

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. **Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pombiliti 105 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén flacon bevat 105 mg cipaglucozidase alfa.

Na reconstitutie van elke flacon (zie rubriek 6.6), bevat de geconcentreerde oplossing 15 mg cipaglucozidase alfa* per ml.

*Menselijk zure α -glucozidase met bis-gefosforyleerd N-glycans (bis-M6P) wordt geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters (SCE'S) met behulp van DNA-recombinatietechniek.

Hulpstof met bekend effect

Elke flacon bevat 10,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat)

Wit tot lichtgeel gelyofiliseerd poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pombiliti (cipaglucozidase alfa) is een langdurige enzymsubstitutie therapie, gebruikt in combinatie met de enzymstabilisator miglustat, voor de behandeling van volwassenen met op latere leeftijd gemanifesteerde ziekte van Pompe (zure α -glucozidase [GAA] -deficiëntie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

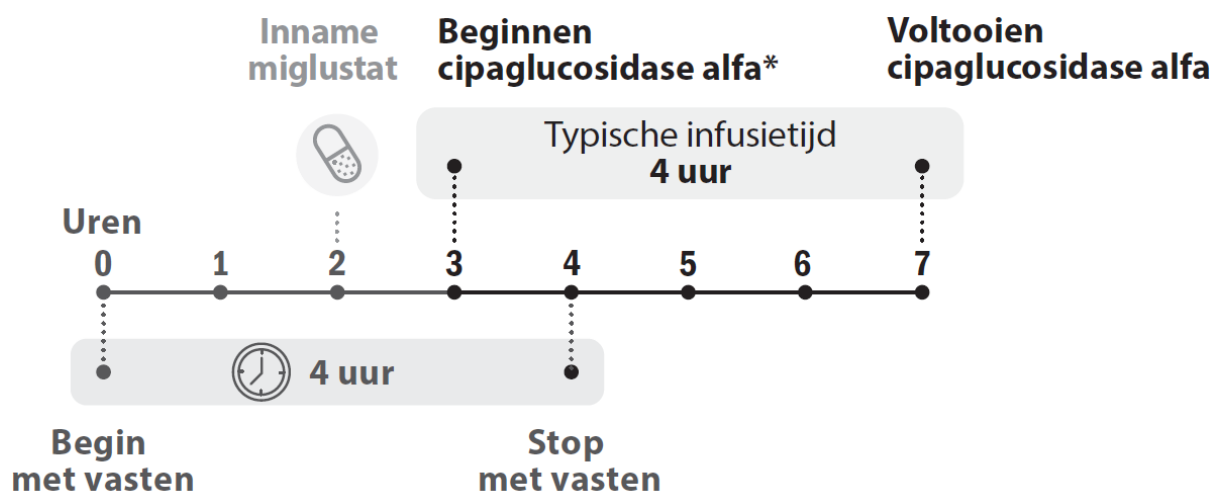
Behandeling dient onder toezicht staan van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe of andere erfelijke metabole of neuromusculaire ziekten.

Cipaglucozidase alfa moet worden gebruikt in combinatie met miglustat 65 mg harde capsules. De samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor miglustat 65 mg harde capsules moet worden geraadpleegd voordat cipaglucozidase alfa wordt ingenomen voor het aantal capsules (gebaseerd op het lichaamsgewicht), doseringstijd, en de vereiste om al dan niet te vasten.

Dosering

De aanbevolen dosering cipaglucosidase alfa is 20 mg/kg lichaamsgewicht, om de andere week. De infusie met Pombiliti moet 1 uur na het innemen van capsules miglustat beginnen. In het geval van vertraging van de infusie mag de start van de infusie niet later dan 3 uur na inname van miglustat plaatsvinden.

Afbeelding 1. Tijdlijn dosis



* De cipaglucosidase alfa-infusie moet 1 uur na het innemen van de capsules miglustat beginnen. In geval van vertraging van de infusie mag de start van de infusie niet later dan 3 uur na het innemen van miglustat plaatsvinden.

