

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pombiliti 105 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 105 mg alfatsipaglükosidaasi.

Pärast iga viaali manustamiskõlblikuks muutmist (vt lõik 6.6) sisaldab kontsentreeritud lahus 15 mg alfatsipaglükosidaasi* ühe ml kohta.

*Inimese happelist alfaglükosidaasi koos bisfosforüülitud N-glükaanidega (bis-M6P) toodetakse Hiina hamstri munasarjarakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teedaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 10,5 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber)

Valge kuni kergelt kollakas lüofiliseeritud pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pombilitit (alfatsipaglükosidaas) kombinatsioonis ensüümi stabilisaatori miglustaadiga kasutatakse pikaajaliseks ensüümasendusraviks täiskasvanutel, kellel on hilise algusega Pompe tõbi (happelise alfaglükosidaasi [GAA] puudulikkus).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

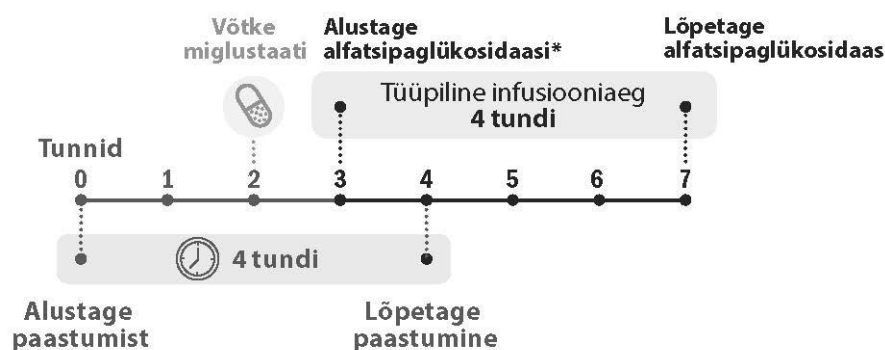
Ravi peab jälgima arst, kellel on kogemusi Pompe tõve või teiste pärilike ainevahetus- või neuromuskulaarsete haigustega patsientide ravis.

Alfatsipaglükosidaasi tuleb kasutada koos miglustaadi 65 mg kõvakapslitega. Seetõttu tuleb enne alfatsipaglükosidaasi võtmist tutvuda miglustaadi 65 mg kõvakapslite ravimi omaduste kokkuvõttega, mis puudutab kapslite arvu (kehakaalu alusel), annustamisega ja paastumist.

Annustamine

Alfatsipaglükosidaasi soovitatav annus on 20 mg/kg kehamassi kohta igal teisel nädalal. Alfatsipaglükosidaasi infusiooni tuleb alustada 1 tund pärast miglustaadi manustamist. Infusiooni hilinemise korral ei tohi infusiooni alustada rohkem kui 3 tundi pärast miglustaadi manustamist.

Joonis 1. Annuse ajajoon



* Alfatsipaglükosidaasi infusiooni tuleb alustada 1 tund pärast miglustaadi kapslite manustamist. Infusiooni hilinemise korral ei tohi infusiooni alustada rohkem kui 3 tundi pärast miglustaadi manustamist.

Patsiendi ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, tuginedes haiguse kõigi kliiniliste ilmingute põhjalikule hindamisele. Ebapiisava ravivastuse või talumatute ohutusriskide korral tuleb kaaluda alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniga ravimise katkestamist, vt lõik 4.4. Jätkata või katkestada tuleb ravi mõlema ravimiga.

Patsientide ületoomine teiselt ensüümasendusravilt

Kui patsient tuleb üle teiselt ensüümasendusravilt ravile alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniga, võib patsiendil alustada ravi alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadiga järgmise kavandatud annustamise ajal (s.t ligikaudu 2 nädalat pärast viimast ensüümasendusravi manustamist).

Patsientidel, kes on tulnud üle mõnelt teiselt ensüümasendusravilt ravile alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniga, tuleb soovitada jätkata infusiooniga seotud reaktsioonide vähendamiseks eelmise ensüümasendusravi ajal kasutatud eelravimite kasutamist. Olenevalt talutavusest võib eelravimeid muuta, vt lõik 4.4.

Vahelejäänud annus

Kui alfatsipaglükosidaasi infusiooni ei saa alustada 3 tunni jooksul pärast miglustaadi suukaudset manustamist, alustage ravi alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadiga uuesti vähemalt 24 tundi pärast miglustaadi võtmist. Kui alfatsipaglükosidaas ja miglustaat on mõlemad vahele jäänud, tuleb ravi alustada niipea kui võimalik.

Patsientide erirühmad

Eakad

Alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsioonravi kasutamise kogemused üle 65-aastastel patsientidel on piiratud. Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik, vt lõik 5.2.

Neeru- ja maksakahjustus

Alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi koosmanustamise ohutust ja efektiivsust ei ole neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel hinnatud. Üle nädala manustamisel ei mõjuta mõõduka või raske neeru- või maksakahjustusega kaasnev miglustaadi plasmakontsentratsiooni suurenemine eeldatavalt oluliselt alfatsipaglükosidaasi kontsentratsioone ega mõjuta eeldatavalt kliiniliselt olulisel määral alfatsipaglükosidaasi efektiivsust ja ohutust. Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Alfatsipaglükosidaasi ohutust ja efektiivsust maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud ning spetsiifilist annustamisrežiimi ei ole nende patsientide jaoks võimalik soovitada.

Lapsed

Alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsioonravi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Alfatsipaglükosidaasi manustatakse intravenoosse infusioonina.

20 mg/kg annuse infusioon manustatakse tavaliselt 4 tunni jooksul, kui see on talutav. Infusiooni tuleb manustada järk-järgult. Soovitatav on alustada infusiooni algkiirusega 1 mg/kg/h. Infusioonikiirust võib järk-järgult suurendada 2 mg/kg/h ligikaudu iga 30 minuti järel, juhul kui maksimaalse infusioonikiiruse 7 mg/kg/h saavutamiseni ei esine infusiooniga seotud reaktsioone. Infusioonikiirus peab lähtuma patsiendi varasemast kogemusest infusiooni ajal. Kergete kuni mõõdukate infusiooniga seotud reaktsioonide korral võib infusiooni aeglustada või selle ajutiselt peatada. Tõsise allergia ja anafülaksia ning tõsiste või raskete infusiooniga seotud reaktsioonide korral tuleb manustamine kohe katkestada ja alustada sobivat meditsiinilist ravi, vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Infusiooni manustamine kodus

Patsientidel, kes taluvad infusioone hästi ja kellel ei ole mõne kuu jooksul esinenud mõõdukaid või raskeid infusiooniga seotud reaktsioone, võib kaaluda alfatsipaglükosidaasi infusiooni manustamist kodus. Otsus teha patsiendile infusioone kodus tuleb teha pärast hindamist ja raviarsti soovitusel. Koduse infusiooni saamise sobivuse hindamisel tuleb arvesse võtta patsiendi kaasnevaid haigusi ja võimet järgida koduse infusiooni nõudeid. Arvesse tuleb võtta järgmisi kriteeriume.

- Patsiendil ei tohi olla pidevaid kaasuvaid haigusi, mis võivad arsti arvates mõjutada patsiendi võimet infusiooni taluda.
- Patsienti peetakse meditsiiniliselt stabiilseks. Enne koduse infusiooni alustamist tuleb teha põhjalik hindamine.
- Patsient peab olema saanud paari kuu jooksul alfatsipaglükosidaasi infusioone Pompe tõvega patsientide ravi alal kogenud arsti järelevalve all haiglas või muus asjakohases ambulatoorse ravi keskkonnas. Hästi talutavate infusioonide mustri dokumenteerimine on koduse infusiooni alustamise eeltingimus.
- Patsient peab olema valmis ja võimeline järgima koduseid infusiooniprotseduure.
- Tuleb tagada koduse infusiooni infrastruktuur, ressursid ja protseduurid, sealhulgas koolitus, ja need peavad olema tervishoiutöötajale kättesaadavad. Tervishoiutöötaja peab olema koduse infusiooni ajal ja kindlaksmääratud aja jooksul pärast infusiooni alati kättesaadav, olenevalt patsiendi taluvusest enne koduse infusiooni alustamist.

