Týká se to i léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, včetně rostlinných přípravků.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Nejsou k dispozici žádné údaje o užívání přípravku Pombiliti v kombinaci s miglustatem během těhotenství.

- Pokud jste těhotná, neměla byste užívat přípravek Pombiliti a/nebo miglustat 65 mg tvrdé tobolky. Oznamte ihned svému lékaři, pokud otěhotníte, domníváte se, že byste mohla být těhotná, nebo pokud plánujete otěhotnět. Mohou existovat rizika pro nenarozené dítě.
- Kojícím ženám nemá být přípravek Pombiliti v kombinaci s miglustatem podáván. Bude nutné rozhodnout, zda má být ukončena léčba nebo kojení.

### **Antikoncepce a plodnost**

Pacientky v plodném věku musí používat spolehlivé metody antikoncepce během léčby a 4 týdny po ukončení léčby oběma přípravky.

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po podání přípravku Pombiliti nebo po lécích podávaných před léčbou můžete pociťovat závrať, ospalost nebo nízký krevní tlak. Pokud k tomu dojde, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

## Přípravek Pombiliti obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 10,5 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,52 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

### 3. Jak se přípravek Pombiliti podává

Přípravek Pombiliti Vám podává lékař nebo zdravotní sestra. Podává se infuzí (kapačkou) do žíly. Říká se tomu nitrožilní infuze.

Informujte svého lékaře, pokud byste chtěl(a) být léčen(a) doma. Lékař vyhodnotí, zda je ve Vašem případě podávání infuze přípravku Pombiliti v domácím prostředí bezpečné, a podle toho rozhodne. Pokud se u Vás v průběhu podávání infuze přípravku Pombiliti objeví jakékoli nežádoucí účinky, zdravotník odpovídající za podání infuze v domácím prostředí může infuzi zastavit a zahájit vhodnou léčbu.

Přípravek Pombiliti se užívá společně s miglustatem. Společně s cipaglukosidasou alfa můžete užívat pouze miglustat 65 mg tvrdé tobolky. **NEUŽÍVEJTE** miglustat 100 mg tobolky (jde o jiný přípravek). Dodržujte pokyny lékaře a přečtete si příbalovou informaci pro miglustat 65 mg tvrdé tobolky, kde je uvedena doporučená dávka.

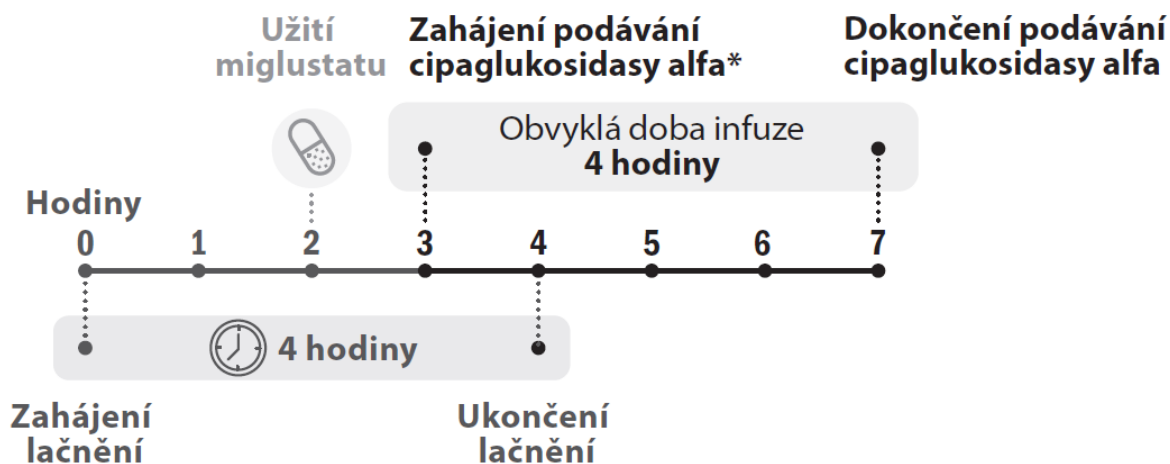
## Kolik přípravku Pombiliti se podává

Množství léku, které Vám bude podáno, závisí na Vaší tělesné hmotnosti. Doporučená dávka přípravku je 20 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti.

