

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pombiliti 105 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder 105 mg cipagluco­sidase alfa.

Efter rekonstitution af hvert hætteglas (se pkt. 6.6) indeholder den koncentrerede opløsning 15 mg cipagluco­sidase alfa* pr. ml.

*Human sur- α -glucosidase med bis-fosfor­ylerede N-glykaner (bis-M6P) produceres i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 10,5 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat)

Hvidt til let gulligt frysetørret pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pombiliti (cipagluco­sidase alfa) er en langvarig enzymerstatningsterapi, der anvendes i kombination med enzymstabilisatoren miglustat til behandling af voksne med sent debuterende Pompes sygdom (mangel på sur- α -glucosidase [GAA]).

4.2 Dosering og administration

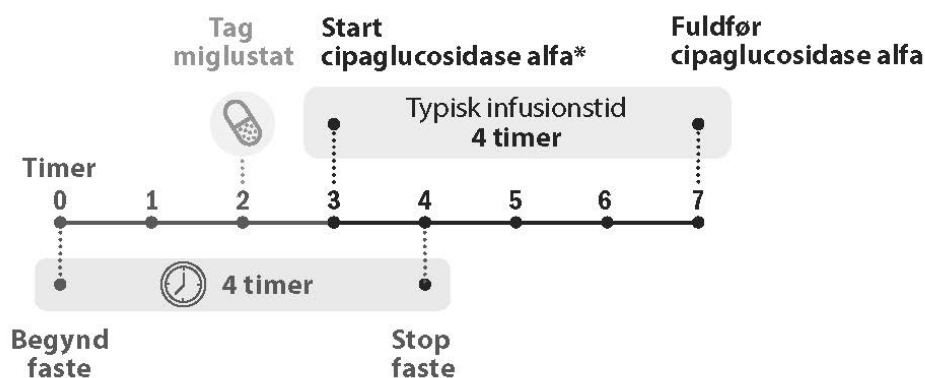
Behandlingen skal overvåges af en læge med erfaring i behandling af patienter med Pompes sygdom eller andre nedarvede stofskiftesygdomme eller neuromuskulære sygdomme.

Cipagluco­sidase alfa skal anvendes i kombination med miglustat 65 mg hårde kapsler. Derfor skal produktresuméet for miglustat 65 mg hårde kapsler konsulteres, før der tages cipagluco­sidase alfa, vedrørende antal kapsler (baseret på legemsvægt), doseringstidspunkt og faste.

Dosering

Den anbefalede dosis cipaglucosidase alfa er 20 mg/kg legemsvægt hver anden uge. Cipaglucosidase alfa infusionen bør starte 1 time efter indtagelse af miglustat-kapsler. I tilfælde af forsinkelse af infusionen må start af infusionen ikke være mere end 3 timer efter indtagelse af miglustat.

Figur 1. Tidslinje for dosering



* Cipaglucosidase alfa infusionen bør starte 1 time efter indtagelse af miglustat-kapsler. I tilfælde af forsinkelse af infusionen bør start af infusionen ikke være mere end 3 timer efter indtagelse af miglustat.

Patientrespons på behandling bør rutinemæssigt evalueres baseret på en omfattende evaluering af alle kliniske manifestationer af sygdommen. I tilfælde af utilstrækkeligt respons eller uacceptabel sikkerhedsrisici skal det overvejes at seponere cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat-behandling, se pkt. 4.4. Begge lægemidler skal enten fortsættes eller seponeres.

Skift af patienter fra en anden enzymerstatningsterapi (ERT)

Hvis patienten skifter fra en anden ERT til cipaglucosidase alfa i kombination med miglustatbehandling, kan patienten startes i behandling med cipaglucosidase alfa-miglustat på det næste planlagte doseringstidspunkt (dvs. ca. 2 uger efter den sidste ERT-administration).

Patienter, som har skiftet fra en anden ERT til cipaglucosidase alfa i kombination med miglustatbehandling, skal rådes til at fortsætte med eventuel præmedicinering, som blev anvendt med den tidligere ERT, for at minimere infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er). Præmedicinering kan ændres afhængigt af tolerabiliteten, se pkt. 4.4.

Glemte doser

Hvis cipaglucosidase alfa-infusionen ikke kan påbegyndes inden for 3 timer efter oral administration af miglustat, skal behandlingen med cipaglucosidase alfa og miglustat ændres til mindst 24 timer efter indtagelse af miglustat. Hvis både cipaglucosidase alfa og miglustat glemmes, skal behandlingen finde sted så hurtigt som muligt.

Særlige populationer

Ældre

Der er begrænset erfaring med brug af cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustatbehandling hos patienter over 65 år. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter, se pkt. 5.2.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Sikkerheden og virkningen af cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustatbehandling er ikke blevet evalueret hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion. Ved administration hver anden uge forventes øget eksponering af miglustat i plasma som følge af moderat eller svært nedsat nyre- eller leverfunktion ikke at påvirke eksponeringen for cipaglucoxidase alfa væsentligt, og det forventes ikke at påvirke virkningen og sikkerheden af cipaglucoxidase alfa på en klinisk signifikant måde. Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med nedsat nyrefunktion. Cipaglucoxidase alfas sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke blevet evalueret, og der kan ikke anbefales noget specifikt dosisregime for disse patienter.

Pædiatrisk population

Cipaglucoxidase alfas sikkerhed og virkning i kombination med behandling med miglustat hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Cipaglucoxidase alfa skal indgives ved intravenøs infusion.

Infusion af dosen på 20 mg/kg indgives normalt i løbet af 4 timer, hvis den tolereres. Infusionen skal indgives trinvist. En indledende cipaglucoxidase alfa-infusionshastighed på 1 mg/kg/time anbefales. Denne infusionshastighed kan gradvist øges med 2 mg/kg/time ca. hver 30. minut, hvis der ikke er nogen tegn på infusionsrelaterede reaktioner, indtil en maksimal infusionshastighed på 7 mg/kg/time bliver nået. Infusionshastigheden skal tage patientens tidligere erfaring med infusion i betragtning. Infusionshastigheden kan reduceres eller stoppes midlertidigt i tilfælde af milde til moderate infusionsrelaterede reaktioner. I tilfælde af svære allergiske reaktioner, anafylaksi, alvorlige eller svære infusionsrelaterede reaktioner skal administrationen straks afbrydes, og passende medicinsk behandling skal påbegyndes, se pkt. 4.3 og 4.4.

Hjemmeinfusion

Infusion af cipaglucoxidase alfa i hjemmet kan overvejes for patienter, der tåler deres infusioner godt og ikke har nogen fortilfælde af moderate eller svære infusionsrelaterede reaktioner i et par måneder. Beslutningen om, hvorvidt en patient kan få infusioner i hjemmet, skal tages efter evaluering og anbefaling af den behandlende læge. En patients underliggende komorbiditeter og evne til at overholde kravene til infusion i hjemmet skal tages i betragtning ved evaluering af patientens egnethed til at modtage infusion i hjemmet. Følgende kriterier skal tages i betragtning:

- Patienten må ikke have nogen vedvarende samtidig tilstand, som efter lægens mening kan påvirke patientens evne til at tolerere infusionen.
- Patienten anses for at være medicinsk stabil. En omfattende evaluering skal fuldføres, inden infusion i hjemmet påbegyndes.
- Patienten skal have modtaget cipaglucoxidase alfa-infusioner overvåget af en læge med erfaring i behandling af Pompes-patienter i et par måneder, hvilket kunne være på et hospital eller i et andet passende ambulant behandlingsregi. Dokumentation for et mønster af veltolererede infusioner er en forudsætning for start af infusion i hjemmet.
- Patienten skal være villig og i stand til at overholde infusionsprocedurerne i hjemmet.
- Infrastruktur, ressourcer og procedurer, herunder træning, for infusion i hjemmet, skal etableres og være tilgængelige for sundhedspersonalet. Sundhedspersonalet skal altid være til rådighed under infusionen i hjemmet og i en nærmere angivet tid efter infusionen, afhængigt af patientens tolerance, inden infusionen i hjemmet påbegyndes.

