

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pombiliti 105 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 105 mg de cipaglicosidasa alfa.

Después de la reconstitución de cada vial (ver sección 6.6), la solución concentrada contiene 15 mg de cipaglicosidasa alfa* por mililitro.

*La α -glucosidasa ácida humana con N-glicanos bisfosforilados (bis-M6P) se produce en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante técnicas de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 10,5 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEÚTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado)

Polvo liofilizado de blanco a ligeramente amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Pombiliti (cipaglicosidasa alfa) es una terapia de sustitución enzimática a largo plazo que se utiliza en combinación con el estabilizador enzimático miglustat para el tratamiento de adultos con enfermedad de Pompe (deficiencia de α -glucosidasa ácida [GAA]) de inicio tardío.

4.2 Posología y forma de administración

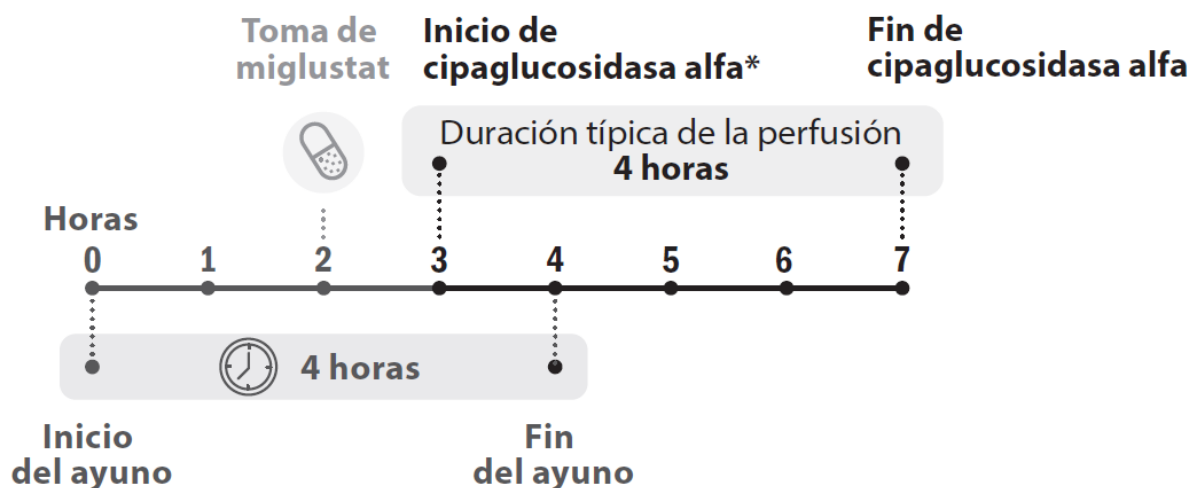
El tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe u otras enfermedades metabólicas o neuromusculares hereditarias.

Cipaglicosidasa alfa debe utilizarse en combinación con miglustat 65 mg cápsulas duras. Por consiguiente, antes de tomar cipaglicosidasa alfa se debe consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de miglustat 65 mg cápsulas duras en relación con el número de cápsulas (en función del peso corporal), la hora de la dosis y el ayuno.

Posología

La dosis recomendada de cipaglicosidasa alfa es de 20 mg/kg de peso corporal cada dos semanas. La perfusión de cipaglicosidasa alfa debe iniciarse 1 hora después de tomar las cápsulas de miglustat. En caso de retraso en la perfusión, el inicio de esta no debe exceder las 3 horas desde la toma de miglustat.

Figura 1. Desarrollo cronológico de las dosis



* La perfusión de cipaglicosidasa alfa debe iniciarse 1 hora después de tomar las cápsulas de miglustat. En caso de retraso en la perfusión, el inicio de esta no debe exceder las 3 horas desde la toma de miglustat.

La respuesta del paciente al tratamiento se debe valorar de forma periódica, en función de una evaluación exhaustiva de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En caso de respuesta insuficiente o de riesgos intolerables para la seguridad, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat (ver sección 4.4). Se debe continuar o interrumpir la administración de ambos medicamentos.

Cambio de los pacientes de otra terapia de sustitución enzimática (TSE)

Si el paciente pasa de otra TSE a recibir cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat, puede comenzar el tratamiento con cipaglicosidasa alfa-miglustat en el siguiente punto temporal previsto de administración de la dosis (p. ej., aproximadamente 2 semanas después de la última administración de la otra TSE).

Se debe recomendar a los pacientes que hayan cambiado desde otra TSE a cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat que continúen con toda la premedicación que estaban utilizando con la TSE anterior, a fin de minimizar las reacciones asociadas a la perfusión (RAP). En función de la tolerabilidad, se podrá modificar la premedicación, ver sección 4.4.

Dosis omitida

Si la perfusión de cipaglicosidasa alfa no puede iniciarse en un plazo de 3 horas tras la administración oral de miglustat, el tratamiento con cipaglicosidasa alfa y miglustat se debe reprogramar para que hayan transcurrido al menos 24 horas tras la toma de miglustat. Si se omite la administración tanto de cipaglicosidasa alfa como de miglustat, el tratamiento debe administrarse lo antes posible.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La experiencia con el uso de cipagluosidasa alfa en combinación con miglustat en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada. No es necesario ajustar la dosis a los pacientes de edad avanzada, ver sección 5.2.

Insuficiencia renal y hepática

La seguridad y la eficacia del tratamiento con cipagluosidasa alfa en combinación con miglustat no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Con la administración cada dos semanas, no está previsto que el aumento de la exposición plasmática a miglustat, a consecuencia de una insuficiencia renal o hepática moderada o grave, afecte de forma apreciable a la exposición a cipagluosidasa alfa y tampoco está previsto que afecte a la eficacia y a la seguridad de cipagluosidasa alfa de forma clínicamente significativa. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de la cipagluosidasa alfa en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del tratamiento con cipagluosidasa alfa en combinación con miglustat en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Cipagluosidasa alfa se debe administrar mediante perfusión intravenosa.

La perfusión de la dosis de 20 mg/kg se suele administrar a lo largo de 4 horas, si se tolera. La perfusión debe administrarse de forma gradual. Se recomienda una perfusión inicial de cipagluosidasa alfa de 1 mg/kg/h. Esta velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente en 2 mg/kg/h aproximadamente cada 30 minutos, si no aparecen signos de RAP, hasta que se alcance una velocidad de perfusión máxima de 7 mg/kg/h. La velocidad de perfusión deberá ajustarse a la experiencia anterior del paciente durante la perfusión. La perfusión se podrá ralentizar o interrumpir temporalmente, en caso de RAP de leves a moderadas. En caso de reacción alérgica grave, anafilaxia o RAP graves o intensas, se debe interrumpir de inmediato la administración e instaurar el tratamiento farmacológico adecuado (ver secciones 4.3 y 4.4).

Perfusión domiciliaria

Se puede considerar la perfusión domiciliaria de cipagluosidasa alfa en los pacientes que toleren bien las perfusiones y no hayan tenido antecedentes de RAP moderadas ni graves durante varios meses. La decisión de pasar al paciente a la perfusión domiciliaria deberá tomarse tras la evaluación y recomendación del médico responsable del tratamiento. Las enfermedades concomitantes subyacentes del paciente y su capacidad para cumplir los requisitos de la perfusión domiciliaria se deben tener en cuenta a la hora de evaluar la idoneidad de dicho paciente para recibir perfusión domiciliaria. Se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

- El paciente no debe padecer ninguna enfermedad concomitante en curso que, en opinión del médico, pueda afectar a su capacidad para tolerar la perfusión.
- El paciente se considera médicamente estable. Se debe llevar a cabo una evaluación **exhaustiva** antes del inicio de la perfusión domiciliaria.
- El paciente debe haber recibido las perfusiones de cipagluosidasa alfa bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe durante unos meses, por ejemplo en un hospital u otro entorno adecuado de atención ambulatoria. La documentación de un patrón de perfusiones bien toleradas es una condición previa para el inicio de la perfusión domiciliaria.
- El paciente debe tener la voluntad y la capacidad de cumplir los procedimientos de la perfusión domiciliaria.