Kui patsiendil tekivad koduse infusiooni ajal kõrvaltoimed, tuleb infusioon viivitamata lõpetada ja alustada sobivat ravi (vt lõik 4.4). Järgmised infusioonid peavad toimuma haiglas või sobivates

ambulatoorse ravi tingimustes, kuni sellist kõrvaltoimet ei esine. Annust ja infusioonikiirust ei tohi muuta ilma vastutava arstiga nõu pidamata.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim on enne lahjendamist selge kuni veiklev, värvitu kuni kollakas lahus. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Eluohtlik ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes, kui ravi uuesti manustamine ei õnnestunud, vt lõigud 4.4 ja 4.8.
- Miglustaat on vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Anafülaksia ja infusiooniga seotud reaktsioonid

Mõnedel patsientidel on infusiooni ajal ja pärast infusiooni alfatsipaglükosidaasiga esinenud tõsist anafülakasiat ja infusiooniga seotud reaktsioone, vt lõik 4.8. Manustada võib suukaudseid antihistamiine, palavikuvastaseid ravimeid ja/või kortikosteroide, et leevendada varasema ensüümasendusravi käigus esinenud infusioonireaktsioonide nähte ja sümptomeid. Tõsiste infusiooniga seotud reaktsioonide leevendamiseks tuleb kaaluda infusiooni aeglustamist, infusiooni ajutist katkestamist, sümptomaatilist ravi suukaudsete antihistamiinide või palavikuvastaste ravimitega ning sobivaid elustamismeetmeid. Kergeid kuni mõõdukaid ja mõõduvaid infusiooniga seotud reaktsioone saab asjakohaselt juhtida infusiooni aeglustades või katkestades; medikamentoosne ravi või ravi lõpetamine alfatsipaglükosidaasiga ei pruugi olla vajalik.

Anafülaksia või raskete allergiliste reaktsioonide ilmnemisel tuleb infusioon kohe peatada ja alustada asjakohast medikamentoosset ravi. Järgida tuleb anafülaktiliste reaktsioonide korral kehtivaid erakorralise ravi standardeid ning käepärast peavad olema kardiopulmonaalse elustamise seadmed. Pärast anafülakasiat või rasket allergilist reaktsiooni tuleb hoolikalt kaaluda alfatsipaglükosidaasi uuesti manustamisega kaasnevaid riske ja kasu ning kui otsustatakse ravimit uuesti manustada, tuleb teha kättesaadavaks asjakohased elustamismeetmed. Kui patsiendil tekib kodus anafülaksia või rasked allergilised reaktsioonid ja kui patsient jätkab ravi, peavad tema järgmised infusioonid toimuma kliinilises keskkonnas, mis on varustatud selliste meditsiiniliste hädaolukordade lahendamiseks.

Ägeda kardiorespiratoorse puudulikkuse risk vastuvõtlikel patsientidel

Ägeda kaasuva respiratoorse haigusega või südame- ja/või hingamisfunktsiooni häirega patsientidel võib infusioonide ajal esineda südame- või hingamispuudulikkuse tõsine ägenemine. Alfatsipaglükosidaasi infusiooni ajal peab olema käepärast sobiv meditsiiniline abi ja jälgimismeetmed.

Immuunkompleksiga seotud reaktsioonid

Kõrge IgG antikehade tiitriga patsientidel on teiste ensüümasendusravide puhul teatatud immuunkompleksiga seotud reaktsioonidest, sealhulgas rasketest nahareaktsioonidest ja nefrootilisest sündroomist. Võimalikku ravimirühmale iseloomulikku mõju ei saa välistada. Patsiente tuleb jälgida süsteemsete immuunkompleksiga seotud reaktsioonide kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes, kui nad saavad alfatsipaglükosidaasi koos miglustaadiga. Immuunkompleksiga seotud reaktsioonide

ilmnemisel tuleb kaaluda alfatsipaglükosidaasi manustamise katkestamist ja alustada sobivat ravi. Pärast immuunkompleksiga seotud reaktsiooni tuleb iga patsiendi puhul eraldi kaaluda alfatsipaglükosidaasi uuesti manustamisega kaasnevaid riske ja kasu.

Naatrium

Ravim sisaldab 10,5 mg naatriumi ühes viaalis. See on võrdne 0,52%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid alfatsipaglükosidaasi või alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniga ei ole uuritud. Kuna alfatsipaglükosidaas on rekombinantne inimvalk, on tsütokroom P450 või P-gP vahendatud koostoimete teke teiste ravimitega ebatõenäoline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvastased vahendid naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniga ning 4 nädala jooksul pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, vt lõik 5.3. Seda ravimit ei soovitata viljakas eas naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooni kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. Ainult alfatsipaglükosidaasi kasutamine ei ole näidanud reproduktiivtoksilisust. Loomkatsed ainult miglustaadiga ning samuti alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadiga on näidanud reproduktiivtoksilisust, vt lõik 5.3. Alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas alfatsipaglükosidaas ja miglustaat erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et alfatsipaglükosidaas eritub piima, vt lõik 5.3. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada ravi alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniga või sellest ravist hoiduda, võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed alfatsipaglükosidaasi toime kohta fertiilsusele.

Eelkliiniliste andmete põhjal ei kaasne alfatsipaglükosidaasi kasutamisega olulisi kahjulikke toimeid, vt lõik 5.3.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alfatsipaglükosidaas mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, kuna kõrvaltoimetena on teatatud pearinglusest, hüpotensioonist ja unisusest. Pärast ravi alfatsipaglükosidaasiga tuleb olla auto juhtimisel või tööriistade või masinate käsitsemisel ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ainult alfatsipaglükosidaasi kasutamisel olid külmavärinad (4,0%), pearinglus (2,6%), õhetus (2,0%), unisus (2,0%), ebamugavustunne rindkeres (1,3%), kõha (1,3%), turse infusioonikohas (1,3%) ja valu (1,3%).

Teatatud tõsised kõrvaltoimed, mida seostati ainult alfatsipaglükosidaasiga, olid urtikaaria (2,0%), anafülaksia (1,3%), palavik (0,7%), presüünkoop (0,7%), düspnoe (0,7%), kõriturse (0,7%), vilistav hingamine (0,7%) ja hüpotensioon (0,7%).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete hindamise teave põhineb kolmes kliinilises uuringus alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniga ravitud osalejate kombineeritud ohutusandmete analüüsil. Ravi keskmine kogukestus oli 17,2 kuud.

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed on MedDRA organsüsteemi klasside kaupa loetletud tabelis 1. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Alfatsipaglükosidaasiga ravitud kliinilistes uuringus osalejate kõrvaltoimete kokkuvõte

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime (eelistermin)
Immuunsüsteemi häired	Sage	Anafülaktiline reaktsioon ¹
	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus*, värin, unisus*, düsgeusia
	Aeg-ajalt	Tasakaaluhäire, põletustunne*, migreen ⁴ , paresteesia*, presüünkoop*
Südame häired	Sage	Tahhükardia ⁶
Vaskulaarsed häired	Sage	Õhetus*
	Aeg-ajalt	Hüpotensioon, kahvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe, kõha*
	Aeg-ajalt	Astma, orofarüngeaalne ebamugavustunne*, kõriturse*, vilistav hingamine*
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu ⁷ , kõhugaasid, kõhupuhitus, oksendamine
	Aeg-ajalt	Düspepsia*, söögitoru valu*, söögitoru spasm, ebamugavustunne suus*, suuvalu, keeleturse*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Urtikaaria ³ , lööve ² , sügelus, liighigistamine
	Aeg-ajalt	Naha värvimuutused, naha ödeem*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihasspasmid, müalgia, lihasnõrkus
	Aeg-ajalt	Artralgia, küljevalu, lihasväsimus, lihas-skeleti jäikus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, palavik, külmavärinad, ebamugavustunne rindkeres*, infusioonikoha turse*, valu*
	Aeg-ajalt	Asteenia, näovalu, infusioonikoha valu*, halb enesetunne*, mittekardiaalne valu rindkeres, perifeerne turse

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime (eelistermin)
Uuringud	Sage	Kõrgenenud vererõhk ⁵
	Aeg-ajalt	Kehatemperatuuri kõikumine*, lümfotsüütide arvu vähenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Nahamarrastus*

* Teatatud ainult alfatsipaglükosidaasi kasutamisel

‡ Vt allpool „Infusiooniga seotud reaktsioonid“.