Hvis patienten oplever bivirkninger under infusionen i hjemmet, skal infusionsprocessen straks stoppes, og passende medicinsk behandling skal påbegyndes (se pkt. 4.4). Efterfølgende infusioner skal muligvis finde sted på et hospital eller i et passende miljø med ambulante behandling, indtil en sådan bivirkning ikke er til stede. Dosis og infusionshastighed må ikke ændres uden rådføring med den ansvarlige læge.

Det rekonstituerede produkt før fortynding fremstår som en klar til opaliserende farveløs til svagt gul opløsning. For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Livstruende overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, når genoptagelse af behandling mislykkedes, se pkt. 4.4 og 4.8.
- Kontraindikation mod miglustat.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Anafylaksi og infusionsrelaterede reaktioner

Alvorlig anafylaksi og infusionsrelaterede reaktioner er forekommet hos nogle patienter under infusion og efter infusion med cipaglucoxidase alfa, se pkt. 4.8. Præmedicinering med oralt antihistamin, antipyretika og/eller kortikosteroider kan administreres for at afhjælpe tegn og symptomer relateret til infusionsrelaterede reaktioner oplevet med tidligere ERT-behandling. Reduktion af infusionshastigheden, midlertidig afbrydelse af infusionen, symptomatisk behandling med oralt antihistamin eller antipyretika og passende genoplivningsforanstaltninger bør overvejes for at håndtere alvorlige infusionsrelaterede reaktioner. Milde til moderate og forbigående infusionsrelaterede reaktioner kan behandles tilstrækkeligt ved at reducere infusionshastigheden eller afbryde infusionen; medicinsk behandling eller seponering af cipaglucoxidase alfa er muligvis ikke nødvendig.

Hvis der forekommer anafylaksi eller svære allergiske reaktioner, skal infusionen straks pauseres og passende medicinsk behandling påbegyndes. De aktuelle medicinske standarder for akut behandling af anafylaktiske reaktioner skal overholdes, og hjerte-lunge-genoplivningsudstyr skal være let tilgængeligt. Risici og fordele ved at indgive cipaglucoxidase alfa igen efter anafylaksi eller en svær allergisk reaktion bør nøje overvejes, og passende genoplivningsforanstaltninger bør gøres tilgængelige, hvis det besluttes at administrere lægemidlet igen. Hvis en patient oplever anafylaksi eller svære allergiske reaktioner i hjemmet, og hvis patienten fortsætter behandlingen, skal patientens næste infusioner finde sted i et klinisk miljø, der er udstyret til at håndtere sådanne medicinske nødsituationer.

Risiko for akut hjerte- og lungesvigt hos modtagelige patienter

Patienter med akut underliggende luftvejssygdom eller nedsat hjerte- og/eller lungefunktion kan have risiko for alvorlig forværring af deres hjerte- eller lungefunktion under infusioner. Passende medicinsk støtte og overvågningsforanstaltninger skal være let tilgængelige under infusion af cipaglucoxidase alfa.

Reaktioner relateret til immunkomplekset

Reaktioner relateret til immunkomplekset er blevet rapporteret med andre ERT'er hos patienter, der havde høje IgG-antistoftitre, herunder svære hudreaktioner og nefrotisk syndrom. En potentiel klassevirkning kan ikke udelukkes. Patienterne bør monitoreres for kliniske tegn og symptomer på systemiske reaktioner relateret til immunkomplekset, mens de får cipaglucoxidase alfa med miglustat. Hvis der opstår reaktioner relateret til immunkomplekset, skal det overvejes at afbryde administrationen af cipaglucoxidase alfa, og passende medicinsk behandling bør påbegyndes. Risici og fordele ved at indgive cipaglucoxidase alfa igen efter en reaktion relateret til immunkomplekset bør genovervejes for den enkelte patient.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 10,5 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,52 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier i forbindelse med anvendelse af cipaglucoxidase alfa eller med cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustat. Da cipaglucoxidase alfa er et rekombinant humant protein, er det en usandsynlig kandidat for cytokrom P450- eller P-gP-medierede interaktioner med andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Prævention for kvinder

Pålidelige præventionsmetoder skal anvendes af kvinder i den fertile alder under behandling med cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustat og i 4 uger efter seponering af behandlingen, se pkt. 5.3. Lægemidlet anbefales ikke til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen kliniske data fra anvendelse af cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustat til gravide kvinder. Cipaglucoxidase alfa alene har ikke vist reproduktionstoksicitet. Dyreforsøg med miglustat alene og med cipaglucoxidase alfa og miglustat har påvist reproduktionstoksicitet, se pkt. 5.3. Cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustatbehandling bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om cipaglucoxidase alfa og miglustat udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at cipaglucoxidase alfa udskilles i mælk, se pkt. 5.3. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustatbehandling skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data om virkningen af cipaglucoxidase alfa på fertilitet.

Prækliniske data afslørede ingen signifikante bivirkninger med cipaglucoxidase alfa, se pkt. 5.3.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cipaglucosidase alfa påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da svimmelhed, hypotension og døsigthed er blevet rapporteret som bivirkninger. Der skal udvises forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller anvendes værktøj eller betjenes maskiner efter behandling med cipaglucosidase alfa.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger, der kun kan tilskrives cipaglucosidase alfa, var kulderystelser (4,0 %), svimmelhed (2,6 %), rødmen (2,0 %), døsigthed (2,0 %), ubehag i brystet (1,3 %), hoste (1,3 %), hævelse på infusionsstedet (1,3 %) og smerter (1,3 %).

Rapporterede alvorlige bivirkninger, der kun kan tilskrives cipaglucosidase alfa, var urticaria (2,0 %), anafylaksi (1,3 %), pyreksi (0,7 %), præsynkope (0,7 %), dyspnø (0,7 %), faryngealt ødem (0,7 %), hvæsende vejrtrækning (0,7 %) og hypotension (0,7 %).

Tabel over bivirkninger

Vurderingen af bivirkninger er baseret på forsøgsdeltagere behandlet med cipaglucosidase alfa i kombination med miglustatbehandling fra den samlede sikkerhedsanalyse af de 3 kliniske forsøg. Den samlede gennemsnitlige eksponeringsvarighed var 17,2 måneder.