- Se deben establecer la infraestructura, los recursos y los procedimientos, incluida la formación, para la perfusión domiciliaria y deben estar a disposición del profesional sanitario. El profesional sanitario siempre debe estar disponible durante la perfusión domiciliaria y, una vez finalizada, durante un periodo de tiempo determinado, que dependerá del grado de tolerancia del paciente antes del inicio de la perfusión domiciliaria.

Si el paciente experimenta reacciones adversas durante la perfusión domiciliaria, se debe interrumpir este proceso de inmediato e iniciar el debido tratamiento farmacológico (ver sección 4.4). Es posible que las perfusiones posteriores se tengan que administrar en un hospital o un entorno adecuado de atención ambulatoria hasta que no se presente tal reacción adversa. La dosis y la velocidad de perfusión no deben modificarse sin consultar al médico responsable.

El medicamento reconstituido antes de la dilución se presenta como una solución de incolora a opalescente y ligeramente amarilla. Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, en caso de fracaso de la reexposición (ver secciones 4.4 y 4.8).

Contraindicación de miglustat.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Anafilaxia y reacciones asociadas a la perfusión

Se han producido casos graves de anafilaxia y RAP en algunos pacientes durante y después de la perfusión de cipaglicosidasa alfa (ver sección 4.8). Se puede administrar premedicación consistente en antihistamínicos orales, antipiréticos y/o corticoesteroides, a modo de apoyo frente a los signos y síntomas relacionados con las RAP experimentadas con la TSE anterior. La reducción de la velocidad de perfusión, la interrupción temporal de la perfusión, el tratamiento sintomático con antihistamínicos orales o antipiréticos y las medidas de reanimación oportunas son aspectos que deben tenerse en cuenta para abordar las RAP graves. Las RAP de leves a moderadas y transitorias se pueden abordar bien con la ralentización o la interrupción temporal de la perfusión; puede que no sea necesario administrar tratamiento farmacológico ni interrumpir el tratamiento con cipaglicosidasa alfa.

En caso de producirse anafilaxia o reacciones alérgicas graves, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión e iniciar el tratamiento farmacológico adecuado. Se deben seguir los protocolos médicos vigentes para el tratamiento de urgencia de las reacciones anafilácticas y tener fácil acceso al equipo de reanimación cardiopulmonar. Los riesgos y beneficios de volver a administrar cipaglicosidasa alfa tras una anafilaxia o una reacción alérgica grave se han de sopesar minuciosamente y, si se decide readministrar el medicamento, disponer de las medidas de reanimación adecuadas. Si un paciente presenta anafilaxia o reacciones alérgicas graves en el domicilio y continúa el tratamiento, deberán administrarse las siguientes perfusiones en un entorno clínico equipado para abordar este tipo de urgencias médicas.

Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda en pacientes predispuestos

Los pacientes con enfermedad respiratoria aguda subyacente o deterioro de la función respiratoria y/o cardíaca pueden estar en riesgo de exacerbación grave de sus afecciones cardíacas o respiratorias

durante las perfusiones. Se debe disponer de asistencia médica inmediata y de medidas de monitorización apropiadas durante la perfusión de cipagluosidasa alfa.

Reacciones mediadas por inmunocomplejos

Se han notificado reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones cutáneas graves y síndrome nefrótico, con otras TSE en pacientes que tenían títulos altos de anticuerpos IgG. No puede descartarse un posible efecto de clase. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas clínicos de reacciones sistémicas mediadas por inmunocomplejos durante el tratamiento con cipagluosidasa alfa y miglustat. Si se producen reacciones mediadas por inmunocomplejos, se debe considerar la posibilidad de interrumpir la administración de cipagluosidasa alfa y se debe iniciar el tratamiento farmacológico correspondiente. Se han de sopesar de nuevo los riesgos y beneficios de volver a administrar cipagluosidasa alfa tras una reacción mediada por inmunocomplejos en cada paciente.

Sodio

Este medicamento contiene 10,5 mg de sodio por vial. Esto equivale al 0,52 % de la ingesta diaria máxima de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con el uso de cipagluosidasa alfa ni de cipagluosidasa alfa en combinación con miglustat. Dado que cipagluosidasa alfa es una proteína humana recombinante, es poco probable que se produzcan interacciones con otros medicamentos mediadas por el citocromo P450 o la gp-P.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con cipagluosidasa alfa en combinación con miglustat y hasta 4 semanas tras finalizar el tratamiento (ver sección 5.3). El medicamento no está recomendado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables.

Embarazo

No hay datos clínicos relativos al uso de cipagluosidasa alfa en combinación con miglustat en mujeres embarazadas. Cipagluosidasa alfa en monoterapia no ha mostrado toxicidad para la reproducción. Los estudios realizados en animales con miglustat en monoterapia y en combinación con cipagluosidasa alfa han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar miglustat en combinación con cipagluosidasa alfa durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si cipagluosidasa alfa y miglustat se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que cipagluosidasa alfa se excreta en la leche (para mayor información ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con cipagluosidasa alfa en combinación con miglustat tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos relativos a los efectos de cipaglicosidasa alfa sobre la fertilidad.

En los datos preclínicos no se observaron resultados adversos significativos con cipaglicosidasa alfa, ver sección 5.3.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de cipaglicosidasa alfa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, se han notificado mareos, hipotensión y somnolencia como reacciones adversas. Se debe proceder con cautela al conducir o utilizar herramientas o máquinas después de haber recibido cipaglicosidasa alfa.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia únicamente atribuibles a cipaglicosidasa alfa fueron escalofríos (4,0 %), mareos (2,6 %), rubefacción (2,0 %), somnolencia (2,0 %), molestias torácicas (1,3 %), tos (1,3 %), inflamación en el lugar de la perfusión (1,3 %) y dolor (1,3 %).

Las reacciones adversas graves notificadas únicamente atribuibles a cipaglicosidasa alfa fueron urticaria (2,0 %), anafilaxia (1,3 %), fiebre (0,7 %), presíncope (0,7 %), disnea (0,7 %), edema faríngeo (0,7 %), sibilancias (0,7 %) e hipotensión (0,7 %).