¹ Anafülaksia, anafülaktiline reaktsioon ja anafülaktoidne reaktsioon on rühmitatud anafülaksia alla.

² Lööve, erütematoosne lööve ja makulaarne lööve on rühmitatud lööbe alla.

³ Urtikaaria, urtikaaria lööve ja mehaaniline urtikaaria on rühmitatud urtikaaria alla.

⁴ Migreen ja auraga migreen on rühmitatud migreeni alla.

⁵ Hüpertensioon ja vererõhu tõus on rühmitatud kõrgenenud vererõhu alla.

⁶ Tahhükardia ja siinustahhükardia on rühmitatud tahhükardia alla.

⁷ Kõhuvalu, ülakõhuvalu ja alakõhuvalu on rühmitatud kõhuvalu alla.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

III faasi uuringus teatati alfatsipaglükosidaasi infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast infusiooni järgmistest infusiooniga seotud reaktsioonidest: kõhupuhitus, külmavärinad, palavik, pearinglus, düspeesia, düspnoe, sügelus, lööve ja õhetus.

0,7%-l alfatsipaglükosidaasi ja miglustaati saanud patsientidest tekkis III faasi uuringus tõsine kõrvaltoime anafülaksia (mida iseloomustasid üldine sügelus, düspnoe ja hüpotensioon). 1,3% alfatsipaglükosidaasi ja miglustaati saanud patsientidest katkestas ravi infusiooniga seotud reaktsioonide (anafülaksia ja külmavärinate) tõttu. Enamik infusioonireaktsioone olid kerged või möödukad ja mööduvad.

Immunogeensus

III faasi uuringus suurenes varem ensüümasendusravi mittesaanud uuringus osalejate protsent, keda raviti alfatsipaglükosidaasiga ning kellel olid positiivsed spetsiifilised rhGAA-vastased antikehad ja tuvastatavad tiitrid, 0%-lt algtaasel 87,5%-ni viimasel uuringuviisil; positiivsete spetsiifiliste rhGAA-vastaste antikehade ja tuvastatavate tiitritega ensüümasendusravi saanud uuringus osalejate protsent jäi alfatsipaglükosidaasiga ravitud uuringus osalejatel stabiilseks (langedes 83,1%-lt algtaasel 74,1%-ni viimasel uuringuviisil).

Enamik ensüümasendusravi saanud ja varem ensüümasendusravi mittesaanud uuringus osalejatest, keda raviti alfatsipaglükosidaasiga, oli pärast ravi neutraliseerivate antikehade suhtes positiivsed. Ensüümide aktiivsust inhibeerivate neutraliseerivate antikehade esinemissagedus oli sarnane nii alfatsipaglükosidaasiga kui ka alfaalglükosidaasiga ravitud uuringus osalejatel.

Uuringus osalejaid, kellel esines pärast ravi infusiooniga seotud reaktsioon, testiti pärast nimetatud reaktsiooni ilmumist anti-rhGAA IgE (immunoglobuliin E) suhtes; selget trendi infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel koos anti-rhGAA IgE või kogu anti-rhGAA antikehade esinemisega ei leitud.

Ilmset seost immunogeensususe ja ohutuse, farmakokineetika või farmakodünaamiliste toimete vahel üldiselt ei esinenud. Patsiente tuleb siiski jälgida süsteemsete immuunkompleksiga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes, vt lõik 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ei ole uuritud alfatsipaglükosidaasi annuseid, mis ületavad 20 mg/kg kehamassi kg kohta, ning juhusliku üleannustamisega puuduvad kogemused ja teated. Kõrvaltoimete ravi vt lõik 4.4 ja 4.8.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid. ATC-kood: A16AB23

Toimemehhanism

Pompe tõve põhjuseks on happelise alfaglükosidaasi (GAA) puudulikkus, mis muudab glükogeeni lüsoosoomis glükoosiks. Alfatsipaglükosidaas on ette nähtud puuduva või kahjustatud endogeense ensüümi asendamiseks.

Miglustaat stabiliseerib alfatsipaglükosidaasi, minimeerides infusiooni ajal vere selle hüdrolüütilise glükogeenispetsiifilise ensüümi ensüümaktiivsuse kadu, mida on rikastatud bis-M6P N-glükaanidega, et tagada seondumine kõrge afiinsusega katioonsõltumatu mannoos-6-fosfaadi retseptoriga (CI-MPR). Pärast seondumist internaliseerub see lüsoosoomis, läbides seal proteolüütilise lõhustamise ja N-glükaani kärpimise, mis on mõlemad vajalikud GAA ensüümi kõige küpsema ja aktiivsema vormi saamiseks. Seejärel avaldab alfatsipaglükosidaas ensümaatilist aktiivsust glükogeeni lõhustamisel ja intramuskulaarse glükogeeni vähendamisel ning koekahjustuste leevendamisel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

52-nädalane III faasi randomiseeritud topeltpime aktiivse kontrollrühmaga rahvusvaheline mitmekeskuseline kliiniline uuring viidi läbi täiskasvanud uuringus osalejatel (≥ 18 aastat), kellel on diagnoositud Pompe tõbi. Uuringus osalejad randomiseeriti suhtes 2 : 1 saama 20 mg/kg alfatsipaglükosidaasi kombinatsioonis 195 mg või 260 mg miglustaadiga, olenevalt uuringus osaleja kehakaalust, või siis 20 mg/kg alfaalglükosidaasi kombinatsioonis platseeboga igal teisel nädalal 52 nädala jooksul. Efektiivsuse populatsioonis oli kokku 122 uuringus osalejat, kellest 95 olid varem saanud ensüümasendusravi alfaalglükosidaasiga (ensüümasendusravi kogemusega) ja 27 uuringus osalejat ei olnud ensüümasendusravi kunagi saanud (varem ensüümasendusravi mittesaanud).

Demograafilised andmed, algtaseme 6 minuti kõndimiskauguse (*6-Minute Walk Distance*, 6MWD) ja istudes määratud prognoositud forsseeritud vitaalkapatsiteedi (*Forced Vital Capacity*, FVC) protsent olid üldiselt kahes ravirühmas sarnased, vt tabel 2. Enam kui kaks kolmandikku (67%) varem ensüümasendusravi saanud uuringus osalejatest olid seda ravi saanud rohkem kui 5 aastat enne III faasi uuringus osalemist (keskmiselt 7,4 aastat).

Tabel 2. Uuringus osaleja demograafilised andmed ja algtaseme näitajad

Algtaseme näitajad	Alfatsipaglükosidaas kombinatsioonis miglustaadiga n = 85	Alfaalglükosidaas kombinatsioonis platseeboga n = 37
Vanus teadva nõusoleku vormil (aastates), keskmine (SD)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Mehed, n (%)	36 (42,4)	19 (51,4)
Kaal (kg), keskmine (SD)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
ERT-d varem saanud, n, (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Vanus esimese ERT annuse ajal (aastates), keskmine (SD)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), keskmine (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Istumisel FVC %, keskmine (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: 6 minuti kõndimiskaugus; ERT: ensüümasendusravi (*enzyme replacement therapy*); FVC: istudes määratud prognoositud forsseeritud vitaalkapaciteedi protsent; SD: standardhälve

Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad olid 6MWD hindamine (esmane tulemusnäitaja) ning istudes määratud prognoositud FVC protsent. Peamised farmakodünaamilised tulemusnäitajad olid seerumi kreatiinkinaas (CK) ja uriini glükoosi tetrasahhariidid (Hex-4).