De respons van de patiënt op de behandeling moet regelmatig worden beoordeeld op basis van een uitgebreide evaluatie van alle klinische manifestaties van de ziekte. In geval van een ontoereikende respons of onaanvaardbare veiligheidsrisico's moet stopzetting van de behandeling met cipaglucosidase alfa in combinatie met miglustat worden overwogen, zie rubriek 4.4. Beide geneesmiddelen moeten ofwel worden voortgezet of stopgezet.

Overschakelen van patiënten uit een andere enzymsubstitutie therapie

Als de patiënt overschakelt van een andere enzymsubstitutie therapie (EST) naar cipaglucosidase alfa in combinatie met miglustat, kan de patiënt beginnen met de behandeling met cipaglucosidase alfa/miglustat op het volgende geplande doseringstijdstip (d.w.z. ongeveer 2 weken na de laatste EST-toediening).

Patiënten die zijn overgeschakeld van een andere EST naar cipaglucosidase alfa in combinatie met miglustat moeten worden geadviseerd om door te gaan met eventuele premedicatie die samen met de vorige behandeling met EST werd gebruikt om infusiereacties te minimaliseren. Afhankelijk van verdraagbaarheid kan de premedicatie worden gewijzigd, zie rubriek 4.4.

Gemiste dosis

Als de infusie met cipaglucosidase alfa niet kan worden gestart binnen 3 uur na de orale toediening van miglustat, verzet de behandeling met cipaglucosidase alfa en miglustat dan ten minste 24 uur na inname van miglustat. Als cipaglucosidase alfa en miglustat beide zijn gemist, moet de behandeling zo snel mogelijk worden toegediend.

Speciale populaties

Ouderen

Er is beperkte ervaring met het gebruik van cipaglucosidase alfa in combinatie met miglustat bij patiënten boven de 65 jaar. Er is geen dosisaanpassing vereist bij oudere patiënten, zie rubriek 5.2.

Patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat zijn niet geëvalueerd bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie. Bij het om de andere week toedienen wordt van een toename van miglustatblootstelling als gevolg van matige of ernstige nier- of leverinsufficiëntie niet verwacht dat het een merkbaar effect op de cipaglucozidase alfa-blootstelling zou hebben, en wordt niet verwacht dat het de werkzaamheid en veiligheid van cipaglucozidase alfa op een klinisch betekenisvolle manier zou beïnvloeden. Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een nierfunctiestoornis. De veiligheid en werkzaamheid van cipaglucozidase alfa bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn niet vastgesteld. Er kan voor deze patiënten geen specifiek doseringsadvies worden gegeven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Cipaglucozidase alfa moet worden toegediend via intraveneuze infusie.

De infusie van de 20 mg/kg dosis wordt normaal gesproken toegediend in de loop van 4 uur, indien verdragen. De infusie moet stapsgewijs worden toegediend. Een aanvankelijke infusiesnelheid van 1 mg/kg/u wordt aanbevolen. Deze infusiesnelheid kan stapsgewijs worden verhoogd met 2 mg/kg/u ongeveer om de 30 minuten indien er geen tekenen zijn van infusiereacties, tot een maximale infusiesnelheid van 7 mg/kg/u is bereikt. De snelheid van de infusie moet worden afgestemd op basis van de eerdere ervaring van de patiënt tijdens infusie. De infusiesnelheid kan vertraagd of tijdelijk worden stopgezet in geval van lichte tot matige infusiereacties. In geval van ernstige allergie, anafylaxie, ernstige of hevige infusiereacties moet de toediening onmiddellijk worden stopgezet, en moet een passende medische behandeling worden opgestart (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Thuisinfusie

Infusie van cipaglucozidase alfa thuis kan worden overwogen voor patiënten die goed reageren op hun infusies en al een paar maanden geen voorgeschiedenis hebben van matige of ernstige infusiereacties. De beslissing om een patiënt thuis de infusies toegediend te laten krijgen, moet worden genomen na evaluatie en aanbeveling door de behandelend arts. De onderliggende comorbiditeiten van een patiënt en diens vermogen om zich te houden aan de vereisten voor de thuisinfusie moeten worden overwogen bij het beoordelen van de geschiktheid van de patiënt om de thuisinfusie te ontvangen. De volgende criteria moeten worden overwogen:

- De patiënt mag geen huidige gelijktijdige aandoening hebben die, naar het oordeel van de arts, invloed kan hebben op het vermogen van de patiënt om de infusie te verdragen.
- De patiënt wordt beschouwd als medisch stabiel. Er moet een uitgebreide evaluatie worden gedaan voordat de thuisinfusie wordt gestart.
- De patiënt moet gedurende een paar maanden cipaglucozidase alfa-infusies onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met de ziekte van Pompe hebben gekregen, wat in een ziekenhuis of in een andere geschikte instelling voor ambulante zorg kan zijn. Documentatie van een patroon van goed verdragen infusies is een eerste vereiste voor de start van thuisinfusies.
- De patiënt moet bereid en in staat zijn om de procedures voor thuisinfusie op te volgen.
- Voor de thuisinfusie moeten infrastructuur, middelen, en procedures, met inbegrip van training, worden opgesteld en beschikbaar zijn voor de zorgprofessional. De zorgprofessional moet altijd beschikbaar zijn tijdens de thuisinfusie en voor een bepaalde tijd na de infusie, afhankelijk van de verdraagbaarheid van de patiënt vóór aanvang van de thuisinfusie.

Krijgt de patiënt last van bijwerkingen tijdens de thuisinfusie? Dan moet het infusieproces onmiddellijk gestaakt worden, en moet een passende medische behandeling worden gestart (zie

rubriek 4.4). Volgende infusies moeten mogelijk plaatsvinden in een ziekenhuis of in een geschikte omgeving voor ambulante zorg tot de bijwerkingen verdwenen zijn. De dosis en infusiesnelheid mag niet worden gewijzigd zonder overleg met de verantwoordelijke arts.

Het gereconstitueerde geneesmiddel vóór verdunning is een heldere tot melkachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing. Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Levensbedreigende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, en als herbehandeling faalt (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Contra-indicatie voor miglustat.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Anafylaxie en infusiegerelateerde reacties

Ernstige anafylaxie en infusiereacties zijn opgetreden bij sommige patiënten tijdens infusie en na infusie met cipaglucozidase alfa (zie rubriek 4.8). Premedicatie met oraal antihistaminicum, antipyretica en/of corticosteroiden kan worden toegediend om te helpen met tekenen en symptomen die verband houden met de reacties die zijn ervaren bij een eerdere EST. Verlaging van de infusiesnelheid, tijdelijke onderbreking van de infusie, symptomatische behandeling met oraal antihistaminicum, of antipyretica, en gepaste reanimatiemaatregelen moeten worden overwogen bij het onder controle brengen van ernstige infusiereacties. Lichte tot matige en voorbijgaande infusiereacties kunnen voldoende onder controle worden gebracht door het vertragen van de infusiesnelheid of het onderbreken van de infusie. Medische behandeling of stopzetting van cipaglucozidase alfa is mogelijk niet vereist.

Als anafylaxie of ernstige allergische reacties optreden, moet de infusie onmiddellijk worden onderbroken en moet een passende medische behandeling worden opgestart. De huidige medische normen voor spoedbehandeling van anafylactische reacties moeten worden gerespecteerd en cardiopulmonale reanimatieapparatuur moet voorhanden zijn. De risico's en voordelen van het opnieuw toedienen van cipaglucozidase alfa na anafylaxie of ernstige allergische respons moeten zorgvuldig worden overwogen. Gepaste reanimatiemaatregelen moeten ter beschikking worden gesteld indien het besluit is genomen om het geneesmiddel opnieuw toe te dienen. Als een patiënt anafylaxie of ernstige allergische reacties ervaart in de thuissituatie, en als de patiënt de behandeling verderzet, moeten hun volgende infusies plaatsvinden in een klinische omgeving, uitgerust voor het behandelen van dergelijke medische noodgevallen.

Risico van acuut cardiorespiratoir falen bij vatbare patiënten

Patiënten met acute onderliggende aandoening van de luchtwegen of gecompromitteerde hart- of ademhalingsfunctie kunnen risico lopen op ernstige exacerbatie van hun gecompromitteerde hart- of ademhalingsfunctie tijdens de infusies. Geschikte medische ondersteuning en toezichtsmaatregelen moeten onmiddellijk beschikbaar zijn tijdens infusie van cipaglucozidase alfa.