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se fundamentó en los participantes tratados con cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat a partir del análisis de seguridad conjunto de los 3 ensayos clínicos. La duración media total de la exposición fue de 17,2 meses.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA en la Tabla 1. Las categorías de frecuencia correspondientes se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas en participantes de ensayos clínicos tratados con cipaglicosidasa alfa

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Frecuencia	Reacción adversa (término preferente)
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacción anafiláctica ^{‡1}
	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareos*, temblores, somnolencia*, disgeusia
	Poco frecuentes	Trastornos del equilibrio, sensación de quemazón*, migraña ⁴ , parestesia*, presíncope*
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Taquicardia ⁶
Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubefacción*
	Poco frecuentes	Hipotensión, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, tos*
	Poco frecuentes	Asma, molestias orofaríngeas*, edema

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Frecuencia	Reacción adversa (término preferente)
		faríngeo*, sibilancias*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, náuseas, dolor abdominal ⁷ , flatulencia, distensión abdominal, vómitos
	Poco frecuentes	Dispepsia*, dolor esofágico*, espasmo esofágico, molestias bucales*, dolor oral, glositis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria ³ , exantema ² , prurito, hiperhidrosis
	Poco frecuentes	Discromía cutánea, edema cutáneo*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares, mialgia, debilidad muscular
	Poco frecuentes	Artralgia, dolor en fosa renal, fatiga muscular, rigidez musculoesquelética
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, fiebre, escalofríos, molestias torácicas*, inflamación en el lugar de la perfusión*, dolor*
	Poco frecuentes	Astenia, dolor facial, dolor en el lugar de la perfusión*, malestar general*, dolor torácico extracardíaco, edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la presión arterial ⁵
	Poco frecuentes	Fluctuaciones de la temperatura corporal*, disminución de la cifra de linfocitos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Abrasión cutánea*

* Notificados con cipaglicosidasa alfa en monoterapia.

‡ Ver a continuación "reacciones asociadas a la perfusión".

¹ Anafilaxia, reacción anafiláctica y reacción anafilactoide se agrupan bajo el término anafilaxia.

² Exantema, exantema eritematoso y exantema maculoso se agrupan bajo el término exantema.

³ Urticaria, exantema urticarial y urticaria mecánica se agrupan bajo el término urticaria.

⁴ Migraña y migraña con aura se agrupan bajo el término migraña.

⁵ Hipertensión y aumento de la presión arterial se agrupan bajo el término aumento de la presión arterial.

⁶ Taquicardia y taquicardia sinusal se agrupan bajo el término taquicardia.

⁷ Dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen y dolor en la parte baja del abdomen se agrupan bajo el término dolor abdominal.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones asociadas a la perfusión (RAP)

En el estudio en fase III, se notificaron las siguientes RAP durante la perfusión de cipaglicosidasa alfa o en las 2 horas posteriores a su finalización: distensión abdominal, escalofríos, fiebre, mareos, disgeusia, disnea, prurito, exantema y rubefacción.

Durante el ensayo en fase III, el 0,7 % de los pacientes experimentaron una reacción adversa grave de anafilaxia (caracterizada por prurito generalizado, disnea e hipotensión) con el tratamiento con cipaglicosidasa alfa y miglustat. El 1,3 % de los pacientes tratados con cipaglicosidasa alfa y miglustat interrumpieron el tratamiento debido a RAP (anafilaxia y escalofríos). La mayoría de las RAP fueron de intensidad leve o moderada y de carácter transitorio.

Inmunogenicidad

En el ensayo en fase III, el porcentaje de participantes sin TSE previa tratados con cipaglicosidasa alfa que presentaron anticuerpos anti-rhGAA específicos y títulos detectables aumentó del 0 % al inicio del estudio al 87,5 % en la última visita del estudio; el porcentaje de participantes con TSE previa tratados con cipaglicosidasa alfa que presentaron anticuerpos anti-rhGAA específicos y títulos

detectables se mantuvo estable (del 83,1 % al inicio del estudio al 74,1 % en la última visita del estudio).

La mayoría de los participantes con y sin TSE previa tratados con cipaglicosidasa alfa presentaron anticuerpos neutralizantes (AcN) postratamiento. La incidencia de AcN de inhibición de la actividad enzimática fue similar entre los participantes tratados con cipaglicosidasa alfa o con alglucosidasa alfa.

A los pacientes que presentaron una RAP postratamiento se les hicieron análisis de detección de IgE (inmunoglobulina E) anti-rhGAA después de la aparición de la RAP; no hubo una tendencia de aparición de RAP con la incidencia de IgE anti-rhGAA ni de anticuerpos totales anti-rhGAA.

En general, no hubo una asociación aparente de la inmunogenicidad con la seguridad, la farmacocinética ni los efectos farmacodinámicos. No obstante, se debe hacer un seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por inmunocomplejos (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

No se han evaluado dosis de cipaglicosidasa alfa superiores a 20 mg/kg de peso corporal y no se ha observado ninguna experiencia de sobredosis accidental que sirva de referencia para el tratamiento de la sobredosis. Para abordar las reacciones adversas, ver secciones 4.4 y 4.8.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tubo digestivo y del metabolismo, enzimas. Código ATC: A16AB23

Mecanismo de acción

La enfermedad de Pompe está causada por una deficiencia de alfa-glucosidasa ácida (GAA), que descompone el glucógeno lisosomal en glucosa. Cipaglicosidasa alfa está indicada para suplir la enzima endógena afectada o ausente.

Cipaglicosidasa alfa es estabilizada por miglustat, lo cual minimiza la pérdida de actividad enzimática en la sangre durante la perfusión de esta enzima hidrolítica específica del glucógeno, enriquecida con N-glicanos bis-M6P que confieren una unión de alta afinidad al receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes (CI-MPR). Después de la unión, es internalizada en el lisosoma, donde es objeto de rotura proteolítica y escisión del N-glicano, ambas necesarias para producir la forma activa y más madura de la enzima GAA. A continuación, cipaglicosidasa alfa ejerce su actividad enzimática hidrolizando el glucógeno y reduciendo la concentración intramuscular de este, y de este modo atenúa el daño tisular.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizó un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con principio activo, internacional y multicéntrico de 52 semanas de duración, en adultos (edad ≥ 18 años) con diagnóstico de enfermedad de Pompe. Los pacientes fueron aleatorizados en una relación de 2:1 para recibir 20 mg/kg de cipaglicosidasa alfa en combinación con 195 mg o 260 mg de miglustat, según el peso del paciente, o 20 mg/kg de alglucosidasa alfa en combinación con placebo, cada dos semanas durante 52 semanas. La población de eficacia estuvo constituida por un total de 122 pacientes, de los cuales 95 habían recibido antes TSE con alglucosidasa alfa (con TSE previa) y 27 nunca habían recibido TSE (sin TSE previa).

Los datos demográficos, la distancia caminada en 6 minutos (6MWD) al inicio y la capacidad vital forzada (CVF) prevista expresada como porcentaje y medida en sedestación fueron, por lo general, similares en los 2 grupos de tratamiento (ver tabla 2). Más de dos tercios (67 %) de los pacientes con TSE previa lo habían estado recibiendo durante más de 5 años antes de incorporarse al ensayo clínico en fase III (media de 7,4 años).

Tabla 2: Datos demográficos y características iniciales de los pacientes

Características iniciales	Cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat n = 85	Alglucosidasa alfa en combinación con placebo n = 37
Edad en el momento del consentimiento informado (años), media (DT)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Sexo masculino, n %	36 (42,4)	19 (51,4)
Peso (kg), media (DT)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
Con TSE previa, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Edad en el momento de la primera dosis del TSE (años), media (DT)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), media (DT)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
CVF en sedestación (%), media (DT)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: distancia caminada en 6 minutos; CVF: capacidad vital forzada (prevista); DT: desviación típica; TSE: terapia de sustitución enzimática.

Las variables de eficacia principales fueron la 6MWD (variable primaria) y la CVF prevista expresada en porcentaje y medida en sedestación. Las variables de eficacia farmacodinámica fueron la concentración sérica de creatina cinasa (CK) y la concentración urinaria de tetrasacárido de glucosa (Hex-4).