Motoorika

6 minuti kõndimiskaugus (6MWD) 52. nädalal

Kõigil alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniga ravitud uuringus osalejatel (varem ensüümasendusravi saanud ja mittesaanud) oli kõndimiskauguse keskmine paranemine algtasemest 20,0 meetrit võrreldes nendega, keda raviti alfaalglükosidaasi ja platseeboga ning kes kõndisid algtasemest keskmiselt 8,3 meetrit kaugemale, mis näitab, et ravi toime alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniga oli 11,7 meetrit (95% CI [-1,0; 14,4]; $p = 0,7$) (tabel 3).

Varem ensüümasendusravi saanud uuringus osalejatel, keda raviti alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniga ($n = 65$), paranes kõndimiskaugus algtasemest keskmiselt 15,9 meetri võrra võrreldes alfaalglükosidaasi ja platseebo kombinatsiooniga keskmise 1,0 meetriga ($n = 30$), näidates alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsioonravi toimeks 14,9 meetrit (95% CI [1,2; 28,6]).

Varem ensüümasendusravi mittesaanud uuringus osalejatel, keda raviti alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniga ($n = 20$), paranes kõndimiskaugus võrreldes algtasemega keskmiselt 28,5 meetri võrra võrreldes alfaalglükosidaasi ja platseebo kombinatsioonravi 52,7 meetriga ($n = 7$), mis näitas alfaalglükosidaasi/miglustaadi raviefekti $-24,2$ meetrit (95% CI [-60,0; 11,7]).

Tabel 3. Kokkuvõte 6MWD kohta kõigil uuringus osalejatel 52. nädalal

6MWD (meetrit)	Alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsioon	Alfaalglükosidaasi ja platseebo kombinatsioon
Algtase		
n	n = 85	n = 37
Keskmine (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Mediaan	359,5	365,5
Muutus algväärtusest 52. nädalal		
n	n = 85	n = 37
Keskmine (SD)	20,0 (3,5) (13,1; 26,9)	8,3 (5,3) (-2,2, 18,8)

(95% usaldusintervall)		
Muutus 52. nädalaks Keskmete erinevus (SE) (95% usaldusintervall) Kahepoolne p-väärtus		11,7 (6,4) (-1,0; 24,4) p = 0,07*

CI: usaldusvahemik; Diff.: erinevus; SD: standardhälve; SE: standardviga

Esitatud andmed põhinevad korduvate mõõtmiste segamudeli (*mixed model for repeated measures*, MMRM) analüüsil koos tegelike hindamisaegadega (ITT-OBS populatsioon), välja arvatud kõrvalekalle ravikavatuslikus populatsioonis.

* Esmane tulemusnäitaja ei saavutanud paremust.

Pulmonaarne funktsioon

Istudes määratud prognoositud FVC protsent 52. nädalal

Kõigil patsientidel (ensüümasendusravi saanud ja mittesaanud), keda raviti alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniga, täheldati FVC keskmist muutust võrreldes algväärtusega -1,4% võrreldes uuringus osalejatega, kes said alfaalglükosidaasi ja platseebot, keskmise muutusega -3,7%, mis näitab, et alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi ravitoime on 2,3% (95% CI [0,2; 4,4]) (tabel 4).

Alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniga ravitud varem ensüümasendusravi saanud uuringus osalejatel (n = 65) oli FVC keskmine muutus algväärtusega võrreldes -0,2% võrreldes nende uuringus osalejatega, keda raviti alfaalglükosidaasi ja platseebo kombinatsiooniraviga (n = 30) ning kelle muutus algväärtusega võrreldes oli -3,8%, mis näitab, et alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi ravitoime on 3,6% (95% CI [1,3; 5,9])

Uuringus osalejatel, kes polnud varem ensüümasendusravi saanud ja kes said alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooniravi (n = 20), oli FVC keskmine muutus algväärtusest -5,2% võrreldes -2,4% alfaalglükosidaasi ja platseeboga ravitud uuringus osalejatel (n = 7), mis näitab sarnast languse määra -2,8% erinevust 95% CI-ga (-7,8; 2,3).

Tabel 4. Prognoositava FVC protsendi kokkuvõte kõigil uuringus osalejatel 52. nädalal

Istudes määratud prognoositud FVC protsent	Alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsioon	Alfaalglükosidaasi kombinatsioon platseeboga
Algtase n Keskmine (SD) Mediaan	n = 85 70,7 (19,6) 70,0	n = 37 69,7 (21,5) 71,0
Muutus algväärtusest 52. nädalal n Keskmine (SD) (95% usaldusintervall)	n = 85 -1,4 (0,6) (-2,5; -0,3)	n = 37 -3,7 (0,9) (-5,4; -2,0)
Muutus 52. nädalaks Keskmete erinevus (SE) (95% usaldusintervall)		2,3 (1,1) (0,2; 4,4)

CI: usaldusvahemik (*confidence interval*); Diff.: erinevus (*difference*); SD: standardhälve (*standard deviation*); SE: standardviga (*standard error*)

Esitatud andmed põhinevad korduvate mõõtmiste segamudeli (MMRM) analüüsil koos tegelike hindamisaegadega (ITT-OBS populatsioon), välja arvatud kõrvalekalle ravikavatuslikus populatsioonis.

Teised tulemusnäitajad

Täheldatud mõjud teistele tulemusnäitajatele toetasid 6MWD ja istudes prognoositava FVC põhjal tehtud järeldusi.

Uuringus osalejatel, kellele manustati 20 mg/kg alfatsipaglükosidaasi igal teisel nädalal kombinatsioonis ensüümi stabilisaatoriga, vähenes 52 nädala pärast CK keskmiselt –22,4% võrreldes alfaalglükosidaasi ja platseeboga ravitud uuringus osalejate keskmise +15,6% tõusuga ning Hex-4 vähenes keskmiselt –31,5% võrreldes +11,0% tõusuga alfaalglükosidaasi ja platseeboga ravitud uuringus osalejatel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada alfatsipaglükosidaasiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta II tüüpi glükogeeni ladestumise haiguse (Pompe tõbi) ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Alfatsipaglükosidaasi hinnati koos miglustaadiga ja ilma ambulatoorset ensüümasendusravi saanud hilise algusega Pompe tõvega 11 uuringus osalejal, maksimaalsed tippkontsentratsioonid saavutati ligikaudu 4-tunnise intravenoosse infusiooni lõpus ning need vähenesid kahefaasiliselt kuni 24 tundi infusiooni algusest.

Tabel 5. Farmakokineetiline kokkuvõte kliinilise annuse korral

FK parameeter	Alfatsipaglükosidaas 20 mg/kg kombinatsioonis miglustaadiga 260 mg	Alfatsipaglükosidaas 20 mg/kg
C_{max} (µg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
AUC_{0-∞} (µg*h/ml)	1812 (20,8)	1410 (15,9)

AUC_{0-∞} = kõveraallane pindala 0-st kuni lõpmatuseni; C_{max} = maksimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon

Jaotumine

Alfatsipaglükosidaas ei seonu eeldatavalt plasmavalkudega. Alfatsipaglükosidaasi keskmine jaotusruumala jäi vahemikku 2,0 kuni 4,7 l. Jaotumise poolväärtusaeg suurenes 48% pärast nii alfatsipaglükosidaasi kui ka miglustaadi kasutamist. Vastavalt vähenes ka plasma kliirens 27%.

Pärast I/II faasi uuringus miglustaadi 260 mg ühekordse annuse ja 20 mg/kg alfatsipaglükosidaasi kombinatsiooni manustamist tühja kõhuga Pompe tõvega täiskasvanutele suurenes GAA valgu osaline AUC_{tmax-24 h} (maksimaalse kontsentratsiooni aeg infusiooni lõpus kuni 24 tundi pärast infusiooni algust) 44% võrreldes ainult 20 mg/kg alfatsipaglükosidaasiga.