Immuuncomplexgerelateerde reacties

Immuuncomplexgerelateerde reacties werden gemeld bij andere EST's onder patiënten die hoge IgG-antilichaamtiter hadden, waaronder ernstige huidreacties en nefrotisch syndroom. Een mogelijk klasse-effect kan niet worden uitgesloten. Patiënten moeten onder toezicht worden gehouden op klinische tekenen en symptomen van systemische immuuncomplex-gerelateerde reacties tijdens het innemen van cipaglucozidase alfa met miglustat. Als immuuncomplex-gerelateerde reacties optreden, moet stopzetting van de toediening van cipaglucozidase alfa worden overwogen en de juiste medische behandeling moet worden opgestart. De risico's en voordelen van het opnieuw toedienen van cipaglucozidase alfa na een immuuncomplex-gerelateerde reactie moeten worden overwogen voor elke individuele patiënt.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 10,5 mg natrium per flacon. Dit komt overeen met 0,52% van de door de WGO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium van 2 g in de voeding voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met betrekking tot het gebruik van cipaglucozidase alfa of met cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat. Aangezien cipaglucozidase alfa een recombinant humaan eiwit is, is het een onwaarschijnlijke kandidaat voor cytochroom P450- of P-gP-gemedieerde interacties met andere geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gebruik van anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat en gedurende 4 weken na stopzetting van de behandeling, zie rubriek 5.3. Pombiliti wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat bij zwangere vrouwen. Cipaglucozidase alfa op zich heeft geen reproductietoxiciteit vertoond. Uit dieronderzoek met alleen miglustat en met cipaglucozidase alfa en miglustat is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of cipaglucozidase alfa en miglustat in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat cipaglucozidase alfa in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van cipaglucozidase alfa op de vruchtbaarheid.

Preklinische gegevens onthulden geen enkele significante bijwerkingen met cipaglucozidase alfa, zie rubriek 5.3.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cipaglucozidase alfa heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid, hypotensie, en somnolentie werden namelijk gemeld als bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden bij het rijden en het gebruik van gereedschappen of machines na het ontvangen van cipaglucozidase alfa.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen die alleen toe te schrijven zijn aan cipaglucozidase alfa, zijn rillingen (4,0%), duizeligheid (2,6%), blozen (2,0%), somnolentie (2,0%), pijn op de borst (1,3%), hoesten, (1,3%), zwelling op de infusieplaats (1,3%) en pijn (1,3%).

Gemelde ernstige bijwerkingen die alleen toe te schrijven zijn aan cipaglucozidase alfa, zijn urticaria (2,0%), anafylaxie (1,3%), pyrexie (0,7%), presyncope (0,7%), dyspneu (0,7%), faryngeaal oedeem (0,7%), piepende ademhaling (0,7%) en hypotensie (0,7%).

Tabel met lijst van bijwerkingen

De beoordeling van bijwerkingen steunde op informatie van proefpersonen die waren behandeld met cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat uit de samengevoegde veiligheidsanalyse van de 3 klinische onderzoeken. De totale gemiddelde blootstellingsduur was 17,2 maanden.

Bijwerkingen uit de klinische onderzoeken worden in Tabel 1 vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. De overeenkomstige frequentie categorieën zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Samenvatting van bijwerkingen in klinische onderzoeken onder met cipaglucozidase alfa behandelde proefpersonen

Systeem/orgaanklassen (SOC)	Frequentie	Bijwerkingen (Voorkeursterm)
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Anafylactische reactie ^{‡1}
	Soms	Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid*, rillingen, somnolentie*, dysgeusie
	Soms	Evenwichtsstoornis, branderig gevoel*, migraine ⁴ , paresthesie*, presyncope*
Hartaandoeningen	Vaak	Tachycardie ⁶
Bloedvataandoeningen	Vaak	Blozen*
	Soms	Hypotensie, bleekheid
	Vaak	Dyspneu, hoest*