Función motora

Distancia caminada en 6 minutos (6MWD) a las 52 semanas

Todos los pacientes (con y sin TSE previa) tratados con cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat tuvieron una mejora media en la distancia caminada desde el inicio de 20,0 metros, en comparación con los tratados con alglucosidasa alfa en combinación con placebo con una media de 8,3 m, lo cual indica un efecto del tratamiento con cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat de 11,7 metros (IC del 95 % [-1,0; 24,4]; ($p = 0,07$) (Tabla 3).

Los pacientes con TSE previa tratados con cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat ($n = 65$) presentaron una mejora media en la distancia caminada con respecto al inicio de 15,9 metros, en comparación con una media de 1,0 metros en los tratados con alglucosidasa alfa en combinación con placebo ($n = 30$), lo cual indica un efecto del tratamiento con cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat de 14,9 metros (IC del 95 % [1,2; 28,6]).

Los pacientes sin TSE previa tratados con cipaglucoSIDasa alfa en combinaci3n con miglustat (n = 20) presentaron una mejora media en la distancia caminada con respecto al inicio de 28,5 metros, en comparaci3n con los 52,7 metros en los tratados con alglucosidasa alfa en combinaci3n con placebo (n = 7), lo cual indica un efecto del tratamiento con con cipaglucoSIDasa alfa en combinaci3n con miglustat de -24,2 metros (IC del 95 % [-60,0; 11,7]).

Tabla 3: Resumen de la 6MWD en todos los pacientes a las 52 semanas

6MWD (metros)	CipaglucoSIDasa alfa en combinaci3n con miglustat	Alglucosidasa alfa en combinaci3n con placebo
Inicio		
n	n = 85	n = 37
Media (DT)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Mediana	359,5	365,5
Cambio desde el inicio hasta la semana 52		
n	n = 85	n = 37
Media (DT)	20,0 (3,5)	8,3 (5,3)
(IC del 95 %)	(13,1; 26,9)	(-2,2; 18,8)
Cambio en la semana 52		
Dif. de medias (EE)	11,7 (6,4)	
(IC del 95 %)	(-1,0; 24,4)	
Valor de p bilateral	p = 0,07*	

IC: intervalo de confianza; Dif.: diferencia; DT: desviaci3n t3pica; EE: error est3ndar.

Datos basados en an3lisis mediante un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) con el punto temporal real de las evaluaciones (poblaci3n ITT-OBS) sin incluir los valores at3picos en la poblaci3n ITT.

* No se alcanz3 la superioridad en variable primaria.

Funci3n pulmonar

CVF prevista expresada en porcentaje en sedestaci3n a las 52 semanas

Todos los pacientes (con y sin TSE previa) tratados con cipaglucoSIDasa alfa en combinaci3n con miglustat presentaron un cambio medio en la CVF con respecto al inicio del -1,4 %, en comparaci3n con el -3,7 % en los tratados con alglucosidasa alfa en combinaci3n con placebo, lo cual indica un efecto del tratamiento con cipaglucoSIDasa alfa en combinaci3n con miglustat del 2,3 % (IC del 95 % [0,2; 4,4]) (Tabla 4).

Los pacientes con TSE previa tratados con cipaglucoSIDasa alfa en combinaci3n con miglustat (n = 65) presentaron un cambio medio en la CVF con respecto al inicio del -0,2 %, en comparaci3n con el -3,8 % en los tratados con alglucosidasa alfa en combinaci3n con placebo (n = 30), lo cual indica un efecto del tratamiento con cipaglucoSIDasa alfa en combinaci3n con miglustat del 3,6 % (IC del 95 % [1,3; 5,9]).

Los pacientes sin TSE previa tratados con cipaglucoSIDasa alfa en combinaci3n con miglustat (n = 20) presentaron un cambio medio en la CVF con respecto al inicio del -5,2 %, en comparaci3n con el -2,4 % en los tratados con alglucosidasa alfa en combinaci3n con placebo (n = 7), lo cual indica que las tasas de deterioro fueron similares con una diferencia del -2,8 % (IC del 95 % [-7,8; 2,3]).

Tabla 4: Resumen de la CVF prevista expresada en porcentaje en todos los pacientes a las 52 semanas

CVF prevista expresada en porcentaje en sedestación	Cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat	Alglucosidasa alfa en combinación con placebo
Inicio		
n	n = 85	n = 37
Media (DT)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Mediana	70,0	71,0
Cambio desde el inicio hasta la semana 52		
n	n = 85	n = 37
Media (DT)	-1,4 (0,6)	-3,7 (0,9)
(IC del 95 %)	(-2,5; -0,3)	(-5,4; -2,0)
Cambio en la semana 52		
Dif. de medias (EE)		2,3 (1,1)
(IC del 95 %)		(0,2; 4,4)

IC: intervalo de confianza; Dif.: diferencia; DT: desviación típica; EE: error estándar.

Datos basados en análisis mediante un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) con el punto temporal real de las evaluaciones (población ITT-OBS) sin incluir los valores atípicos en la población ITT.

Variables secundarias

Los efectos observados en los criterios de valoración secundarias corroboraron las conclusiones extraídas de la 6MWD y el porcentaje de la CVF prevista en sedestación.

Los pacientes que recibieron el tratamiento con cipaglicosidasa alfa 20 mg/kg combinado con el estabilizador enzimático miglustat cada dos semanas presentaron un cambio medio del -22,4 % en la CK, en comparación con el cambio medio del +15,6 % observado en los que recibieron alglucosidasa alfa en combinación con placebo, y un cambio medio del -31,5 % en Hex-4 en comparación con el +11,0 % observado en los que recibieron alglucosidasa alfa en combinación con placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con cipaglicosidasa alfa en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la glucogenosis de tipo II (enfermedad de Pompe) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cipaglicosidasa alfa se evaluó con y sin miglustat en 11 pacientes con la enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD, siglas en inglés para Late-Onset Pompe Disease) con TSE previa y capacidad ambulatoria, y las concentraciones máximas se alcanzaron aproximadamente al final de las 4 horas de perfusión intravenosa y fue disminuyendo de manera bifásica hasta 24 horas después del inicio de la perfusión.

Tabla 5: Resumen de la farmacocinética a la dosis clínica

Parámetro FC	Cipaglicosidasa alfa 20 mg/kg en combinación con miglustat 260 mg	Cipaglicosidasa alfa 20 mg/kg
C _{máx} (µg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
AUC _{0-∞} (µg*h/ml)	1 812 (20,8)	1 410 (15,9)

AUC_{0-∞} = área bajo la curva desde el momento 0 hasta el infinito; C_{máx} = concentración plasmática máxima observada.

Distribución

No se espera que cipaglicosidasa alfa se una a las proteínas plasmáticas. El volumen medio de distribución de cipaglicosidasa alfa estuvo comprendido entre 2,0 y 4,7 l. La semivida de distribución incrementó un 48 % tras el uso de cipaglicosidasa alfa junto con miglustat. En consecuencia, el aclaramiento plasmático disminuyó un 27 %.

Después de la administración en ayunas de una dosis única de miglustat de 260 mg en combinación con cipaglicosidasa alfa 20 mg/kg en adultos con enfermedad de Pompe en un ensayo clínico en fase I/II, el AUC_{tmáx-24h} (momento de la concentración máxima al final de la perfusión hasta 24 horas tras el inicio de la perfusión) parcial de proteínas GAA totales aumentó un 44 % con respecto a la monoterapia con cipaglicosidasa alfa 20 mg/kg.