Bivirkninger fra de kliniske forsøg er anført efter systemorganklasse i henhold til MedDRA i tabel 1. Hyppigheden er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Sammendrag af bivirkninger fra kliniske forsøg med forsøgsdeltagere behandlet med cipaglucosidase alfa

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning (foretrukket term)
Immunsystemet	Almindelig	Anafylaktisk reaktion ^{†1}
	Ikke almindelig	Overfølsomhed
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed*, tremor, døsigthed*, dysgeusi
	Ikke almindelig	Balanceforstyrrelse, brændende fornemmelse*, migræne ⁴ , paræstesi*, præsynkope*
Hjerte	Almindelig	Takykardi ⁶
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Blussen*
	Ikke almindelig	Hypotension, bleghed
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø, hoste*
	Ikke almindelig	Astma, orofaryngealt ubehag*, faryngealt ødem*, hvæsende vejrtrækning*
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré, kvalme, mavesmerter ⁷ , flatulens, udspilet mave, opkastning
	Ikke almindelig	Dyspepsi*, smerter i spiserøret*, spasme i spiserøret, ubehag i munden*, smerter i munden, hævet tunge*
Hud og subkutane væv	Almindelig	Urticaria ³ , udslæt ² , kløe, hyperhidrose

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning (foretrukket term)
	Ikke almindelig	Misfarvning af huden, hudødem*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Muskelspasmer, myalgi, muskelsvaghed
	Ikke almindelig	Artralgi, lændesmerter, muskeltræthed, muskuloskeletal stivhed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed, pyreksi, kulderystelser, ubehag i brystet*, hævelse på infusionsstedet*, smerter*
	Ikke almindelig	Asteni, ansigtssmerter, smerter på infusionsstedet*, utilpashed*, ikke-kardielle brystsmerte, perifer hævelse
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet blodtryk ⁵
	Ikke almindelig	Udsving i kropstemperatur*, reduceret lymfocytal
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Hudafskrabning*

* Kun rapporteret med cipaglucoisidase alfa

‡ Se "Infusionsrelaterede reaktioner" nedenfor.

¹ Anafylaksi, anafylaktisk reaktion og anafylaktoid reaktion er grupperet under anafylaksi.

² Udslæt, erytematøst udslæt og makulært udslæt er grupperet under udslæt.

³ Urticaria, urticaria med udslæt og mekanisk urticaria er grupperet under urticaria.

⁴ Migræne og migræne med aura er grupperet under migræne.

⁵ Hypertension og forhøjet blodtryk er grupperet under forhøjet blodtryk.

⁶ Takykardi og sinustakykardi er grupperet under takykardi.

⁷ Mavesmerter, øvre mavesmerter og nedre mavesmerter er grupperet under mavesmerter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er)

Følgende infusionsrelaterede reaktioner blev rapporteret i fase 3-forsøget under infusionen af cipaglucoisidase alfa eller inden for 2 timer efter fuldførelse af denne infusion: oppustethed, kulderystelser, pyreksi, svimmelhed, dysgeusi, dyspnø, kløe, udslæt og blussen.

0,7 % af patienterne oplevede en alvorlig bivirkning med anafylaksi (kendetegnet ved generaliseret kløe, dyspnø og hypotension) i fase 3-forsøget med cipaglucoisidase alfa og miglustat. 1,3 % af de patienter, der fik cipaglucoisidase alfa og miglustat, afbrød behandlingen på grund af infusionsrelaterede bivirkninger (anafylaksi og kulderystelser). De fleste infusionsrelaterede reaktioner var af mild eller moderat sværhedsgrad og af forbigående karakter.

Immunogenicitet

I fase 3-forsøget steg procentdelen af ERT-naive forsøgsdeltagere behandlet med cipaglucoisidase alfa, som havde positive specifikke anti-rhGAA-antistoffer og påviselige titre, fra 0 % ved baseline til 87,5 % ved det sidste forsøgsbesøg. Procentdelen af ERT-erfarne forsøgsdeltagere med positive specifikke anti-rhGAA-antistoffer og påviselige titre forblev stabil for forsøgsdeltagere behandlet med cipaglucoisidase alfa (83,1 % ved baseline til 74,1 % ved det sidste forsøgsbesøg).

Størstedelen af ERT-erfarne og ERT-naive forsøgsdeltagere behandlet med cipaglucoisidase alfa var positive for neutraliserende antistoffer (Nabs) efter behandling. Forekomsten af enzymaktivitetshæmmende Nabs var ens hos forsøgsdeltagere behandlet med enten cipaglucoisidase alfa eller med alglucosidase alfa.

Forsøgsdeltagere, som havde en infusionsrelateret reaktion efter behandling, blev testet for anti-rhGAA IgE (immunglobulin E) efter forekomsten af reaktionen. Der var ingen klar tendens mellem

forekomsten af infusionsrelaterede reaktioner og forekomsten af anti-rhGAA IgE eller totale anti-rhGAA-antistoffer.

Generelt var der ingen tilsyneladende sammenhæng mellem immunogenicitet og sikkerhed, farmakokinetik eller farmakodynamiske virkninger. Patienter bør dog overvåges for tegn og symptomer på systemiske reaktioner relateret til immunkomplekset, se pkt. 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Ingen doser af cipaglucosidase alfa over 20 mg/kg kropsvægt er blevet undersøgt, og der er ikke observeret nogen erfaring med utilsigtet overdosering til information om behandling af overdosering. For behandling af bivirkninger, se pkt. 4.4 og 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, enzymer. ATC-kode: A16Ab23

Virkningsmekanisme

Pompes sygdom forårsages af en mangel på sur alfa-glucosidase (GAA), som nedbryder glykogen til glukose i lysosomet. Cipaglucosidase alfa er beregnet til at erstatte det manglende eller svækkede endogene enzym.

Cipaglucosidase alfa stabiliseres ved hjælp af miglustat, hvilket minimerer tabet af enzymaktivitet i blodet under infusion af dette hydrolytiske glykogenspecifikke enzym beriget med bis-M6P N-glykaner med henblik på kation-uafhængig højaffinitetsbinding til mannose-6-fosfat-receptoren (CI-MPR). Efter binding bliver det internaliseret i lysosomet, hvor det gennemgår proteolytisk spaltning og N-glykan-trimning, som begge er nødvendige for at opnå den mest modne og aktive form af GAA-enzymet. Cipaglucosidase alfa udøver derefter enzymatisk aktivitet ved spaltning af glykogen og reduktion af intramuskulær glykogen og afhjælpning af vævsskade.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et 52-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, aktivt-kontrolleret, internationalt, klinisk fase 3-multicenterforsøg blev udført hos voksne forsøgsdeltagere (≥ 18 år) diagnosticeret med Pompes sygdom. Forsøgsdeltagerne blev randomiseret 2:1 til at modtage 20 mg/kg cipaglucosidase alfa i kombination med 195 mg eller 260 mg miglustat baseret på forsøgsdeltagerens vægt eller 20 mg/kg alglucosidase alfa i kombination med placebo hver anden uge i 52 uger. Effektpopulationen omfattede i alt 122 forsøgsdeltagere, hvoraf 95 forsøgsdeltagere havde modtaget tidligere enzymerstatningsterapi (ERT) med alglucosidase alfa (ERT-erfaren), og 27 forsøgsdeltagere havde aldrig modtaget ERT (ERT-naiv).

Demografi, 6-minutters gangtest ved baseline (6MWD) og procent af forventet forceret vital kapacitet (FVC) i siddende stilling var generelt ens i de 2 behandlingsgrupper, se tabel 2. Mere end to tredjedele (67 %) af ERT-erfarne forsøgsdeltagere havde været i ERT-behandling i mere end 5 år inden tilmelding til fase 3-forsøget (gennemsnitligt 7,4 år).

Tabel 2: Forsøgsdeltagerens demografiske oplysninger og baseline-karakteristika

Baseline-karakteristika	Cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat n = 85	Alglucosidase alfa i kombination med placebo n = 37
Alder ved informeret samtykke (år), gennemsnit (SD)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Mandlige deltagere, n %	36 (42,4)	19 (51,4)
Vægt (kg), gennemsnit (SD)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
ERT-erfaren, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Alder ved første ERT-dosis (år), gennemsnit (SD)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), gennemsnit (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Siddende % FVC, gennemsnit (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: 6-minutters gangtest; ERT: enzymerstatningsterapi; FVC: procent af forventet forceret vital kapacitet i siddende stilling; SD: standardafvigelse

Vigtige effektendepunkter inkluderede vurdering af 6MWD (primært endepunkt) og procenten af forventet FVC i siddende stilling. Vigtige farmakodynamiske endepunkter omfattede serumkreatinkinase (CK) og glukosetetrasaccharider i urinen (Hex-4).