## Kdy a jak dlouho se přípravek Pombiliti podává

- Přípravek Pombiliti Vám bude podáván jednou za dva týdny. Miglustat 65 mg tvrdé tobolky budete užívat ve stejný den jako přípravek Pombiliti. Informace o tom, jak miglustat užívat, naleznete v příbalové informaci pro miglustat 65 mg tvrdé tobolky.
- Infuze cipaglukosidasy alfa má začít za 1 hodinu po užití miglustatu 65 mg ve formě tvrdých tobolek.
  - V případě zpoždění nemá být infuze zahájena později než za 3 hodiny po užití miglustatu.
- Infuze cipaglukosidasy alfa trvá přibližně 4 hodiny.

## Obrázek 1. Časová osa dávek



\* Infuzi cipaglukosidasy alfa je třeba zahájit za 1 hodinu po užití tobolek miglustatu. V případě zpoždění infuze nemá být infuze zahájena později než za 3 hodiny po užití miglustatu.

### **Převedení z jiné enzymové substituční terapie (ERT)**

Pokud jste v současné době léčen(a) jinou ERT:

- Lékař Vám řekne, kdy máte ukončit jinou ERT před zahájením léčby přípravkem Pombiliti.
- Informujte svého lékaře, až dostanete poslední dávku.

### **Jestliže jste dostal(a) více přípravku Pombiliti, než jste měl(a)**

Jestliže máte potíže s dýcháním, cítíte se oteklý(á) nebo nafouknutý(á) nebo Vaše srdce tluče rychle, možná Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Pombiliti; ihned informujte svého lékaře. Nadměrná rychlost infuze přípravku Pombiliti může vést k příznakům souvisejícím s příliš velkým množstvím tekutin v těle, jako je dušnost, zrychlený srdeční tep nebo rozsáhlý otok těla.

### **Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Pombiliti**

Pokud jste vynechal(a) infuzi, kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo zdravotní sestru pro naplánování nového termínu podání přípravku Pombiliti v kombinaci s miglustatem za 24 hodin po posledním užití miglustatu.

### **Jestliže jste přestal(a) dostávat přípravek Pombiliti**

Promluvte si se svým lékařem, pokud si přejete ukončit léčbu přípravkem Pombiliti. Příznaky Vašeho onemocnění se mohou zhoršit, pokud léčbu ukončíte.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Pombiliti se používá s miglustatem a u kteréhokoli z těchto léků se mohou vyskytnout nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky byly pozorovány zejména v průběhu podávání infuze přípravku Pombiliti (reakce související s infuzí) nebo krátce poté. Pokud se u Vás vyskytne reakce související s infuzí nebo alergická reakce, musíte to ihned oznámit svému lékaři. Některé z těchto reakcí mohou být závažné a život ohrožující. Lékař Vám může před podáním infuze podat léky, aby k těmto reakcím nedošlo.

### Reakce související s infuzí

Většina reakcí souvisejících s infuzí je mírná nebo středně těžká. Příznaky reakce související s infuzí mohou zahrnovat potíže s dýcháním, nadýmání, horečku, zimnici, závrať, zrudnutí kůže, svědění kůže a vyrážku.

### Alergické reakce

Alergické reakce mohou zahrnovat příznaky, jako je vyrážka kdekoli na těle, oteklé oči, dlouhotrvající potíže s dýcháním, kašel, otok rtů, jazyka nebo hrdla, svědění kůže a kopřivku.