Cipaglicosidasa alfa no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Eliminación

Cipaglicosidasa alfa se elimina principalmente por vía hepática mediante hidrólisis proteolítica. La media de la semivida de eliminación terminal de cipaglicosidasa alfa estuvo comprendida entre 1,6 y 2,6 horas.

Poblaciones especiales

Sexo, edad avanzada y raza/etnia

A partir del análisis de los datos agrupados de farmacocinética poblacional, el sexo, la edad (18 a 74 años de edad) y la raza/etnia no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre la exposición a cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat. Del número total de pacientes tratados con cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat en ensayos clínicos de LOPD, 17 (11 %) tenían entre 65 y 74 años de edad y ninguno tenía 75 años de edad o más.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética del tratamiento con cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios de cipaglicosidasa alfa en combinación con miglustat en pacientes con insuficiencia renal. No está previsto que la distribución, el metabolismo y la eliminación de cipaglicosidasa alfa se vean afectados por la insuficiencia renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos de cipaglicosidasa alfa no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y mutagenicidad.

Toxicología reproductiva y del desarrollo

No se han observado efectos con cipaglucoSIDasa alfa en combinación con miglustat sobre la espermatogénesis en ratas.

En un estudio del desarrollo embriofetal (segmento II), no se observaron resultados adversos en las ratas preñadas ni en sus crías hasta un margen de exposición de 15,5 veces y 3,4 veces, respectivamente, para la cipaglucoSIDasa alfa y el miglustat según la exposición del AUC plasmática. Sin embargo, los efectos maternos en conejos, como una disminución del consumo de alimentos y del peso corporal, fueron evidentes tanto con miglustat como en combinación (cipaglucoSIDasa alfa con miglustat). Las malformaciones y variaciones cardiovasculares no fueron elevadas en los grupos de cipaglucoSIDasa alfa sin miglustat en comparación con los grupos de control. Estos resultados indican que, en conejos, la combinación de cipaglucoSIDasa alfa con miglustat aumentó las malformaciones cardiovasculares (tronco atrésico común, defectos del tabique interventricular y dilatación del arco aórtico) a dosis de 8,8 y 4,8 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) (a partir de mg/kg) o 12,1 veces y 2,6 veces, respectivamente, a partir del AUC plasmática tras una única exposición, o 84 y 18,5 a partir de la exposición acumulativa para pautas posológicas equivalentes en seres humanos y animales.

En un estudio del desarrollo prenatal y postnatal en ratas (segmento III), se administró cipaglucoSIDasa alfa en monoterapia o en combinación con miglustat a hembras gestantes. Se observó mortalidad de las crías y las madres con la combinación de cipaglucoSIDasa alfa y miglustat y la mortalidad de las crías también aumentó con cipaglucoSIDasa alfa en monoterapia. No hubo NOAEL (No Adverse Effect Level, nivel sin efectos adversos) para la combinación en los intervalos de exposición de hasta 15,5 y 3,4 veces, respectivamente, para cipaglucoSIDasa alfa y miglustat, según la exposición del AUC plasmática. En la evaluación del grupo de tratamiento combinado se demostró que miglustat y cipaglucoSIDasa alfa se excretan en la leche de las ratas. A las 3 horas después de la dosis, la relación entre la exposición a la cipaglucoSIDasa alfa en la leche de rata y el plasma fue de 0,038.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio dihidratado (E331)
Ácido cítrico monohidratado (E330)
Manitol (E421)
Polisorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Envase sin abrir

3 años

Medicamento reconstituido

Tras la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad química, física y microbiológica durante 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato para la dilución, los tiempos y las condiciones de conservación antes de la dilución son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C.

Medicamento diluido

Tras la dilución después de la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad química, física y microbiológica en uso a entre 0,5 mg/ml y 4 mg/ml durante 24 horas a entre 2 °C y 8 °C, seguido de 6 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) para permitir la perfusión.

Uso de técnicas asépticas

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. En caso de no utilizarse inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, seguido de 6 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C) para permitir la perfusión.

No congelar el vial reconstituido ni la solución de cipaglicosidasa alfa diluida en la bolsa de perfusión.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

105 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión en un vial de vidrio tipo I transparente de borosilicato neutro de 20 ml, cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo de 20 mm y una tapa de aluminio superpuesta con un disco de plástico de color gris oscuro.

Envases que contienen 1, 10 y 25 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación antes de la perfusión

Use una técnica aséptica.

Cada vial de Pombiliti es de un solo uso.

Cálculo de la dosis

Determine el número de viales de Pombiliti que se han de reconstituir en función del peso corporal del paciente.

1. $\text{Peso corporal del paciente (kg)} \times \text{dosis (mg/kg)} = \text{dosis del paciente (mg)}$
2. $\text{Dosis del paciente (mg)} \div 105 \text{ (miligramos por vial)} = \text{número de viales que se han de reconstituir}$

- Si el número de viales incluye una fracción, redondee al siguiente número entero.

Ejemplo: en un paciente de 65 kg, a una dosis de 20 mg/kg

- $\text{Dosis del paciente (mg): } 65 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/kg} = 1300 \text{ mg de dosis total}$

- Número de viales que se han de reconstituir: 1300 dividido entre 105 mg por vial = 12,38 viales, que se **redondea** a 13 viales.
- Extraiga 7,0 ml de cada uno de los primeros 12 viales;
0,38 viales \times 7,0 ml = 2,66 ml, que se redondea a 2,7 ml del decimotercer vial.

Materiales necesarios para la reconstitución y dilución

- Viales de Pombiliti 105 mg
- Agua estéril para preparaciones inyectables a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C
- Solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C
Nota: Elija un tamaño de bolsa basado en el peso corporal del paciente.
- Una aguja de **calibre 18 o menor diámetro**

Actividades previas a la reconstitución

- Se deben sacar los viales de Pombiliti de la nevera (entre 2 °C y 8 °C) y dejar que alcancen la temperatura ambiente (p. ej., unos 30 minutos entre 20 °C y 25 °C).
- No utilizar si el polvo liofilizado presenta alteración del color, si el cierre está dañado o si no está el disco de la tapa superpuesta.

Reconstitución del polvo liofilizado

1. Reconstituya cada vial añadiendo lentamente 7,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables gota a gota en el interior del vial, en lugar de directamente sobre el polvo liofilizado. Evite que el agua estéril para preparaciones inyectables choque fuerte contra el polvo liofilizado para evitar la formación de espuma.
2. Incline y vaya girando cada vial con cuidado para disolver el polvo. No lo invierta, remueva ni agite. Se suelen tardar 2 minutos en la reconstitución del polvo liofilizado.
3. Inspeccione los viales reconstituídos para verificar que no haya partículas ni alteración del color. El volumen reconstituído es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla, sin partículas extrañas y prácticamente libre de partículas de color blanco a translúcidas. Si en la inspección inmediata se observan partículas extrañas o la solución presenta una alteración del color, no utilizar.
4. Repita los pasos anteriores con el número necesario de viales para la dilución.