Motorisk funktion

6-minutters gangtest (6MWD) efter 52 uger

Alle forsøgsdeltagere (ERT-erfarne og ERT-naive), der blev behandlet med cipaglucosidase alfa i kombination med miglustatbehandling, havde en gennemsnitlig forbedring i gangafstand i forhold til baseline på 20,0 meter sammenlignet med dem, der blev behandlet med alglucosidase alfa/placebo med et gennemsnit på 8,3 meter, hvilket indikerede en behandlingseffekt af cipaglucosidase alfa i kombination med behandling med miglustat på 11,7 meter (95 % CI [-1,0; 24,4]; (p = 0,07) (tabel 3).

De ERT-erfarne forsøgsdeltagere behandlet med cipaglucosidase alfa i kombination med miglustatbehandling (n = 65) havde en gennemsnitlig forbedring i gangafstand i forhold til baseline på 15,9 meter sammenlignet med et gennemsnit på 1,0 meter for alglucosidase alfa i kombination med placebo (n = 30), hvilket indikerer en behandlingseffekt af cipaglucosidase alfa/miglustat på 14,9 meter (95 % CI [1,2; 28,6]).

De ERT-naive forsøgsdeltagere behandlet med cipaglucosidase alfa i kombination med miglustatbehandling (n = 20) havde en gennemsnitlig forbedring i gangafstand i forhold til baseline på 28,5 meter sammenlignet med et gennemsnit på 52,7 meter for alglucosidase alfa i kombination med placebo (n = 7), hvilket indikerer en behandlingseffekt af cipaglucosidase alfa/miglustat på -24,2 meter (95 % CI [-60,0; 11,7]).

Tabel 3: Sammendrag af 6MWD hos alle forsøgsdeltagere efter 52 uger

6MWD (meter)	Cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat	Alglucosidase alfa i kombination med placebo
Baseline		
n	n = 85	n = 37
Gennemsnit (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Middelværdi	359,5	365,5
Ændring fra baseline ved uge 52		
n	n = 85	n = 37
Gennemsnit (SD)	20,0 (3,5)	8,3 (5,3)
(95 % CI)	(13,1; 26,9)	(-2,2; 18,8)
Ændring til uge 52		
Middeldifferens (SE)		11,7 (6,4)
(95 % CI)		(-1,0; 24,4)
2-sidet p-værdi		p = 0,07*

CI: konfidensinterval; SD: standardafvigelse; SE: standardfejl

Rapporterede data baseret på blandet model for analyse af gentagne målinger (MMRM) med faktisk tidspunkt for vurderinger (ITT-OBS-population) eksklusive afvigende værdier i ITT-populationen.

* Primært endepunkt opnåede ikke superioritet.

Lungefunktion

Procent af forventet FVC i siddende stilling efter 52 uger

Alle forsøgsdeltagere (ERT-erfarne og ERT-naive), der blev behandlet med cipaglucosidase alfa i kombination med miglustatbehandling, viste en gennemsnitlig ændring i FVC fra baseline på -1,4 % sammenlignet med forsøgsdeltagere, der blev behandlet med alglucosidase alfa/placebo, på -3,7 %, hvilket indikerer en behandlingseffekt af cipaglucosidase alfa/miglustat på 2,3 % (95 % CI [0,2; 4,4]) (tabel 4).

De ERT-erfarne forsøgsdeltagere, der blev behandlet med cipaglucosidase alfa i kombination med miglustatbehandling (n = 65), viste en gennemsnitlig ændring i FVC fra baseline på -0,2 % sammenlignet med -3,8 %, hos forsøgsdeltagere, der blev behandlet med alglucosidase alfa i kombination med placebo (n = 30), hvilket indikerer en behandlingseffekt af cipaglucosidase alfa/miglustat på 3,6 % (95 % CI [1,3; 5,9]).

De ERT-naive forsøgsdeltagere, der blev behandlet med cipaglucosidase alfa i kombination med miglustatbehandling (n = 20), viste en gennemsnitlig ændring i FVC fra baseline på -5,2 % sammenlignet med -2,4 %, hos de forsøgsdeltagere, der blev behandlet med alglucosidase alfa/placebo (n = 7), hvilket indikerer en lignende grad af tilbagegang på -2,8 % forskel med et 95 % CI (-7,8; 2,3).

Tabel 4: Oversigt over procent af forventet FVC hos alle forsøgsdeltagere efter 52 uger

Procent af forventet FVC i siddende stilling	Cipaglucosidase alfa i kombination med miglustat	Alglucosidase alfa i kombination med placebo
Baseline		
n	n = 85	n = 37
Gennemsnit (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Middelværdi	70,0	71,0

Ændring fra baseline ved uge 52		
n	n = 85	n = 37
Gennemsnit (SD) (95 % CI)	-1,4 (0,6) (-2,5; -0,3)	-3,7 (0,9) (-5,4; -2,0)
Ændring i uge 52 Middeldifferens (SE) (95 % CI)		2,3 (1,1) (0,2; 4,4)

CI: konfidensinterval; SD: standardafvigelse; SE: standardfej
 Rapporterede data baseret på blandet model for analyse af gentagne målinger (MMRM) med faktisk tidspunkt for vurderinger (ITT-OBS-population) eksklusive afvigende værdier i ITT-populationen.

Sekundære endepunkter

De observerede virkninger for de sekundære endepunkter understøttede de konklusioner, der blev draget fra 6MWD og % af forventet FVC i siddende stilling.

Forsøgsdeltagere, der blev behandlet med 20 mg/kg cipaglucoxidase alfa i kombination med enzymstabilisatoren miglustat hver anden uge, viste en gennemsnitlig reduktion på -22,4 % i CK sammenlignet med en gennemsnitlig stigning på +15,6 % hos forsøgsdeltagere behandlet med alglucosidase alfa og placebo, og en gennemsnitlig reduktion på -31,5 % i Hex-4 sammenlignet med en gennemsnitlig stigning på +11,0 % hos forsøgsdeltagere, der blev behandlet med alglucosidase alfa og placebo, efter 52 uger.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med cipaglucoxidase alfa i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af glykogenaflejrings sygdom type II (Pompes sygdom) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Cipaglucoxidase alfa blev evalueret med og uden miglustat hos 11 ambulante ERT-erfarne forsøgsdeltagere med LOPD og nåede spidskoncentrationer omtrent ved afslutningen af den intravenøse infusion af 4 timers varighed, hvorefter den faldt på bifasisk vis indtil 24 timer fra starten af infusionen.

Tabel 5: Farmakokinetisk oversigt ved klinisk dosis

PK parameter	Cipaglucoxidase alfa 20 mg/kg i kombination med miglustat 260 mg	Cipaglucoxidase alfa 20 mg/kg
C_{max} (ng/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*t/ml)	1812 (20,8)	1410 (15,9)

$AUC_{0-\infty}$ = areal under kurven fra tidspunkt 0 til uendelighed; C_{max} = maksimal observeret plasmakoncentration

Fordeling

Cipaglucoxidase alfa forventes ikke at binde sig til plasmaproteiner. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen af cipaglucoxidase alfa lå i området 2,0 til 4,7 l. Fordelingshalveringstiden blev

forøget med 48 % efter brug af både cipaglucoxidase alfa og miglustat. Tilsvarende faldt plasmaclearance med 27 %.

Efter administration af en enkelt dosis miglustat 260 mg i kombination med cipaglucoxidase alfa 20 mg/kg hos fastende voksne med Pompes sygdom i et fase 1/2-forsøg øgedes det partielle $AUC_{\text{C}_{\text{max}}-24\text{t}}$ (tidspunktet for maksimal koncentration ved afslutningen af infusionen til 24 timer efter start af infusionen) for totalt GAA-protein med 44 % i forhold til cipaglucoxidase alfa 20 mg/kg alene.