Alfatsipaglükosidaas ei läbi vere-aju barjääri.

Eritumine

Alfatsipaglükosidaasi eritumine toimub peamiselt maksas proteolüütilise hüdrolüüsi teel. Alfatsipaglükosidaasi keskmine lõplik eritumise poolväärtusaeg oli 1,6 kuni 2,6 tundi.

Patsientide erirühmad

Sugu, eakad ja rass/rahvus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei omanud sugu, vanus (18...74 aastat) ja rass/rahvus kliiniliselt olulist mõju alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooni ekspositsioonile. Hilise algusega Pompe tõve kliinilistes uuringutes alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsioonravi

saanud patsientide koguarvust olid 17 (11%) 65...74-aastased ning keegi ei olnud 75-aastane ega vanem.

Maksakahjustus

Alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooni farmakokineetikat ei ole maksakahjustusega patsientidel hinnatud.

Neerukahjustus

Kahjustatud neerufunktsiooniga isikutel ei ole alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooni kasutamist uuritud. Eeldatavalt ei mõjuta neerupuudulikkus alfatsipaglükosidaasi dispositsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse ja korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kantserogeensuse ja mutageensuse mittekliinilised andmed alfatsipaglükosidaasi kohta ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktiiv- ja arengutoksilisus

Alfatsipaglükosidaasi kombinatsioonravi miglustaadiga ei mõjutanud rottidel spermatogeneesi.

II segmendi embrüo-loote arengu uuringus ei täheldatud kahjulikke leide tiinetel rottidel ega nende järglastel, kui neile manustati vastavalt 15,5- ja 3,4-kordsed annused alfatsipaglükosidaasi ning miglustaadi, mis põhines plasma AUC ekspositsioonil. Kuid küülikutel täheldati nii ainult miglustaadi kui ka kombinatsioonravi rühmas (alfatsipaglükosidaas koos suukaudse miglustaadiga) toimeid emasloomale, sealhulgas toidu tarbimise vähenemist ja kehakaalu tõusu. Ilma miglustaadita alfatsipaglükosidaasi rühmas ei suurenenud südame-veresoonkonna väärengute ega variatsioonide esinemissagedus võrreldes kontrollrühmadega. Need tulemused tõestavad, et alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsioon põhjustas küülikutel kardiovaskulaarsete väärengute (atreetiline kopsutüvi ja vatsakeste vaheseina väärengud ning laienenud aordikaar) suurenemist annustes 8,8- ja 4,8-kordne MRHD (inimesele soovitatav annus) (mg/kg põhjal) või vastavalt 12,1- ja 2,6-kordne plasma AUC pärast ühekordset ekspositsiooni või 84 ja 18,5 kumulatiivse ekspositsiooni alusel inimeste ja loomade annustamisskeemide puhul.

III segmendi pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel manustati tiinetele emasloomadele alfatsipaglükosidaasi eraldi või kombinatsioonis miglustaadiga. Alfatsipaglükosidaasi ja miglustaadi kombinatsiooni korral täheldati ema ja järglaste suremust ning järglaste suremus suurenes ka ainult alfatsipaglükosidaasi manustamisel. Plasma AUC ekspositsiooni põhjal puudus NOAEL (kahjulikku toimet mitteavaldav sisaldus) kuni vastavalt 15,5- ja 3,4-kordse alfatsipaglükosidaasi ning miglustaadi kombinatsiooni manustamisel. Kombinatsioonravi rühma kuuluvate rottide piima hindamine näitas, et miglustaat ja alfatsipaglükosidaas erituvad rottide piima. Kolm tundi pärast annustamist oli alfatsipaglükosidaasi ekspositsiooni suhe rottide plasmas ja piimas 0,038.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraatdihüdraat (E331)
Sidrunhappe monohüdraat (E330)
Mannitool (E421)
Polüsorbaat 80 (E433)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata konteiner

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on kinnitatud keemiline, füüsikaline ja mikrobioloogiline kasutusstabiilsus 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravimit kasutada kohe. Kui seda ei kasutata lahjendamiseks kohe, vastutab lahjendamiseelse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Säilitamisaja kestus ei tohi olla tavaliselt üle 24 tunni temperatuuril 2 °C...8 °C.

Lahjendatud ravimpreparaat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja seejärel lahjendamist on kinnitatud keemiline, füüsikaline ning mikrobioloogiline kasutusstabiilsus lahjendustele 0,5 mg/ml ja 4 mg/ml 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ning seejärel 6 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C) infundeerimiseks.

Aseptiliste meetodite kasutamine

Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb ravimit kasutada kohe. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab kasutatava ravimi säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Kasutamisaeg ei tohi olla tavaliselt üle 24 tunni temperatuuril 2 °C...8 °C ning seejärel 6 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C) infundeerimiseks.

Mitte külmutada manustamiskõlblikuks muudetud viaali ega lahjendatud alfatsipaglükosidaasi lahust infusioonikotis.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

105 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbrit 20 ml neutraalsest borosilikaadist läbipaistvas I tüüpi klaasviaalis, mis on suletud 20 mm klorobutüülkummist punnkorgiga ja kaetud tumehalli plastnupuga alumiiniumkaanega.

Pakendid, mis sisaldavad 1, 10 ja 25 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusiooni ettevalmistamine

Kasutada aseptilist meetodit.

Iga Pombiliti viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Annuse arvutamine

Määrake Pombiliti viaalide arv, mis tuleb patsiendi kehakaalu põhjal manustamiskõlblikuks muuta.

1. Patsiendi kehakaal (kg) x annus (mg/kg) = patsiendi annus (mg)
2. Patsiendi annus (mg) jagatud 105-ga (mg viaali kohta) = viaalide arv manustamiskõlblikuks muutmiseks
 - Kui viaalide arv sisaldab murdosa, ümardage kuni järgmise täisarvuni.
Näide: 65 kg kaaluva patsiendi annus on 20 mg/kg
 - Patsiendi annus (mg): 65 kg x 20 mg/kg = 1300 mg koguannus
 - Manustamiskõlblikuks muudetavate viaalide arv: 1300 jagatud 105 mg-ga viaali kohta = 12,38 viaali ja seda **ümardatakse kuni** 13 viaalini.
 - Võtke välja 7,0 ml igast esimesest 12 viaalist;
0,38 viaali x 7,0 ml = 2,66 ml ümardatuna 2,7 ml-ni 13-st viaalist.

Manustamiskõlblikuks muutmiseks ja lahjendamiseks vajalikud vahendid

- Pombiliti 105 mg viaalid
- Steriilne süstevesi toatemperatuuril 20 °C...25 °C
- Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus toatemperatuuril 20 °C...25 °C
Märkus: valige koti suurus vastavalt patsiendi kehakaalule.
- **18 G või väiksema läbimõõduga nõel**

Tegevused enne manustamiskõlblikuks muutmist

- Pombiliti viaalid tuleb külmikust (2 °C...8 °C) välja võtta ja lasta neil soojeneda toatemperatuurini (s.t ligikaudu 30 minutit temperatuuril 20 °C...25 °C).
- Mitte kasutada, kui lüofiliseeritud pulber on värvi muutnud või kui sulgur on kahjustatud või kaane nupp on eemaldatud.

Lüofiliseeritud pulbri manustamiskõlblikuks muutmise

1. Muutke iga viaal manustamiskõlblikuks, lisades 7,2 ml steriilset süsteveet mitte otse lüofiliseeritud pulbrile, vaid tilgutades seda aeglaselt viaali. Vältige steriilse süstevee tugevat kokkupuudet lüofiliseeritud pulbriga ja vältige vahutamist.
2. Kallutage ja rullige igat viaali õrnalt pulbri lahustamiseks. Ärge pöörake ümber, keerutage ega loksutage seda. Lüofiliseeritud pulbri manustamiskõlblikuks muutmise kestab tavaliselt 2 minutit.
3. Manustamiskõlblikuks muudetud viaale tuleb kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. Manustamiskõlblikuks muudetud kogus on selge kuni veikle, värvitu kuni kollakas lahus, ilma võõrosakesteta ja praktiliselt ilma valgete kuni läbipaistvate osakesteta. Võõrkehade märkamisel või lahuse värvimuutuste korral ärge seda kasutage.
4. Korra eespool toodud samme lahjendamiseks vajalike viaalide arvuga.