Dilución y preparación de la bolsa de perfusión

1. Seleccione una bolsa de perfusión intravenosa (IV) con un volumen suficiente para alojar una concentración final en el intervalo objetivo de 0,5 mg/ml a 4 mg/ml de la solución diluida de cipaGlucosidasa alfa para perfusión IV.
2. Extraiga el aire del interior de la bolsa de perfusión. Extraiga un volumen equivalente de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para preparaciones inyectables, que será sustituido por el volumen total (ml) de cipaGlucosidasa alfa reconstituída.
3. El volumen reconstituído permite la extracción exacta de 7,0 ml (equivalente a 105 mg) de cada vial. Con una jeringa de diámetro de aguja no superior a 18 G, extraiga lentamente la solución reconstituída de los viales, incluido el volumen inferior a 7,0 ml del vial parcial, hasta obtener la dosis del paciente. Evite la formación de espuma en la jeringa. Deseche cualquier resto de solución reconstituída que quede en el último vial.
4. Inyecte lentamente la solución reconstituída de cipaGlucosidasa alfa directamente en la bolsa de perfusión con la solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %). No la añada directamente en el espacio de aire que pueda quedar dentro de la bolsa de perfusión.

5. Invierta o masajee con cuidado la bolsa para mezclar la solución diluida. No sacuda ni agite excesivamente la bolsa de perfusión. No utilice un tubo neumático para transportar la bolsa de perfusión.

La solución para perfusión debe administrarse lo antes posible tras la preparación de la dilución a temperatura ambiente (ver sección 4.2).

Preparación para la administración

Si no es posible iniciar la perfusión tras la dilución, la solución diluida es estable durante un máximo de 24 horas en nevera entre 2 °C y 8 °C. No se recomienda la conservación a temperatura ambiente; consulte la estabilidad en uso en las condiciones de conservación. No congelar ni agitar.

La bolsa de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) que contiene cipaglusidasa alfa diluida se administra mediante una bomba de perfusión.

Antes de la perfusión, inspeccione la bolsa para verificar que no se haya formado espuma; en caso de haberse formado, deje que la espuma se disipe. No agite la bolsa de perfusión y manipúlela con cuidado para evitar la formación de espuma.

Se debe utilizar un equipo de administración intravenosa con un filtro en línea de 0,2 micrómetros de baja fijación de proteínas. Si la vía IV se bloquea durante la perfusión, cambie el filtro.

No se deben infundir otros medicamentos a través de la misma vía IV de la solución diluida de cipaglusidasa alfa.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amicus Therapeutics Europe Limited
Block 1, Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin Road
Blanchardstown, Dublin
D15 AKK1
Irlanda
Correo electrónico: info@amicusrx.co.uk

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Materiales didácticos para la perfusión domiciliaria

El TAC deberá acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato de los materiales didácticos para la perfusión domiciliaria de Pombiliti, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y otros aspectos del programa.

El material didáctico para la perfusión domiciliaria de Pombiliti está destinado a proporcionar orientación sobre la gestión del riesgo de reacciones asociadas a la perfusión, incluidas las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, en un entorno domiciliario.

El TAC debe asegurarse de que en cada Estado Miembro donde se comercialice Pombiliti todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que puedan prescribir, dispensar o usar Pombiliti tengan acceso/reciban los siguientes materiales informativos:

- Guía para la perfusión domiciliaria para profesionales sanitarios.
- Guía para el paciente/cuidador que incluya un diario de perfusiones.

La guía para la perfusión domiciliaria debe contener los siguientes elementos esenciales:

- Detalles sobre la preparación y administración de Pombiliti, incluidos todos los pasos de la preparación, reconstitución, dilución y administración.
- Recomendaciones para la evaluación médica del paciente antes de la administración de la perfusión domiciliaria.
- Información sobre los signos y síntomas de las RAP y las medidas recomendadas para abordar las reacciones adversas al medicamento (RAM) cuando se producen síntomas.

La guía para el paciente/cuidador debe contener los siguientes elementos esenciales:

- Información sobre los signos y síntomas de las RAP y las medidas recomendadas para abordar las RAM cuando se producen síntomas.
- Un diario de perfusiones que puede utilizarse para registrar las perfusiones y documentar cualquier RAP del medicamento, como reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico antes, durante o después de la perfusión.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pombiliti 105 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
cipaglicosidasa alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 105 mg de cipaglicosidasa alfa.
Después de la reconstitución, la solución contiene 15 mg de cipaglicosidasa alfa por mililitro.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Citrato de sodio dihidratado (E331)
Ácido cítrico monohidratado (E330)
Manitol (E421)
Polisorbato 80 (E433)
Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1 vial
10 viales
25 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

Vía intravenosa tras la reconstitución y dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

ATENCIÓN: Utilizar Pombiliti solo con miglustat 65 mg cápsulas duras.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1714/001 1 vial
EU/1/22/1714/002 10 viales
EU/1/22/1714/003 25 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pombiliti 105 mg
polvo para concentrado
cipaglucoSIDasa alfa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.
Vía IV tras la reconstitución y dilución.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

ATENCIÓN: Utilizar Pombiliti solo con miglustat 65 mg cápsula dura.

Conservar en nevera. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Pombiliti 105 mg polvo para concentrado para solución para perfusión cipaglicosidasa alfa

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Pombiliti y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Pombiliti
3. Cómo se administra Pombiliti
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Pombiliti
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Pombiliti y para qué se utiliza

Pombiliti es un tipo de “terapia de sustitución enzimática” (TSE) que está indicado para adultos con enfermedad de Pompe de inicio tardío. Contiene el principio activo llamado “cipaglicosidasa alfa”.

Para qué se utiliza

Pombiliti se utiliza siempre junto con otro medicamento llamado miglustat 65 mg cápsulas duras. Es muy importante que usted también lea el prospecto de miglustat 65 mg cápsulas duras.

Si tiene cualquier duda sobre estos medicamentos, consulte a su médico o farmacéutico.

Cómo actúa Pombiliti

Las personas con la enfermedad de Pompe tienen niveles bajos de una enzima llamada α -glucosidasa ácida (GAA). Esta enzima ayuda a regular los niveles de glucógeno (un tipo de hidrato de carbono) en el organismo.

En la enfermedad de Pompe, se acumulan grandes cantidades de glucógeno en los músculos de todo el cuerpo. Esto impide el correcto funcionamiento de los músculos, por ejemplo los que ayudan a caminar, los que facilitan la respiración en los pulmones y el músculo cardíaco.

Pombiliti entra en las células musculares que están afectadas por la enfermedad de Pompe. Una vez en el interior de las células, el medicamento actúa como la GAA, favoreciendo la descomposición del glucógeno y regulando sus niveles.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Pombiliti

No debe recibir Pombiliti

- Si alguna vez ha tenido reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales a lo siguiente:
 - cipaglicosidasa alfa
 - miglustat
 - alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si una perfusión anterior tuvo que interrumpirse y no se pudo reanudar debido a reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Pombiliti

Consulte a su médico o enfermero de inmediato si alguna de estas situaciones es aplicable en su caso, o cree que podrían serlo, o si alguna vez ha tenido alguna de estas reacciones con otra terapia de sustitución enzimática (TSE):

- reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia (una reacción alérgica grave) - ver la sección 4 del apartado “Posibles efectos adversos”, más abajo, para conocer los síntomas de las reacciones potencialmente mortales;
- reacción asociada a la perfusión mientras está recibiendo el medicamento o en las horas posteriores, ver sección 4 del apartado “Posibles efectos adversos”, más abajo, para conocer los síntomas de las reacciones potencialmente mortales.

Informe a su médico si tiene antecedentes de alguna enfermedad cardíaca o pulmonar. Estas enfermedades pueden empeorar durante o inmediatamente después de la perfusión de Pombiliti. Informe a su médico o enfermero de inmediato si sufre dificultad para respirar, tos, latidos rápidos o irregulares del corazón o cualquier otro efecto de estas enfermedades.