Cipaglucoxidase alfa krydser ikke blod-hjerne-barrieren.

Elimination

Cipaglucoxidase alfa elimineres primært i leveren ved proteolytisk hydrolyse. Den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid for cipaglucoxidase alfa var fra 1,6 til 2,6 timer.

Særlige populationer

Køn, ældre patienter og race/etnicitet

Baseret på en samlet farmakokinetisk populationsanalyse havde køn, alder (18 til 74 år) og race/etnicitet ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen for cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustat. Ud af det samlede antal patienter, som blev behandlet med cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustat i kliniske forsøg for LOPD, var 17 (11 %) 65 til 74 år, og ingen var 75 år eller ældre.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken af cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustatbehandling er ikke blevet evalueret hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført forsøg med cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustatbehandling hos forsøgsdeltagere med nedsat nyrefunktion. Disposition af cipaglucoxidase alfa forventes ikke at blive påvirket af nedsat nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data for cipaglucoxidase alfa viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelte og gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og mutagenicitet.

Reproduktions- og udviklingstoksikologi

Der var ingen indvirkning af cipaglucoxidase alfa i kombination med miglustatbehandling på spermatogenese hos rotter.

I et segment II-studie af embryoføtal udvikling blev der ikke observeret nogen negative fund hos drægtige rotter eller deres afkom op til en eksponeringsmargen på henholdsvis 15,5 gange og 3,4 gange for cipaglucoxidase alfa og miglustat baseret på plasma-AUC-eksponering. Hos kaniner, for både miglustat- og kombinationsgruppen (cipaglucoxidase alfa med miglustat), sås imidlertid materielle virkninger, herunder nedsat fødeindtagelse og vægtøgning. Kardiovaskulære misdannelser og variationer var ikke forhøjede i cipaglucoxidase alfa-grupperne uden miglustat sammenlignet med kontrolgrupperne. Disse resultater indikerer, at kombinationen af cipaglucoxidase alfa med miglustat resulterede i øgede kardiovaskulære misdannelser (atretisk truncus pulmonalis, ventrikulær septumdefekt og dilateret aortabue) hos kaniner ved doser på henholdsvis 8,8 og 4,8 gange MRHD (baseret på mg/kg-basis) eller henholdsvis 12,1 og 2,6 gange baseret på plasma-AUC efter en enkelt eksponering, eller 84 og 18,5 baseret på kumulativ eksponering for at matche doseringsregimer til mennesker og dyr.

I et segment III-studie af præ- og postnatal udvikling hos rotter blev cipaglucosidase alfa alene eller i kombination med miglustat administreret til drægtige hunner. Mortalitet for mødre og unger blev observeret med kombinationen cipaglucosidase alfa og miglustat, og hvalpedødeligheden var også øget med cipaglucosidase alfa alene. Der var ingen NOAEL for kombinationen ved eksponeringsmargener op til henholdsvis 15,5 og 3,4 gange for cipaglucosidase alfa og miglustat baseret på plasma AUC-eksponering. Evaluering af mælk hos rotter fra kombinationsbehandlingsgruppen viste udskillelse af miglustat og cipaglucosidase alfa i rottemælk. 3 timer efter dosis var forholdet mellem eksponering for cipaglucosidase alfa i rottemælk og plasma 0,038.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumcitratdihydrat (E331)
Citronsyremonohydrat (E330)
Mannitol (E421)
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet beholder

3 år

Rekonstitueret lægemiddel

Efter rekonstitution er kemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet blevet påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal det rekonstituerede lægemiddel anvendes med det samme. Hvis det ikke bruges til fortynding med det samme, er opbevaringstider- og betingelser før fortynding brugerens ansvar og bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C).

Fortyndet lægemiddel

Efter fortynding efter rekonstitution er kemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet blevet påvist mellem 0,5 mg/ml og 4 mg/ml i 24 timer ved 2 °C til 8 °C efterfulgt af 6 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) for at muliggøre infusion.

Brug af aseptiske teknikker

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser brugerens ansvar og bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2°C til 8°C, efterfulgt af 6 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) for at muliggøre infusion.

Det rekonstituerede hætteglas eller den fortyndede cipaglucosidase alfa-opløsning i infusionsposen må ikke nedfryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

105 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et 20 ml gennemsigtigt hætteglas af borosilikatglas af type I, forseglet med 20 mm chlorobutylgummiprop og med en aluminiumsforsegling med mørkegrå plastikknop.

Pakninger indeholdende 1, 10 og 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Forberedelse før infusionen

Anvend aseptisk teknik.

Hvert hætteglas med Pombiliti er kun til éngangsbrug.

Beregning af dosis

Bestem antallet af Pombiliti-hætteglas, der skal rekonstitueres, baseret på patientens legemsvægt.

1. Patientens legemsvægt (kg) x dosis (mg/kg) = Patientdosis (mg)
2. Patientens dosis (i mg) divideret med 105 (mg pr. hætteglas) = Antal hætteglas, der skal rekonstitueres

- Hvis antallet af hætteglas inkluderer en decimal, rundes op til det næste heltal.

Eksempel: Til en patient på 65 kg doseret med 20 mg/kg

- Patientdosis (mg): $65 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/kg} = 1300 \text{ mg}$ samlet dosis
- Antal hætteglas, der skal rekonstitueres: 1300 divideret med $105 \text{ mg pr. hætteglas} = 12,38$ hætteglas og **rundes op** til 13 hætteglas.
- Udtag 7,0 ml fra hver af de første 12 hætteglas;
 $0,38 \text{ hætteglas} \times 7,0 \text{ ml} = 2,66 \text{ ml}$ afrundet til 2,7 ml fra det 13. hætteglas.

Nødvendige materialer til rekonstitution og fortynding

- Pombiliti 105 mg hætteglas
- Sterilt vand til injektioner ved stuetemperatur på 20 °C til 25 °C
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning ved stuetemperatur på 20 °C til 25 °C

Bemærk: Vælg en posestørrelse baseret på patientens legemsvægt.

- En kanyle med en diameter på **18 gauge eller mindre**

Aktiviteter før rekonstitution

- Pombiliti-hætteglas skal tages ud af køleskabet (2 °C til 8 °C) og bringes til stuetemperatur (dvs. ca. 30 minutter ved 20 °C til 25 °C).
- Anvend ikke, hvis det frysetørrede pulver er misfarvet, eller hvis lukningen er beskadiget, eller knappen på forseglingen er fjernet.

Rekonstitution af det frysetørrede pulver

1. Rekonstituér hvert hætteglas ved langsomt at tilsætte 7,2 ml sterilt vand til injektionsvæsker dråbevis ned langs indersiden af hætteglasset i stedet for direkte ned på det frysetørrede pulver. Undgå, at det sterile vand rammer det frysetørrede pulver med en kraftig stråle, og undgå skumdannelse.
2. Vip og rul hvert hætteglas forsigtigt for at opløse pulveret. Hætteglasset må ikke vendes, hvirvles eller rystes. Rekonstitution af det frysetørrede pulver tager typisk 2 minutter.
3. Foretag en inspektion af de rekonstituerede hætteglas for partikler og misfarvning. Det rekonstituerede volumen fremstår som en klar til opaliserende, farveløs til let gul opløsning uden fremmedpartikler og praktisk talt uden partikler i form af hvide til gennemsigtige partikler. Hvis der observeres fremmedlegemer ved umiddelbart eftersyn, eller hvis opløsningen er misfarvet, må den ikke bruges.
4. Gentag ovenstående trin for det antal hætteglas, der skal bruges til fortynding.