Infusioonikoti lahjendamine ja ettevalmistamine

1. Valige intravenoosne (i.v.) kott, mille maht on piisav, et saavutada i.v. infusiooniks lahjendatud alfatsipaglükosidaasi lahuse lõplik sihtkontsentratsioon vahemikus 0,5 mg/ml...4 mg/ml.
2. Eemaldage infusioonikotist õhuruum. Eemaldage võrdne kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, mis asendatakse manustamiskõlblikuks muudetud alfatsipaglükosidaasi kogumahuga (ml).
3. Manustamiskõlblikuks muudetud maht võimaldab võtta igast viaalist välja täpselt 7,0 ml (võrdne 105 mg-ga). Tõmmake manustamiskõlblikuks muudetud lahus aeglaselt viaalidest välja, kasutades süstalt, mille nõela läbimõõt ei ole suurem kui 18 G, tõmmates sealhulgas vähem kui 7,0 ml pooliku viaali puhul, kuni patsiendi annus on saavutatud. Vältige süstlas vahu teket. Kõrvaldage viimase viaali ülejäänud manustamiskõlblikuks muudetud lahus.
4. Süstige manustamiskõlblikuks muudetud alfatsipaglükosidaasi lahus aeglaselt otse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstekotti. Ärge lisage otse õhuruumi, mis võib olla jäänud infusioonikotti.
5. Lahjendatud lahuse segamiseks pöörake kotti ettevaatlikult alaspidi või mudige seda. Ärge loksutage ega liigutage liigselt kotti infusiooniks. Ärge kasutage infusioonikoti transportimiseks pneumotoru.

Infusioonilahus tuleb manustada pärast lahjendamist võimalikult lähedal toatemperatuurile, vt lõik 4.2.

Manustamiseks valmistumine

Kui pärast lahjendamist ei ole infusiooni võimalik alustada, on lahjendatud lahus stabiilne kuni 24 tundi külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C. Säilitamine toatemperatuuril ei ole soovitatav, vt kasutusaegseid stabiilsuse säilitamise tingimusi. Mitte külmutada ega loksutada.

Lahjendatud alfatsipaglükosidaasi sisaldavat naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust süstekotis manustatakse infusioonipumbaga.

Enne infusioonikontrollige infusioonikotti vahu tekke suhtes ja vahu tekkimise korral laske sellel hajuda. Vältige loksutamist ja käsitsege infusioonikotti õrnalt, et vältida vahutamist.

Intravenoosset manustamiskomplekti tuleb kasutada koos kateetrisese madala valgusidumisvõimega 0,2-mikronilise filtriga. Kui i.v. voolik infusiooni ajal ummistub, vahetage filter.

Teisi ravimeid ei tohi infundeerida samasse i.v. kateetrisse lahjendatud alfatsipaglükosidaasi lahusega.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1714/001

EU/1/22/1714/002

EU/1/22/1714/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Teabematerjalid koduseks infusiooniks

Müügiloa hoidja peab Pombiliti koduse infusiooniga seotud teabematerjalide sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, levitamiseviisid ja programmi muud aspektid, kooskõlastama riigi pädeva ametiasutusega.

Pombiliti koduse infusiooni kohta käivate teabematerjalide eesmärk on anda juhiseid infusiooniga seotud reaktsioonide, s.h koduse ravi korral allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide riski vähendamiseks.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Pombiliti turule tuuakse, on kõikidele tervishoiutöötajatele ning patsientidele/hooldajatele, kes Pombiliti eeldatavalt välja kirjutavad, väljastavad või kasutavad, tagatud ligipääs järgmisele teabepaketile või see on neile edastatud:

- Koduse infusiooni juhend tervishoiutöötajatele
- Patsiendi/hooldaja juhend koos infusioonipäevikuga

Koduse infusiooni juhend peab sisaldama järgmisi põhipunkte.

- Pombiliti ettevalmistamise ja manustamise üksikasjad, sealhulgas kõik ettevalmistamise, manustamiskõlblikuks muutmise, lahjendamise ja manustamise etapid.
- Juhised patsiendi meditsiiniliseks hindamiseks enne kodust infusiooni.
- Teave infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite kohta ning soovituslikud meetmed kõrvaltoimete raviks sümptomite tekkimisel.

Patsiendi/hooldaja juhend peab sisaldama järgmisi põhielemente.

- Teave infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite kohta ning soovituslikud meetmed kõrvaltoimete raviks sümptomite ilmnemisel.
- Infusioonipäevik, mida saab kasutada infusioonide registreerimiseks ja kõikide ravimi infusiooniga seotud reaktsioonide, sealhulgas allergiliste ülitundlikkusreaktsioonide registreerimiseks enne infusiooni, selle ajal või pärast seda.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pombiliti 105 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
alfatsipaglükosidaas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 105 mg alfatsipaglükosidaasi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab lahus 15 mg alfatsipaglükosidaasi ühe ml kohta.

3. ABIAINED

Abiained:
Naatriumtsitraatdihüdraat (E331)
Sidrunhappe monohüdraat (E330)
Mannitool (E421)
Polüsorbaat 80 (E433)
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal
10 viaali
25 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

TÄHELEPANU: Pombilitit tohib kasutada ainult koos miglustaadi 65 mg kõvakapslitega.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1714/001 1 viaal

EU/1/22/1714/002 10 viaali

EU/1/22/1714/003 25 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pombiliti 105 mg
kontsentraadi pulber
alfatsipaglükosidaas

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

i.v. kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

TÄHELEPANU: Pombilitit tohib kasutada ainult koos miglustaadi 65 mg kõvakapslitega.

Hoida külmkapis. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Pombiliti 105 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber alfatsipaglükosidaas

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pombiliti ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse Pombilitit
3. Kuidas Pombilitit manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pombilitit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pombiliti ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Pombiliti

Pombiliti on teatud tüüpi ensüümasendusravi, mida kasutatakse hilise algusega Pompe tõve raviks täiskasvanutel. See sisaldab toimeainena alfatsipaglükosidaasi.

Milleks seda kasutatakse

Pombilitit kasutatakse alati koos teise ravimi, miglustaat 65 mg kõvakapslitega. On väga oluline, et loeksite ka 65 mg miglustaadi kõvakapslite pakendi infolehte.

Kui teil on küsimusi oma ravimite kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kuidas Pombiliti toimib

Pompe tõvega inimestel on ensüümi happelise alfaglükosidaasi (GAA) sisaldus madal. See ensüüm aitab kontrollida glükogeeni (teatud tüüpi süsivesiku) sisaldust organismis.

Pompe tõve korral koguneb organismi lihastesse suur hulk glükogeeni. See ei võimalda sellistel lihastel, mis aitavad teil kõndida ja hingata, ning kopsualustel lihastel ja südamelihastel korralikult töötada.

Pombiliti siseneb Pompe tõvest mõjutatud lihasrakkudesse. Rakkudes toimib ravim nagu GAA, aidates lagundada glükogeeni ja selle kontsentratsiooni kontrolli all hoida.

2. Mida on vaja teada, enne kui teile manustatakse Pombilitit

Teile ei tohi Pombilitit manustada

- Kui teil on kunagi esinenud eluohtlikke ülitundlikkusreaktsioone järgmiste suhtes:
 - alfatsipaglükosidaas
 - miglustaat
 - selle ravimi mis tahes teised koostisosad (loetletud lõigus 6).
- Kui eelmine infusioon tuli katkestada ja seda ei saanud eluohtlike ülitundlikkusreaktsioonide tõttu uuesti alustada.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pombiliti kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Õelge oma arstile või meditsiiniõele, kui see kehtib ka teie kohta, kui arvate, et see kehtib teie kohta või kui teil on selliseid reaktsioone esinenud mõne teise ensüümi-asendusravi käigus:

- allergilised reaktsioonid, sh anafülaksia (rask allergiline reaktsioon – vt allpool lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ eluohtlike reaktsioonide loend);
- infusiooniga seotud reaktsioon ravimi saamisel või järgnevate tundide jooksul – vt allpool lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ eluohtlike reaktsioonide loend.