Informe también al médico si presenta hinchazón en las piernas o hinchazón generalizada del cuerpo, erupción cutánea grave u orina espumosa al eliminar líquidos. El médico decidirá si la perfusión de Pombiliti debe interrumpirse y le dará el tratamiento médico adecuado. Asimismo, el médico decidirá si puede seguir recibiendo Pombiliti.

Medicamentos previos al tratamiento

Es posible que su médico le administre otros medicamentos antes del tratamiento con Pombiliti, por ejemplo:

- antihistamínicos y corticoesteroides para prevenir o mitigar las reacciones asociadas a la perfusión;
- antipiréticos para reducir la fiebre.

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe administrarse a pacientes menores de 18 años, porque se desconocen los efectos de Pombiliti junto con miglustat en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Pombiliti

Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos adquiridos sin receta y los medicamentos a base de plantas.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, no debe recibir este medicamento, sino consultar a su médico o farmacéutico de inmediato antes de utilizarlo.

No hay datos sobre el uso de Pombiliti en combinación con miglustat durante el embarazo.

- Si está embarazada, no debe recibir Pombiliti y / o tomar miglustat 65 mg cápsulas duras. Informe a su médico de inmediato si se queda embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Puede haber riesgos para el bebé en gestación.
- Pombiliti en combinación con miglustat no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia. Se debe decidir si es necesario dejar la lactancia o dejar el tratamiento.

Anticoncepción y fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos, durante y 4 semanas después de finalizar la administración de ambos medicamentos.

Conducción y uso de máquinas

Es posible que tenga mareos, somnolencia o presión arterial baja (hipotensión) después de recibir Pombiliti o los medicamentos previos al tratamiento. En tal caso, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

Pombiliti contiene sodio

Este medicamento contiene 10,5 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 0,52 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se administra Pombiliti

Pombiliti es administrado por un médico o enfermero. Se administra en forma de goteo en el interior de una vena. Esta forma de administración se denomina perfusión intravenosa.

Consulte a su médico si desea tratarse en casa. Este decidirá, tras la evaluación, si es seguro que reciba la perfusión de Pombiliti en su domicilio. Si experimenta algún efecto secundaria durante una perfusión de Pombiliti, es posible que el miembro del personal encargado de administrársela detenga la perfusión e inicie el tratamiento farmacológico que corresponda.

Pombiliti debe usarse en combinación con miglustat. Solo puede utilizar miglustat 65 mg cápsulas con cipaglucosidasa alfa. **NO** utilice miglustat 100 mg cápsulas (medicamento diferente). Con respecto a la dosis recomendada, siga las instrucciones de su médico y lea el prospecto de miglustat 65 mg cápsulas duras.

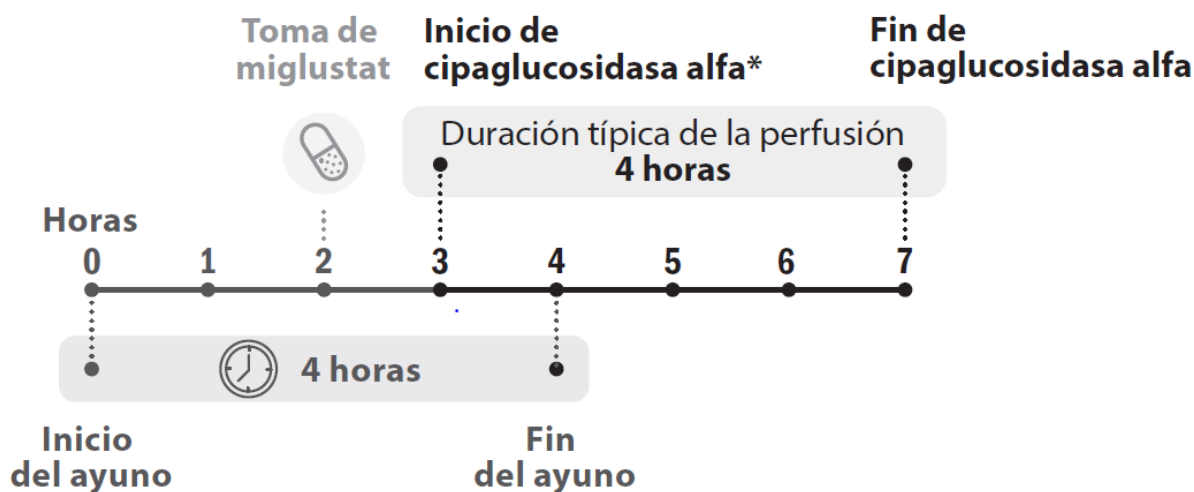
Qué cantidad de Pombiliti se administra

La cantidad de medicamento que recibirá se basa en su peso. La dosis recomendada es de 20 mg por cada kilogramo de peso corporal.

Cuándo se administra Pombiliti y durante cuánto tiempo

- Recibirá tratamiento con Pombiliti una vez cada dos semanas. Miglustat 65 mg cápsulas se toma el mismo día de la administración de Pombiliti. Consulte el prospecto de miglustat 65 mg cápsulas duras para obtener información sobre cómo tomar miglustat.
- La perfusión de cipaglucosidasa alfa debe comenzar 1 hora después de haber tomado miglustat 65 mg cápsulas duras.
 - En caso de demora, el inicio de la perfusión no debe exceder las 3 horas desde la toma de miglustat.
- La perfusión de cipaglucosidasa alfa dura unas 4 horas.

Figura 1. Desarrollo cronológico de las dosis



* La perfusión de cipagluosidasa alfa debe iniciarse 1 hora después de haber tomado las cápsulas de miglustat. En caso de retraso en la perfusión, el inicio de esta no debe exceder las 3 horas desde la toma de miglustat.

Cambio desde otra terapia de sustitución enzimática (TSE)

Si actualmente está recibiendo otra TSE:

- Su médico le indicará cuándo debe dejar la otra TSE antes de iniciar Pombiliti.
- Informe a su médico de cuándo recibió la última dosis.

Si recibe más Pombiliti del que debe

Si tiene dificultad para respirar, siente hinchazón o inflamación, o nota el corazón acelerado, puede que le hayan administrado demasiado Pombiliti; informe a su médico de inmediato. El exceso de la velocidad de perfusión de Pombiliti podría provocar síntomas debidos a un exceso de líquido en el organismo, por ejemplo dificultad para respirar, frecuencia cardíaca alta o hinchazón generalizada en todo el cuerpo.

Si olvidó su dosis de Pombiliti

Si se ha saltado una perfusión, póngase en contacto con su médico o enfermero lo antes posible, para fijar una cita y que le puedan administrar Pombiliti en combinación con miglustat 24 horas después de la última toma de miglustat.

Si interrumpe el tratamiento con Pombiliti

Hable con su médico si desea interrumpir el tratamiento con Pombiliti. Los síntomas de su enfermedad quizá empeoren si interrumpe el tratamiento.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pombiliti se utiliza junto con miglustat y cualquiera de estos medicamentos puede producir efectos adversos. Los efectos adversos se han observado principalmente en los pacientes durante la perfusión de Pombiliti (reacciones asociadas a la perfusión) o poco después. Informe a su médico de inmediato si sufre una reacción asociada a la perfusión o una reacción alérgica. Algunas de estas reacciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Es posible que su médico le administre medicamentos antes de la perfusión para prevenir estas reacciones.