Systeem/orgaanklassen (SOC)	Frequentie	Bijwerkingen (Voorkeursterm)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Astma, orofaryngeaal ongemak*, faryngeaal oedeem*, piepende ademhaling*
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, misselijkheid, buikpijn ⁷ , winderigheid, opgezette buik, braken
	Soms	Dyspepsie*, oesofageale pijn*, oesofageaal spasme, oraal ongemak*, pijn, gezwollen tong*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Urticaria ³ , huiduitslag ² , pruritus, hyperhidrose
	Soms	Huidverkleuring, huidoedeem*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Spierspasmen, myalgie, spierzwakte
	Soms	Artralgie, pijn in de zij, vermoeide spieren, musculoskeletale stijfheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, pyrexie, koude rillingen, ongemak op de borst*, zwelling op de infusieplaats*, pijn*
	Soms	Asthenie, gezichtspijn, pijn op de infusieplaats*, malaise*, niet-hartgerelateerde pijn op de borst, perifere zwelling
Onderzoeken	Vaak	Verhoogde bloeddruk ⁵
	Soms	Schommeling in lichaamstemperatuur*, te weinig lymfocyten
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Schaafwonden op de huid*

* Gemeld bij alleen cipaglucozidase alfa

‡ Zie hieronder "Infusiegerelateerde reacties".

¹ Anafylaxie, anafylactische reactie, en anafylactoïde reactie zijn gegroepeerd onder anafylaxie.

² Maculopapuleuze uitslag, erythemateuze huiduitslag, en uitslag zijn gegroepeerd onder huiduitslag.

³ Urticaria, urticaria-uitslag en urticaria factitia zijn gegroepeerd onder urticaria.

⁴ Migraine en migraine met aura zijn gegroepeerd onder migraine.

⁵ Hypertensie en verhoogde bloeddruk zijn gegroepeerd onder verhoogde bloeddruk.

⁶ Tachycardie en sinustachycardie zijn gegroepeerd onder tachycardie.

⁷ Buikpijn, pijn in de bovenbuik, en pijn in de onderbuik zijn gegroepeerd onder buikpijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

De volgende infusiereacties werden gemeld in het fase 3-onderzoek tijdens de infusie met cipaglucozidase alfa of binnen 2 uur na afloop van deze infusie: zwelling van de buik, koude rillingen, koorts, duizeligheid, dysgeusie, dyspneu, jeuk, huiduitslag en blozen.

Van de patiënten kreeg 0,7% de ernstige bijwerking anafylaxie (gekenmerkt door gegeneraliseerde jeuk, dyspneu en hypotensie) tijdens het fase 3-onderzoek waarin ze cipaglucozidase alfa en miglustat kregen. Van de patiënten die cipaglucozidase alfa en miglustat kregen, stopte 1,3% de behandeling als gevolg van infusiereacties (anafylaxie en koude rillingen). De meeste infusiereacties waren licht of matig van ernst en voorbijgaand van aard.

Immunogeniciteit

In het fase 3-onderzoek nam het percentage EST-naïeve proefpersonen die waren behandeld met cipaglucozidase alfa met positieve specifieke anti-rhGAA-antilichamen en detecteerbare titers toe van 0% bij de baseline tot 87,5% bij het laatste onderzoeksbezoek. Het percentage proefpersonen met EST-ervaring met positieve specifieke anti-rhGAA-antilichamen en detecteerbare titers bleef stabiel

voor proefpersonen die waren behandeld met cipagluco­sidase alfa (83,1% bij de baseline tot 74,1% bij het laatste onderzoeks­bezoek).

De meeste EST-ervaren en EST-naïeve proefpersonen die werden behandeld met cipagluco­sidase alfa waren na de behandeling positief voor neutraliserende antilichamen. De incidentie van enzymactiviteitremmende neutraliserende antilichamen was vergelijkbaar tussen proefpersonen behandeld met ofwel cipagluco­sidase alfa ofwel algluco­sidase alfa.

Proefpersonen die een infusiereactie hadden na de behandeling werden getest op anti-rhGAA IgE (immunoglobuline E) na het optreden van de infusiereactie. Er was geen duidelijke trend in optreden van infusiereactie met de incidentie van anti-rhGAA IgE of met totale anti-rhGAA-antilichamen.