Teatage oma arstile, kui teil on anamneesis südame- või kopsuhaigus. Need seisundid võivad halveneda Pombiliti infusiooni ajal või pärast seda. Teatage arstile või meditsiiniõele kohe, kui teil tekib õhupuudus, kõha, kiire või ebaregulaarne südametöö või muud haigusseisundist tingitud kõrvaltoimed.

Teatage oma arstile ka siis, kui teil on jalgade või kogu keha turse, raske nahalööve või urineerimisel vahutav uriin. Teie arst otsustab, kas on vaja Pombiliti infusioon lõpetada ja määrab teile sobiva ravi. Teie arst otsustab ka, kas Pombiliti manustamist tohib jätkata.

Ravieelsed ravimid

Teie arst võib anda teile enne Pombiliti manustamist teisi ravimeid. Nende ravimite hulka kuuluvad järgmised:

- antihistamiinid ja kortikosteroidid infusiooniga seotud reaktsioonide ennetamiseks või vähendamiseks;
- palavikuvastased ravimid.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi anda alla 18-aastastele patsientidele. Pombiliti toime koos miglustaadiga selles vanuserühmas ei ole teada.

Muud ravimid ja Pombiliti

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See puudutab ka käsimüügiravimeid ja taimseid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Pombiliti ja miglustaadi kombinatsiooni kasutamise kohta raseduse ajal kogemused puuduvad.

- Te ei tohi saada Pombilitit ja/või võtta miglustat 65 mg kõvakapsleid, kui olete rase. Kui rasestute, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest kindlasti viivitamata oma arsti. Võib esineda oht sündimata lapsele.
- Pombilitit kombinatsioonis miglustaadiga ei tohi imetavatel naistel kasutada. Tuleb otsustada, kas lõpetada ravi või lõpetada rinnaga toitmine.

Rasestumisvastased vahendid ja viljakus

Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid meetodeid mõlema ravimi kasutamise ajal ja 4 nädala jooksul pärast seda.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Pombiliti või eelravimite võtmist võite tunda pearinglust, unisust või vererõhk võib olla madal (hüpotensioon). Sellisel juhul ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid.

Pombiliti sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 10,5 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas viaalis. See on võrdne 0,52%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Pombilitit manustatakse

Pombilitit manustab teile arst või meditsiiniõde. Seda manustatakse tilkinfusiooni teel veeni. Seda nimetatakse intravenosseks infusiooniks.

Rääkige oma arstiga, kui soovite ravi saada kodus. Arst otsustab oma hinnangu põhjal, kas Pombiliti kodune infusioon on teile ohutu. Kui teil tekivad Pombiliti infusiooni ajal kõrvaltoimed, võib teie koduse infusiooni eest vastutav töötaja infusiooni peatada ja alustada sobivat ravi.

Pombilitit tuleb kasutada koos miglustaadiga. Võite kasutada ainult 65 mg miglustaadi kapsleid koos alfatsipaglükosidaasiga. **ÄRGE** kasutage miglustaadi 100 mg kapsleid (erinev ravim). Järgige oma arsti juhiseid ja lugege soovitusliku annuse kohta 65 mg miglustaadi kõvakapslite pakendi infolehest.

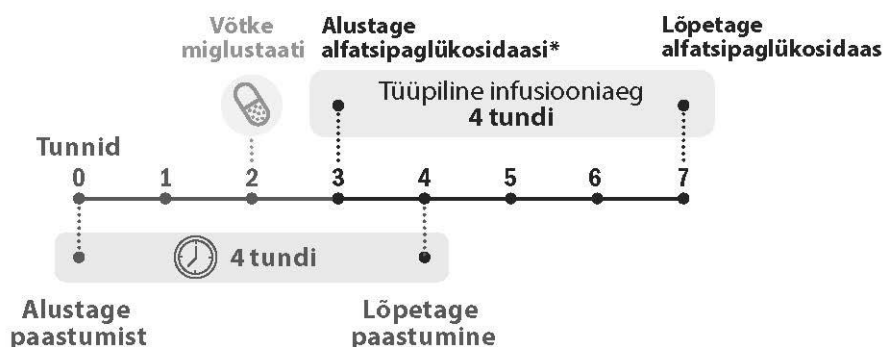
Kui palju Pombilitit manustatakse

Teile antava ravimi hulk oleneb teie kehakaalust. Soovitatav annus on 20 mg kehakaalu ühe kilogrammi kohta.

Millal ja kui kaua Pombilitit manustatakse

- Teid ravitakse Pombilitiga üks kord üle nädala. Miglustaadi 65 mg kapsleid võetakse Pombilitiga samal päeval. Teavet miglustaadi võtmise kohta leiate 65 mg miglustaadi kõvakapslite pakendi infolehest.
- Alfatsipaglükosidaasiga infusiooni alustatakse 1 tund pärast 65 mg miglustaadi kõvakapslite võtmist.
 - Viivituse korral ei tohi infusiooniga alustada hiljem kui 3 tundi pärast miglustaadi võtmist.
- Alfatsipaglükosidaasiga infusioon kestab ligikaudu 4 tundi.

Joonis 1. Annuse ajajoon



* Alfatsipaglükosidaasiga infusiooni tuleb alustada 1 tund pärast miglustaadi kapslite manustamist. Infusiooni hilinemise korral ei tohi infusiooni alustada rohkem kui 3 tundi pärast miglustaadi manustamist.

Ületoomine teiselt ensüümasendusravilt

Kui teid ravitakse teise ensüümasendusraviga:

- Enne Pombiliti võtmise alustamist ütleb arst teile, millal peate teise ensüümasendusravi katkestama.
- Öelge oma arstile, kui olete viimase annuse saanud.

Kui teile manustatakse Pombilitit rohkem, kui ette nähtud

Kui teil on hingamisraskusi, turset või puhitustunnet või kui teie süda puperdab, võisite olla saanud liiga palju Pombilitit; rääkige sellest kohe oma arstile. Pombiliti liiga kiire infusioon võib põhjustada sümptomeid, mis on seotud liigse vedelikuga kehas, näiteks hingeldamine, kiire pulss või üle keha levinud paistetust.

Kui jätate Pombiliti annuse vahele

Kui teil jäi infusioon vahele, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arsti või meditsiiniõega, et määrata aeg Pombiliti võtmiseks kombinatsioonis miglustaadiga 24 tundi pärast viimast miglustaadi võtmist.

Kui te ei saa enam Pombilitit

Kui soovite ravi Pombilitiga lõpetada, öelge seda oma arstile. Ravi lõpetamisel võivad teie haiguse sümptomid süveneda.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pombilitit kasutatakse koos miglustaadiga ja kõrvaltoimeid võib esineda kummalgi ravimil. Kõrvaltoimeid täheldati peamiselt Pombiliti infundeerimise ajal (infusiooniga seotud toimed) või vahetult pärast seda. Kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon või allergiline reaktsioon, peate sellest kohe oma arstile teatama. Mõned neist reaktsioonidest võivad muutuda tõsiseks ja eluohtlikuks. Teie arst võib anda teile enne infusiooni nende reaktsioonide ennetamiseks ravimeid.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Enamik infusiooniga seotud reaktsioone on kerged või mõõdukad. Infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomiteks võivad olla hingamisraskused, puhitus, palavik, külmavärinad, pearinglus, nahapunetus, sügelev nahk ja lööve.