Fortynding og klargøring af infusionsposen

1. Vælg en intravenøs (i.v.) pose med tilstrækkeligt volumen til at opnå en endelig målkonzentration på 0,5 mg/ml til 4 mg/ml for den fortyndede cipaglucosidase alfa-opløsning til i.v. infusion.
2. Fjern luftrummet i infusionsposen. Udtag en mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning svarende til den samlede mængde (ml) af rekonstitueret cipaglucosidase alfa, som skal erstatte den.
3. Det rekonstituerede volumen tillader nøjagtig udtagning af 7,0 ml (svarende til 105 mg) fra hvert hætteglas. Træk langsomt den rekonstituerede opløsning ud af hvert hætteglas, inklusive mindre end 7,0 ml for det delvise hætteglas, indtil volumenet for patientens dosis er opnået ved brug af en sprøjte med en kanylediameter på højst 18 gauge. Undgå skumdannelse i sprøjten. Kassér eventuel resterende rekonstitueret opløsning i det sidste hætteglas.
4. Injicér langsomt den rekonstituerede cipaglucosidase alfa-opløsning direkte ned i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning i posen. Tilsæt den ikke direkte i det luftrum, der kan være i infusionsposen.
5. Vend eller massér forsigtigt posen for at blande opløsningen. Infusionsposen må ikke omrystes eller udsættes for voldsomme bevægelser. Brug ikke rørpost til at transportere infusionsposen.

Infusionsopløsningen skal administreres ved stuetemperatur så hurtigt som muligt efter klargøring af fortyndingen, se pkt. 4.2.

Klargøring til administration

Hvis det ikke er muligt at starte infusionen efter fortyndingen, er den fortyndede opløsning stabil i op til 24 timer ved opbevaring i køleskab ved 2 °C til 8 °C. Opbevaring ved stuetemperatur anbefales ikke. Se opbevaringsbetingelserne for stabilitet under brug. Må ikke nedfryses eller rystes.

Posen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, som indeholder den fortyndede cipaglucosidase alfa, indgives ved hjælp af en infusionspumpe.

Inden infusionen skal infusionsposen efterses for skumdannelse, og hvis der er skumdannelse, skal skummet have lov at forsvinde. Undgå at ryste infusionsposen, og håndtér den forsigtigt for at undgå skumdannelse.

Der skal anvendes et intravenøst administrationssæt med et in-line-filter på 0,2 µm med lav proteinbinding. Hvis i.v.-slangen blokerer under infusionen, skal filteret udskiftes.

Andre lægemidler må ikke indgives i den samme i.v.-slange som den fortyndede cipaglucosidase alfa-opløsning.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Uddannelsesmaterialer til infusion i hjemmet

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indgå aftale om indholdet og formatet af uddannelsesmaterialerne til brug af Pombiliti til infusion i hjemmet med den nationale kompetente

myndighed, herunder kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter og alle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesmaterialerne til brug af Pombiliti til infusion i hjemmet har til formål at give vejledning i, hvordan man håndterer risikoen for infusionsrelaterede reaktioner, herunder allergiske overfølsomhedsreaktioner i hjemmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hver medlemsstat, hvor Pombiliti markedsføres, sikre sig, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner, der forventes at skulle ordinere, udlevere eller anvende Pombiliti, har adgang til/får udleveret følgende uddannelsespakke:

- Vejledning i infusion i hjemmet til sundhedspersonale
- Vejledning til patient/omsorgsperson inklusive en infusionsdagbog

Vejledningen i infusion i hjemmet skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Nærmere oplysninger om klargøring og administration af Pombiliti, herunder alle trin til klargøring, rekonstitution, fortynding og administration.
- Vejledning i den medicinske evaluering af patienten inden infusionen administreres i hjemmet.
- Oplysninger om tegn og symptomer relateret til infusionsrelaterede reaktioner og anbefalede handlinger til håndtering af bivirkninger, når der opstår symptomer.

Vejledningen til patient/omsorgsperson skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Oplysninger om tegn og symptomer relateret til infusionsrelaterede reaktioner og anbefalede handlinger til håndtering af bivirkninger, når der opstår symptomer.
- En infusionsdagbog, der kan bruges til at registrere infusionerne og dokumentere eventuelle produktrelaterede infusionsrelaterede reaktioner, herunder allergiske overfølsomhedsreaktioner før, under eller efter infusionen.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pombiliti 105 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
cipaglucoxidase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 105 mg cipaglucoxidase alfa.
Efter rekonstitution indeholder opløsningen 15 mg cipaglucoxidase alfa pr. ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:
Natriumcitratdihydrat (E331)
Citronsyremonohydrat (E330)
Mannitol (E421)
Polysorbat 80 (E433)
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas
10 hætteglas
25 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

BEMÆRK: Brug kun Pombiliti med miglustat 65 mg hårde kapsler.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1714/001 1 hætteglas
EU/1/22/1714/002 10 hætteglas
EU/1/22/1714/003 25 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKETTE PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pombiliti 105 mg
Pulver til koncentrat
cipaglucoxidase alfa

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til éngangsbrug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

BEMÆRK: Brug kun Pombiliti med miglustat 65 mg hårde kapsler.

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Pombiliti 105 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning cipaglucosidase alfa

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Pombiliti
3. Sådan får du Pombiliti
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Pombiliti er

Pombiliti er en type 'enzymstatningsterapi' (ERT), der anvendes til behandling af sent debuterende Pompes sygdom hos voksne. Det indeholder det aktive stof 'cipaglucosidase alfa'.

Anvendelse

Pombiliti anvendes altid sammen med et andet lægemiddel kaldet miglustat 65 mg hårde kapsler. Det er meget vigtigt, at du også læser indlægssedlen til miglustat 65 mg hårde kapsler.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om din medicin.

Sådan virker Pombiliti

Personer med Pompes sygdom har lave niveauer af enzymet sur alfa-glucosidase (GAA). Dette enzym hjælper med at kontrollere niveauet af glykogen (en type kulhydrat) i kroppen.

Ved Pompes sygdom ophobes høje niveauer af glykogen i kroppens muskler. Det forhindrer musklerne, såsom de muskler, der hjælper dig med at gå, musklerne under lungerne, der hjælper dig med at trække vejret, og hjertemusklen, i at fungere korrekt.

Pombiliti kommer ind i de muskelceller, der er påvirket af Pompes sygdom. Når lægemidlet er i cellerne, virker det som GAA og hjælper med at nedbryde glykogen og kontrollere niveauet af glykogen.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Pombiliti

Du må ikke få Pombiliti

- hvis du nogensinde har haft livstruende overfølsomhedsreaktioner over for:
 - cipaglucosidase alfa

- miglustat
- et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis en tidligere infusion skulle stoppes og ikke kunne genstartes på grund af livstruende overfølsomhedsreaktioner.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Pombiliti.

Tal straks med din læge eller sygeplejerske, hvis følgende gælder for dig, hvis du mener, at det kan gælde for dig, eller hvis du nogensinde har haft sådanne reaktioner med en anden enzymerstatningsterapi (ERT):

- allergiske reaktioner, herunder anafylaksi (en alvorlig allergisk reaktion) - se punkt 4 under "Bivirkninger" nedenfor for symptomer på livstruende reaktioner.
- infusionsrelateret reaktion, mens du får lægemidlet eller i timerne umiddelbart derefter, se punkt 4 under "Bivirkninger" nedenfor for symptomer på livstruende reaktioner.