Reacciones asociadas a la perfusión

La mayoría de las reacciones asociadas a la perfusión son leves o moderadas. Los síntomas de una reacción asociada a la perfusión son, entre otros, dificultad para respirar, hinchazón, fiebre, escalofríos, mareos, enrojecimiento y picor en la piel y sarpullido.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas pueden dar lugar a síntomas tales como sarpullido en cualquier parte del cuerpo, hinchazón de los ojos, dificultad para respirar prolongada, tos, hinchazón de los labios, la lengua o la garganta, picor en la piel y urticaria.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Tos
- Enrojecimiento repentino de la cara, el cuello o la parte superior del pecho
- Dolor en el pecho
- Sarpullido, picor
- Aumento de la presión arterial
- Sudoración

- Hinchazón abdominal
- Flatulencia o gases
- Diarrea, heces sueltas
- Vómitos
- Náuseas
- Fiebre o escalofríos
- Urticaria
- Hinchazón o dolor en la zona de inserción de la aguja
- Calambres, dolor o debilidad musculares
- Temblores en una o varias partes del cuerpo
- Aumento de la sudoración
- Dolor
- Alteración del sentido del gusto
- Sensación de cansancio constante o de sueño
- Dificultad para respirar

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- Respiración dificultosa y que provoca tos, silbidos (sibilancias) al respirar y sensación de falta de aire (asma)
- Reacción alérgica
- Hinchazón de las manos, los pies, los tobillos, las piernas
- Hinchazón de la cara
- Indigestión
- Dolor de estómago
- Sensación de cansancio constante
- Dolor o irritación de garganta
- Contracciones dolorosas y anormales de la garganta
- Irritación de la boca
- Dolor en la boca o molestias en la parte de atrás de la boca
- Dolor en las mejillas, las encías, los labios, la barbilla
- Pérdida de fuerza y energía, sensación de debilidad
- Malestar, sensación general de letargo
- Sensación de ardor
- Rasguños o lesiones en la piel
- Alteraciones de la temperatura corporal
- Disminución de un tipo de glóbulo blanco (detectada en los análisis)
- Somnolencia
- Mareos
- Dolor en las articulaciones
- Dolor en la zona entre la cadera y las costillas
- Fatiga muscular
- Mayor rigidez de los músculos
- Incapacidad para mantener el equilibrio
- Presión arterial baja
- Sensación de estar a punto del desmayo
- Dolor en uno o ambos lados de la cabeza, dolor punzante, aura, dolor en los ojos, sensibilidad a la luz (migraña)
- Manchas en la piel

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Pombiliti

Su médico, farmacéutico o enfermero es el responsable de conservar este medicamento y de desechar correctamente los viales abiertos. Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales sin abrir: Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Después de la dilución, se recomienda un uso inmediato. Sin embargo, la conservación de la bolsa de perfusión intravenosa con Pombiliti se ha demostrado durante 6 horas a una temperatura entre 20 °C y 25°C y durante 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Pombiliti

El principio activo es cipaglicosidasa alfa. Un vial contiene 105 mg de cipaglicosidasa alfa. Después de la reconstitución, la solución contenida en el vial contiene 15 mg de cipaglicosidasa alfa por mililitro. Se recomienda una concentración final de cipaglicosidasa alfa diluida en la bolsa de perfusión intravenosa de 0,5 mg/ml a 4 mg/ml.

Los demás componentes son:

- Citrato de sodio dihidratado (E331)
- Ácido cítrico monohidratado (E330)
- Manitol (E421)
- Polisorbato 80 (E433)

Aspecto del producto y contenido del envase

Pombiliti es un polvo blanco a ligeramente amarillo. Después de la reconstitución, es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla, sin partículas extrañas y prácticamente libre de partículas de color blanco a translúcidas. La solución reconstituida se debe diluir posteriormente en una bolsa de perfusión intravenosa.

Pombiliti es un polvo para concentrado para solución para perfusión en un vial.

Envases de 1, 10 o 25 viales

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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-pasts: MedInfo@amicusrx.com

e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de uso: reconstitución, dilución y administración

Pombiliti se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables y, a continuación, diluir en una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para preparaciones inyectables y administrar mediante perfusión intravenosa. La reconstitución y dilución debe realizarse de acuerdo con las normas de buena práctica clínica, especialmente en cuanto al respeto de la asepsia.

Dado que este medicamento es una proteína, es posible que se formen partículas en la solución reconstituida y en la bolsa de perfusión diluida final. Por tanto, se debe utilizar un filtro en línea de 0,2 micrómetros de baja unión a proteínas para la administración. Se ha demostrado que el uso de un filtro en línea de 0,2 micrómetros elimina las partículas visibles y no provoca una pérdida aparente de proteínas ni de actividad.

Determine el número de viales que se han de reconstituir en función de la pauta posológica de cada paciente (mg/kg) y saque los viales necesarios de la nevera para que alcancen la temperatura ambiente (unos 30 minutos). Cada vial de Pombiliti es de un solo uso.

Use una técnica aséptica.

Reconstitución

Reconstituya los 105 mg por vial de Pombiliti en 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables utilizando una jeringa con un diámetro de aguja no superior a 18 G. Añada el agua para preparaciones inyectables gota a gota por el lateral del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado. Incline y vaya girando cada vial con cuidado. No invierta, remueva ni agite el vial. El volumen de extracción es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla, sin partículas extrañas y prácticamente libre de partículas de color blanco a translúcidas. Efectúe una inspección inmediata de los viales reconstituidos para verificar que no haya partículas ni alteración del color. Si en la inspección inmediata se observan partículas extrañas distintas a las descritas anteriormente o la solución reconstituida presenta una alteración del color, no la utilice. El pH de la solución reconstituida es de aproximadamente 6,0.

Después de la reconstitución, se recomienda diluir los viales de inmediato (ver a continuación).

Dilución

Tras la reconstitución descrita anteriormente, la solución reconstituida en el vial contiene 15 mg de cipaglicosidasa alfa por mililitro. El volumen reconstituido permite la extracción exacta de 7,0 ml (equivalente a 105 mg) de cada vial. La solución se debe diluir posteriormente de la siguiente manera: con una jeringa de diámetro de aguja no superior a 18 G, extraiga lentamente la solución reconstituida de cada vial, incluido el volumen inferior a 7,0 ml del vial parcial, hasta obtener la dosis del paciente. La concentración final recomendada de cipaglicosidasa alfa en las bolsas de perfusión está comprendida entre 0,5 mg/ml y 4 mg/ml. Extraiga el aire del interior de la bolsa de perfusión. Asimismo, extraiga un volumen equivalente de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), que será sustituido por el volumen de Pombiliti reconstituido. Inyecte lentamente la solución reconstituida de Pombiliti directamente en la solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para preparaciones inyectables. Invierta o masajee con cuidado la bolsa de perfusión para mezclar la solución diluida. No sacuda ni agite excesivamente la bolsa de perfusión.

La solución final para perfusión debe administrarse lo antes posible tras la preparación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Administración

La perfusión de Pombiliti debe comenzar 1 hora después de haber tomado las cápsulas de miglustat. En caso de demora de la perfusión, su inicio no debe exceder las 3 horas desde la toma de miglustat. La pauta posológica recomendada de Pombiliti es de 20 mg/kg de peso corporal administrados cada dos semanas mediante perfusión intravenosa.

Las perfusiones se deben administrar de forma gradual. Se recomienda que la velocidad inicial de la perfusión sea de 1 mg/kg/h y se vaya aumentando gradualmente en 2 mg/kg/h cada 30 minutos, si no aparecen signos de RAP (reacciones asociadas a la perfusión), hasta que se alcance una velocidad máxima de 7 mg/kg/h.