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Bolest hlavy

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Kašel
- Náhlé zrudnutí obličeje, krku nebo horní části hrudníku
- Bolest na hrudi
- Vyrážka, svědění
- Zvýšení krevního tlaku
- Pocení
- Nadýmání
- Větry

- Řídká stolice
- Zvracení
- Pocit na zvracení
- Horečka nebo zimnice
- Kopřivka
- Otok nebo bolest v místě, kam byla zavedena jehla
- Svalové křeče, bolest svalů, svalová slabost
- Neúmyslný třes jedné nebo více částí těla
- Zvýšené pocení
- Bolest
- Změněné vnímání chuti
- Neustálý pocit únavy nebo ospalost
- Dušnost

#### **Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)**

- Obtížné dýchání vyvolávající kašel, pískavý zvuk (sípání) při vydechování a dušnost (astma)
- Alergická reakce
- Otok rukou, nohou, kotníků, dolních končetin
- Otok kůže
- Porucha trávení
- Bolest břicha
- Nepřetržitý pocit únavy
- Bolest nebo podráždění hrdla
- Bolestivé a neobvyklé stahy hrdla
- Podráždění úst
- Bolest úst nebo nepříjemné pocity v zadní části úst
- Bolest obličeje, dásní, rtů, brady
- Ztráta síly a energie, pocit slabosti
- Pocit neklidu, celkový pocit malátnosti
- Pocit pálení
- Poškrábání nebo poškození kůže
- Změny tělesné teploty
- Snížený počet typu bílých krvinek – v laboratorních vyšetřeních
- Pocit ospalosti
- Pocit závratí
- Bolest kloubů
- Bolest v oblasti mezi kyčlí a žebrem
- Svalová únava
- Zvýšená ztuhlost svalů
- Neschopnost držet nebo udržet rovnováhu
- Nízký krevní tlak
- Pocit téměř na omdlení
- Bolest jedné nebo obou stran hlavy, pulzující bolest, aura, bolest očí, citlivost na světlo (migréna)
- Změna zbarvení kůže

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.



## 5. Jak přípravek Pombiliti uchovávat

Za správné uchovávání tohoto léčivého přípravku a likvidaci veškerých otevřených injekčních lahviček nese odpovědnost lékař, lékárník nebo zdravotní sestra. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po naředění se doporučuje použít přípravek okamžitě. Doba uchovávání infuzního vaku s přípravkem Pombiliti byla prokázána po dobu 6 hodin při 20 °C – 25 °C a po dobu 24 hodin při 2 °C – 8 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Pombiliti obsahuje

Léčivou látkou je cipaglukosidasa alfa. Jedna injekční lahvička obsahuje 105 mg cipaglukosidasy alfa. Po rekonstituci roztok v injekční lahvičce obsahuje 15 mg cipaglukosidasy alfa na ml. Doporučená konečná koncentrace cipaglukosidasy alfa naředěné v intravenózním vaku se pohybuje od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml.

Dalšími složkami jsou:

- Dihydrát natrium-citrátu (E 331)
- Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
- Mannitol (E 421)
- Polysorbát 80 (E 433)

### Jak přípravek Pombiliti vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Pombiliti je bílý až slabě nažloutlý prášek. Po rekonstituci vzniká čirý až opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, bez cizích částic, prakticky bez částic ve formě bílých až průsvitných částic. Rekonstituovaný roztok musí být dále naředěn do infuzního vaku.

Přípravek Pombiliti je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v injekční lahvičce.

Balení po 1 injekční lahvičce, 10 injekčních lahvičkách nebo 25 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

Irsko  
Tel: +353 (0) 1 588 0836  
Fax: +353 (0) 1 588 6851  
E-mail: info@amicusrx.co.uk

### **Výrobce**

Manufacturing Packaging Farmaca (MPV) B.V.  
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

**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-pasy: 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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

### **Návod k použití – rekonstituce, naředění a podání**

Přípravek Pombiliti se musí rekonstituovat s vodou pro injekci, poté se musí naředit injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), a poté se podává intravenózní infuzí. Rekonstituce a naředění se musí provádět v souladu s pravidly správné praxe, zejména s ohledem na aseptiku.