Allergilised reaktsioonid

Allergiliste reaktsioonide hulka võivad kuuluda sellised sümptomid nagu lööve ükskõik kus kehal, silmade turse, pikaajalised hingamisraskused, köha, huulte, keele või kõri turse, sügelev nahk ja nõgestõbi.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- Peavalu

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Köha
- Näo, kaela või rindkere ülaosa äkiline punetus
- Valu rindkeres
- Lööve, sügelus
- Vererõhu tõus
- Higistamine
- Puhitus
- Kõhugaasid
- Lahtine, vesine väljaheide

- Oksendamine
- Iiveldus
- Palavik või külmavärinad
- Nõgestõbi
- Paistetud või valu kehapiirkonnas, kuhu nõel sisestati
- Lihaskrambid, lihasvalu, lihasnõrkus
- Ühe või mitme kehaosa tahtmatu värisemine
- Suurenenud higistamine
- Valu
- Maitsetunde muutus
- Pidev väsimustunne või unisus
- Hingeldamine

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Hingamisraskused, mis vallandavad kõha, vilistav heli (vilistav hingamine) väljahingamisel ja õhupuudus (astma)
- Allergiline reaktsioon
- Käte, jalalabade, pahklupiirkonna, sääрте paistetud
- Nahaturse
- Seedehäired
- Kõhuvalu
- Püsiv väsimustunne
- Kurguvalu või -ärritus
- Valulikud ja ebanormaalsed kõrikontraktsioonid
- Suuärritus
- Suuvalu või ebamugavustunne suu tagaosas
- Valu põses, igemetes, huultes, lõuas
- Jõu ja energia kadumine, nõrkustunne
- Ebamugavustunne, üldine letargia
- Põletustunne
- Nahakriimustused või -kahjustused
- Kehatemperatuuri muutused
- Teatud tüüpi valgeliiblede arvu vähenemine, nähtav analüüsitulemustes
- Uimasus
- Pearinglus
- Liigesevalu
- Valu puusa ja roiete vahelises piirkonnas
- Lihaseväsimus
- Lihaste suurenenud jäikus
- Tasakaalu hoidmise või säilitamise raskused
- Madal vererõhk
- Peaaegu minestamise tunne
- Valu pea ühes või mõlemas pooles, tuikav valu, aura, silmavalu, valgustundlikkus (migreen)
- Naha värvimuutused

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pombilitit säilitada

Selle ravimi säilitamise ja avatud viaalide õige kõrvaldamise eest vastutab teie arst, apteeker või õde. Järgmine teave on tervishoiutöötajatele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaalid: hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Pärast lahjendamist on soovitatav kohe kasutada. Intravenooset kotti Pombilitiga võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C ja seejärel kuni 6 tundi temperatuuril 20 °C...25°C

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pombiliti sisaldab

Toimeaine on alfatsipaglükosidaas. Üks viaal sisaldab 105 mg alfatsipaglükosidaasi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab viaalis olev lahus 15 mg alfatsipaglükosidaasi ühe ml kohta. Intravenoosset kotti lahjendatud alfatsipaglükosidaasi soovitatav lõplik kontsentratsioon on 0,5 mg/ml...4 mg/ml.

Muud koostisosad on:

- Naatriumtsitraatdihüdraat (E331)
- Sidrunhappe monohüdraat (E330)
- Mannitool (E421)
- Polüsorbaat 80 (E433)

Kuidas Pombiliti välja näeb ja pakendi sisu

Pombiliti on valge kuni kergelt kollakas pulber. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on see selge kuni veiklev, värvitu kuni kollakas lahus, ilma vöörosakesteta ja praktiliselt ilma valgete kuni läbipaistvate osakesteta. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb veel lahjendada infusiooniks mõeldud intravenoosesse kotti.

Pombiliti on infusioonilahuse kontsentradi pulber viaalis.

Pakendis on 1 viaal, 10 viaali või 25 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Iirimaa
Tel: +353 (0) 1 588 0836
Faks: +353 (0) 1 588 6851

E-post: info@amicusrx.co.uk

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

France

Amicus Therapeutics SAS
Tél: (+33) 0 800 906 788
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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutusjuhend – manustamiskõlblikuks muutmise, lahjendamine ja manustamine

Pombiliti tuleb muuta süsteveega manustamiskõlblikuks, seejärel lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja seejärel manustada intravenoosse infusioonina. Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise tuleb eriti aseptika osas läbi viia hea tava reeglite kohaselt.

Kuna see ravim on valk, võib manustamiskõlblikuks muudetud lahuses ja lõplikult lahjendatud infusioonikottides moodustuda osakesi. Seega tuleb manustamiseks kasutada 0,2-mikronilist madala valgusidumisvõimega kateetrit. Näidati, et 0,2-mikroniline kateetrisese filtri kasutamine eemaldab nähtavad osakesed ega põhjusta valgu ega aktiivsuse näilist kadumist.

Määrake manustamiskõlblikuks muudetavate viaalide arv vastavalt konkreetse patsiendi annustamisskeemile (mg/kg) ja võtke vajalikud viaalid külmkapist välja, et võimaldada neil soojeneda toatemperatuurini (ligikaudu 30 minutit). Iga Pombiliti viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutada aseptilist meetodit.

Manustamiskõlblikuks muutmise

Muutke iga 105 mg Pombiliti viaal 7,2 ml süsteveega manustamiskõlblikuks, kasutades süstalt, mille nõela läbimõõt ei ole üle 18 G. Lisage süstevesi aeglaselt viaali küljele tilgutades, mitte otse lüofiliseeritud pulbrile. Kallutage ja rullige iga viaali õrnalt. Ärge pöörake, keerutage ega raputage viaali. Ekstraheeritav kogus on selge kuni veiklev, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, ilma vööosakesteta ja praktiliselt ilma valgete kuni läbipaistvate osakesteta. Manustamiskõlblikuks muudetud viaale tuleb kohe kontrollida osakeste sisaldumise ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage, kui näete kohesel kontrollimisel vööosakesi, mida pole eespool kirjeldatud, või kui valmislahus on värvi muutnud. Valmislahuse pH on ligikaudu 6,0.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on soovitatav viaalid kiiresti lahjendada (vt allpool).

Lahjendamine

Ülaltoodud viisil manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab viaalis alfatsipaglükosidaasi 15 mg ühe ml kohta. Manustamiskõlblikuks muudetud maht võimaldab võtta igast viaalist välja täpselt 7,0 ml (võrdne 105 mg-ga). Seejärel tuleb seda veel lahjendada järgmiselt. Tõmmake manustamiskõlblikuks muudetud lahus aeglaselt igast viaalist välja, sealhulgas alla 7,0 ml osalise viaali korral, kuni kätte saadakse patsiendi annuse maht, kasutades süstalt, mille nõela läbimõõt ei ole suurem kui 18 G. Alfatsipaglükosidaasi soovitatav lõplik kontsentratsioon infusioonikottides on 0,5 mg/ml...4 mg/ml. Eemaldage infusioonikotist õhuruum. Eemaldage ka võrdne kogus 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust, mis asendatakse manustamiskõlblikuks muudetud Pombilitiga. Süstige manustamiskõlblikuks muudetud Pombilitit aeglaselt otse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusesse. Lahjendatud lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult alaspidi või mudige seda. Ärge loksutage infusioonikotti ega liigutage seda liigselt.

Lõplikku infusioonilahust tuleb manustada võimalikult lähedal valmistamisajale.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Manustamine

Pombiliti infusioon peaks algama 1 tund pärast miglustaadi kapslite võtmist. Infusiooni viivituse korral ei tohi infusiooni algus olla pikem kui 3 tundi pärast miglustaadi võtmist. Pombiliti soovitatav annustamisskeem on 20 mg/kg kehakaalu kohta, mida manustatakse kord iga kahe nädala tagant intravenoosse infusioonina.

Infusioone tuleb teha järk-järgult kiirendades. Soovitatav on alustada infusiooni algkiirusega 1 mg/kg/h ja suurendada seda järk-järgult 2 mg/kg/h ligikaudu iga 30 minuti järel, juhul kui maksimaalse infusioonikiiruse 7 mg/kg/h saavutamiseni ei esine infusiooniga seotud reaktsioone.