Fortæl din læge, hvis du har en sygehistorie med hjerte- eller lungesygdom. Disse tilstande kan forværres i løbet af eller umiddelbart efter din infusion med Pombiliti. Fortæl det straks til en læge eller sygeplejerske, hvis du oplever åndenød, hoste, hurtigt eller uregelmæssigt hjerteslag eller andre påvirkninger fra disse tilstande.

Fortæl det også til din læge, hvis du har hævelser i dine ben eller udbredt hævelse i kroppen, alvorligt hududslæt eller skummende urin, når du lader vandet. Din læge vil afgøre, om din Pombiliti-infusion bør stoppes, og lægen vil give dig passende medicinsk behandling. Din læge vil også afgøre, om du kan fortsætte med at få Pombiliti.

Lægemidler før behandling

Din læge kan give dig andre lægemidler, før du får Pombiliti. Disse lægemidler omfatter:

- antihistaminer og kortikosteroider til forebyggelse eller reduktion af infusionsrelaterede reaktioner.
- febernedsettende midler.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til patienter under 18 år. Det skyldes, at virkningerne af Pombiliti i forbindelse med miglustat i denne aldersgruppe ikke kendes.

Brug af andre lægemidler sammen med Pombiliti

Fortæl lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også håndkøbsmedicin og naturlægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

Der er ingen erfaring med anvendelse af Pombiliti i kombination med miglustat under graviditet.

- Du må ikke få Pombiliti og/eller tage miglustat 65 mg hårde kapsler, hvis du er gravid. Sørg for straks at fortælle din læge, hvis du bliver gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Der kan være risici for det ufødte barn.
- Pombiliti i kombination med miglustat må ikke gives til kvinder, der ammer. Det skal besluttes, om amning eller behandling skal ophøre.

Prævention og frugtbarhed

Kvindelige patienter i den fertile alder skal bruge pålidelige præventionsmidler under behandlingen og i 4 uger efter, at de er stoppet med begge lægemidler.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel, søvrig eller have lavt blodtryk (hypotension) efter at have fået Pombiliti eller lægemidler før behandlingen. Hvis dette sker, må du ikke føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller betjene maskiner.

Pombiliti indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 10,5 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) i hvert hætteglas. Dette svarer til 0,52 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Pombiliti

Pombiliti gives til dig af en læge eller sygeplejerske. Det gives gennem et drop ind i en vene. Dette kaldes en intravenøs infusion.

Tal med din læge, hvis du gerne vil behandles hjemme. Din læge vil efter en evaluering afgøre, om det er sikkert for dig at få infusion af Pombiliti derhjemme. Hvis du får bivirkninger under en infusion af Pombiliti, kan den sundhedsperson, der udfører infusionen i dit hjem, stoppe infusionen og starte passende medicinsk behandling.

Pombiliti skal anvendes sammen med miglustat. Du må kun bruge miglustat 65 mg kapsler med cipaglucosidase alfa. Brug **IKKE** miglustat 100 mg kapsler (andet produkt). Følg lægens anvisninger, og læs indlægssedlen til miglustat 65 mg hårde kapsler for den anbefalede dosis.

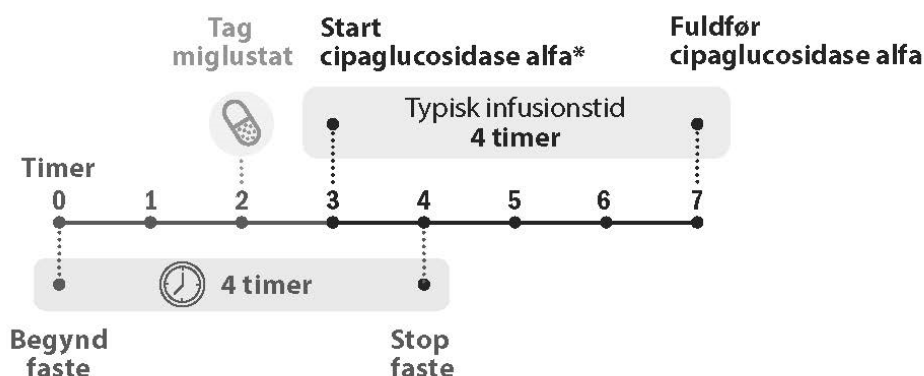
Hvor meget Pombiliti gives

Mængden af lægemiddel, som du vil få, afhænger af din vægt. Den anbefalede dosis er 20 mg for hvert kg legemsvægt.

Hvornår og hvor længe Pombiliti gives

- Du vil blive behandlet med Pombiliti én gang hver anden uge. Miglustat 65 mg kapsler tages samme dag som Pombiliti. Der henvises til indlægssedlen til miglustat 65 mg hårde kapsler for oplysninger om, hvordan miglustat skal tages.
- Infusionen af cipaglucosidase alfa skal starte 1 time efter indtagelse af miglustat 65 mg hårde kapsler.
 - I tilfælde af en forsinkelse må infusionen ikke startes mere end 3 timer efter indtagelsen af miglustat.
- Infusionen af cipaglucosidase alfa varer ca. 4 timer.

Figur 1. Tidslinje for dosering



* Cipaglucosidase alfa-infusionen bør starte 1 time efter indtagelse af miglustat-kapsler. I tilfælde af forsinkelse af infusionen bør start af infusionen ikke være mere end 3 timer efter indtagelse af miglustat.

Skift fra en anden enzymerstatningsterapi (ERT)

Hvis du i øjeblikket behandles med en anden ERT:

- Din læge vil fortælle dig, hvornår du skal stoppe den anden ERT, inden du starter med Pombiliti.
- Fortæl din læge, når du har afsluttet din sidste dosis.

Hvis du har fået for meget Pombiliti

Hvis du har svært ved at trække vejret, føler dig hævet eller oppustet, eller dit hjerte hamrer, kan du have fået for meget Pombiliti. Fortæl det straks til din læge. Hvis infusionen af Pombiliti sker for hurtigt, kan det resultere i symptomer relateret til for meget væske i kroppen, f.eks. åndenød, hurtig puls eller udbredt hævelse i kroppen.

Hvis du har glemt at få en dosis af Pombiliti

Hvis du har sprunget en infusion over, skal du kontakte din læge eller sygeplejerske så hurtigt som muligt for at aftale en ny tid til Pombiliti i kombination med miglustat 24 timer efter, at miglustat sidst blev taget.

Hvis du holder op med at få Pombiliti

Tal med din læge, hvis du ønsker at stoppe behandlingen med Pombiliti. Symptomerne på din sygdom kan forværres, hvis du stopper behandlingen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Pombiliti anvendes sammen med miglustat, og der kan forekomme bivirkninger med begge disse lægemidler. Bivirkninger blev hovedsageligt set, mens patienter blev infunderet med Pombiliti (infusionsrelaterede virkninger) eller kort tid derefter. Du skal straks fortælle din læge, hvis du får en infusionsrelateret reaktion eller en allergisk reaktion. Nogle af disse reaktioner kan blive alvorlige og livstruende. Din læge kan give dig lægemidler før din infusion for at forebygge disse reaktioner.

Infusionsrelaterede reaktioner

De fleste infusionsrelaterede reaktioner er milde eller moderate. Symptomer på en infusionsrelateret reaktion kan omfatte vejrtrækningsbesvær, oppustethed, feber, kulderystelser, svimmelhed, rødmen af huden, kløende hud og udslæt.

Allergiske reaktioner

Allergiske reaktioner kan omfatte symptomer såsom udslæt hvor som helst på kroppen, hævede øjne, længerevarende vejrtrækningsbesvær, hoste, hævelse af læber, tunge eller svælg, kløende hud og nældefeber.