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek je protein, mohou se v rekonstituovaném roztoku a v konečných naředěných infuzních vacích tvořit částice. Proto se při podávání má použít 0,2 mikronový in-line filtr s nízkou vazbou na proteiny. Bylo prokázáno, že při použití 0,2 mikronového in-line filtru se odstraní viditelné částice a nedojde ke zjevné ztrátě proteinu nebo aktivity.

Stanovte počet injekčních lahviček, které mají být rekonstituovány, na základě dávkovacího režimu pro konkrétního pacienta (mg/kg) a vyjměte požadovaný počet injekčních lahviček z chladničky, aby se mohly vytemperovat na pokojovou teplotu (přibližně 30 minut). Každá injekční lahvička přípravku Pombiliti je pouze k jednorázovému použití.

Použijte aseptickou techniku.

### **Rekonstituce**

Rekonstituujte 105 mg z každé injekční lahvičky přípravku Pombiliti se 7,2 ml vody pro injekci za použití injekční stříkačky s jehlou o maximálním průměru 18G. Vodu pro injekci přidávejte pomalu po kapkách po stěně injekční lahvičky, nikoli přímo na lyofilizovaný prášek. Každou injekční lahvičku opatrně nakloňte a jemně otáčejte. Injekční lahvičku neobracejte dnem vzhůru, nekrujte s ní ani ji neprotřepávejte. Extrakční objem je čirý až opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, bez cizích částic a prakticky bez částic ve formě bílých až průhledných částic. Proveďte bezprostředně kontrolu rekonstituovaných injekčních lahviček, zda neobsahují částice a nedošlo ke změně barvy. Pokud po bezprostřední kontrole zjistíte přítomnost jiných cizích částic, než jak jsou popsány výše, nebo pokud má rekonstituovaný roztok změněnou barvu, přípravek nepoužívejte. Rekonstituovaný roztok má pH přibližně 6,0.

Po rekonstituci se doporučuje injekční lahvičky ihned naředit (viz níže).

### **Naředění**

Po rekonstituci podle postupu uvedeného výše obsahuje rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce 15 mg cipaglukosidasy alfa na ml. Rekonstituovaný objem umožňuje přesné natažení 7,0 ml (odpovídá 105 mg) z každé injekční lahvičky. Ten se pak dále naředí následujícím způsobem: pomocí injekční stříkačky s jehlou o maximálním průměru 18G pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok z každé injekční lahvičky, včetně množství menšího než 7,0 ml z injekční lahvičky, která bude použita jen částečně, dokud nezískáte objem pro příslušnou dávku pro pacienta. Doporučená konečná koncentrace cipaglukosidasy alfa v infuzních vacích se pohybuje v rozmezí od 0,5 mg/ml do 4 mg/ml. Odstraňte vzduch z infuzního vaku. Dále odeberte stejný objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), který bude nahrazen rekonstituovaným přípravkem Pombiliti. Pomalu vstříkněte rekonstituovaný přípravek Pombiliti přímo do injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Opatrně převraťte infuzní vak dnem vzhůru nebo jej masírujte, aby se naředěný roztok promíchal. Neprotřepávejte infuzní vak ani jej nemíchejte příliš agresivně.

Konečný infuzní roztok má být podán co nejdříve po přípravě.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **Podávání**

Infuze přípravku Pombiliti má být zahájena za 1 hodinu po užití tobolek miglustatu. V případě zpoždění infuze nemá být infuze zahájena později než za 3 hodiny po užití miglustatu.

Doporučený dávkovací režim pro přípravek Pombiliti je 20 mg/kg tělesné hmotnosti podaný jednou za dva týdny ve formě intravenózní infuze.

Infuze mají být podávány s postupným navyšováním rychlosti. Doporučuje se zahájit infuzi s počáteční rychlostí 1 mg/kg/h a postupně ji zvyšovat každých 30 minut o 2 mg/kg/h, pokud se neprojeví žádné známky reakcí souvisejících s infuzí (IAR), až do dosažení maximální rychlosti 7 mg/kg/h.