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- Hoste
- Pludselig rødmen af ansigt, hals eller øvre del af brystet
- Smerter i brystet
- Udslæt, kløe
- Blodtryksstigning
- Svedtendens
- Oppustethed
- Tarmluft
- Løs, løbende afføring
- Opkastning
- Kvalme
- Feber eller kulderystelser
- Nældefeber
- Hævelse eller smerter i det kropsområde, hvor kanylen blev indført
- Muskelkramper, muskelsmerter, muskelsvaghed
- Ufrivillig rysten af en eller flere dele af kroppen
- Øget svedtendens
- Smerter
- Ændret smagssans
- Træthedsfølelse hele tiden eller søvnighed
- Kortåndethed

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Åndedrætsbesvær, som udløser hoste, en fløjtende lyd (hvæsende vejrtrækning), når du ånder ud, og åndenød (astma)
- Allergiske reaktioner
- Hævelse i hænder, fødder, ankler, ben
- Hævelse i huden
- Fordøjelsesbesvær
- Smerter i maven
- Konstant følelse af at være træt
- Øm eller irriteret hals
- Smertefulde og unormale sammentrækninger i halsen
- Irritation i munden
- Smerter i munden eller ubehag bagerst i munden
- Smerter i kinder, tandkød, læber, hage
- Tab af styrke og energi, svaghedsfølelse
- Følelse af uro, generel følelse af træghed
- Brændende fornemmelse
- Rifter eller skader på huden
- Ændringer i legemstemperatur

- Fald i en type hvide blodlegemer – påvist i laboratorieprøver
- Døsighed
- Svimmelhed
- Smerter i led
- Smerter i området mellem hofte og ribben
- Muskeltræthed
- Øget muskelstivhed
- Balanceproblemer
- Lavt blodtryk
- Følelse af at være ved at besvime
- Smerter i en eller begge sider af hovedet, dunkende smerter, aura, øjensmerter, lysfølsomhed (migræne)
- Misfarvet hud

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken er ansvarlig for opbevaring af lægemidlet og korrekt bortskaffelse af ubrugte hætteglas. Nedenstående oplysninger er til sundhedspersonale:

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas: Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter fortynding anbefales øjeblikkelig brug. Opbevaring af den intravenøse pose med Pombiliti er imidlertid mulig i 6 timer ved 20 °C - 25 °C og i 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pombiliti indeholder:

- Aktivt stof: cipaglucoxidase alfa. Et hætteglas indeholder 105 mg cipaglucoxidase alfa. Efter rekonstitution indeholder opløsningen i hætteglasset 15 mg cipaglucoxidase alfa pr. ml. Den anbefalede endelige koncentration af cipaglucoxidase alfa fortyndet i den intravenøse pose ligger i området fra 0,5 mg/ml til 4 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Natriumcitratdihydrat (E331)
 - Citronsyremonohydrat (E330)
 - Mannitol (E421)
 - Polysorbat 80 (E433)

Udseende og pakningsstørrelser

Pombiliti er et hvidt til let gulligt pulver. Efter rekonstitution fremstår det som en klar til opaliserende, farveløs til let gul opløsning uden fremmedpartikler, praktisk talt uden partikler i form af hvide til gennemsigtige partikler. Den rekonstituerede opløsning skal fortyndes yderligere i en intravenøs pose til infusion.

Pombiliti er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et hætteglas.

Pakker med 1 hætteglas, 10 hætteglas eller 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amicus Therapeutics GmbH
Tel: (+49) 0800 000 2038

Nederland

Amicus Therapeutics BV
Tel: (+31) 20 235 8510 / (+31) 0800 022 8399

E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

e-mail: MedInfo@amicusrx.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Brugsanvisning – rekonstitution, fortynding og administration

Pombiliti skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker, derefter fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og derefter indgives ved intravenøs infusion. Rekonstitution og fortynding skal udføres i overensstemmelse med reglerne for god praksis, især med hensyn til aseptik.

Da dette lægemiddel er et protein, kan der forekomme partikeldannelse i den rekonstituerede opløsning og de endelige fortyndede infusionsposer. Derfor skal der anvendes et in-line-filter på 0,2 µm med lav proteinbinding til administration. Det blev påvist, at brugen af et in-line-filter på 0,2 µm fjerner synlige partikler og ikke resulterer i et tilsyneladende tab af protein eller aktivitet.

Bestem antallet af hætteglas, der skal rekonstitueres, baseret på den enkelte patients dosisregime (mg/kg), og tag de nødvendige hætteglas ud af køleskabet, så de kan få stuetemperatur (ca. 30 minutter). Hvert hætteglas med Pombiliti er kun til éngangsbrug.

Anvend aseptisk teknik.

Rekonstitution

Rekonstituér hvert 105 mg pr. hætteglas med Pombiliti med 7,2 ml vand til injektionsvæsker ved hjælp af en sprøjte med en kanylediameter på højst 18 gauge. Tilsæt vandet til injektionsvæsker ved langsomt at tilsætte det dråbevis ned langs siden af hætteglasset og ikke direkte på det frysetørrede pulver. Vip og rul hvert hætteglas forsigtigt. Hætteglasset må ikke vendes, hvirvles eller rystes. Det ekstraherede volumen fremstår som en klar til opaliserende, farveløs til let gul opløsning uden fremmedpartikler og praktisk talt uden partikler i form af hvide til gennemsigtige partikler. Foretag en umiddelbar inspektion af de rekonstituerede hætteglas for partikler og misfarvning. Må ikke anvendes, hvis der ved umiddelbart eftersyn observeres andre fremmedpartikler end dem, der er beskrevet ovenfor, eller hvis den rekonstituerede opløsning er misfarvet. pH-værdien af den rekonstituerede opløsning er ca. 6,0.

Efter rekonstitution anbefales det straks at fortynde hætteglassene (se nedenfor).

Fortynding

Når det rekonstitueres som ovenfor, indeholder den rekonstituerede opløsning i hætteglasset 15 mg cipaglucosidase alfa pr. ml. Det rekonstituerede volumen tillader nøjagtig udtagning af 7,0 ml (svarende til 105 mg) fra hvert hætteglas. Dette skal derefter fortyndes yderligere på følgende måde: Træk langsomt den rekonstituerede opløsning ud af hvert hætteglas, inklusive mindre end 7,0 ml for det delvise hætteglas, indtil volumenet for patientens dosis er opnået, ved brug af en sprøjte med en kanylediameter på højst 18 gauge. Den anbefalede endelige koncentration af cipaglucosidase alfa i infusionsposerne ligger i området fra 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Fjern luftrummet i infusionsposen. Udtag også et volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektioner, svarende til den mængde, som vil blive erstattet med rekonstitueret Pombiliti. Injicér langsomt den rekonstituerede Pombiliti direkte ned i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Vend eller massér forsigtigt infusionsposen for at blande den fortyndede opløsning. Infusionsposen må ikke omrystes eller udsættes for voldsomme bevægelser.

Den endelige infusionsopløsning skal administreres så tæt på klargøringstidspunktet som muligt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Administration

Infusionen af Pombiliti skal starte 1 time efter indtagelse af miglustat-kapsler. I tilfælde af en forsinkelse af infusionen må infusionen ikke startes senere end 3 timer efter indtagelsen af miglustat. Det anbefalede dosisregime af Pombiliti er 20 mg/kg legemsvægt administreret en gang hver anden uge som en intravenøs infusion.

Infusioner skal administreres trinvist. Det anbefales, at infusionen begynder ved en indledende hastighed på 1 mg/kg/time og gradvist øges med 2 mg/kg/time hver 30. minut, hvis der ikke er tegn på infusionsrelaterede reaktioner, indtil en maksimal hastighed på 7 mg/kg/time nås.