In het algemeen was er geen duidelijk verband tussen immunogeniciteit en veiligheid, of farmacokinetische of farmacodynamische effecten. Patiënten moeten echter nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van systemische immuuncomplexgerelateerde reacties, zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er werden geen dosissen cipagluco­sidase alfa van meer dan 20 mg/kg lichaam­gewicht bestudeerd, en er werden geen ervaringen met accidentele overdosis waargenomen om informatie te bieden over het beheren van een overdosis. Voor de behandeling van bijwerkingen, zie rubriek 4.4 en 4.8.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere producten voor spijsverteringskanaal en stofwisseling, enzymen. ATC-code: A16AB23

Werkingsmechanisme

De ziekte van Pompe wordt veroorzaakt door een tekort aan zure alfa-glucosidase (GAA) dat in het lysosoom glycogeen afbreekt tot glucose. Cipagluco­sidase alfa is bedoeld ter vervanging van de afwezige of verminderde endogene enzymen.

Cipagluco­sidase alfa wordt gestabiliseerd door miglustat voor een minimaal verlies van enzymactiviteit in het bloed tijdens de infusie van dit hydrolytische glycogeen-specifieke enzym, verrijkt met bis-M6P N-glycans voor kation-onafhankelijke mannose-6-fosfaat­receptor (CI-MPR)-binding met hoge affiniteit. Na binding wordt het geïnternaliseerd in het lysosoom, waar het proteolytisch splitsen en N-glycan-snoeiing ondergaat. Beide zijn vereist om de meest volwassen en actieve vorm van het GAA-enzym te verkrijgen. Cipagluco­sidase alfa oefent dan enzymatische activiteit uit bij het klieven van glycogeen en het verminderen van intramusculair glycogeen, en het verbeteren van de weefselschade.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een 52 weken durend gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd, internationaal, multicentrisch klinisch fase 3-onderzoek werd uitgevoerd bij volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die waren gediagnosticeerd met de ziekte van Pompe. De proefpersonen werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar de volgende dosissen: 20 mg/kg cipaglucozidase alfa in combinatie met 195 mg of 260 mg miglustat op basis van het gewicht van de proefpersoon, of 20 mg/kg alglucozidase alfa in combinatie met placebo om de andere week gedurende 52 weken. De werkzaamheidspopulatie omvatte in totaal 122 proefpersonen, waaronder 95 patiënten die eerder EST hadden gekregen met alglucozidase alfa (EST-ervaren) en 27 proefpersonen die nooit EST gekregen (EST-naïef).

Demografische gegevens, baseline 6-minuten wandelafstand (6MWD) en zittend percentage voorspelde geforceerde vitale capaciteit (FVC) waren over het algemeen gelijkaardig in de 2 behandelingsgroepen, zie Tabel 2. Meer dan twee derde (67%) van de EST-ervaren proefpersonen had langer dan 5 jaar voor het begin van het fase 3-onderzoek EST gekregen (gemiddelde van 7,4 jaar).

Tabel 2: Demografische gegevens en baselinekenmerken van de proefpersonen

Baselinekenmerken	Cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat n = 85	Alglucozidase alfa in combinatie met placebo n = 37
Leeftijd op het moment van geïnformeerde toestemming (jaar), gemiddelde (SD)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Mannelijk geslacht, n %	36 (42,4)	19 (51,4)
Gewicht (kg), gemiddelde (SD)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
EST-ervaren, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Leeftijd op het moment van eerste dosis EST (jaar), gemiddelde (SD)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), gemiddelde (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Zittend % FVC, gemiddelde (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: 6 minuten wandelafstand; EST: enzymsubstitutie therapie; FVC: zittend percentage voorspelde geforceerde vitale capaciteit; SD: standaarddeviatie

Belangrijke werkzaamheidseindpunten omvatten beoordeling van 6MWD (primair eindpunt), en het zittend percentage voorspelde waarde voor FVC. Belangrijke farmacodynamische eindpunten omvatten creatinekinase in serum en glucose-tetrasaccharides (Hex-4) in urine.

Motorische functie

6-minuten wandelafstand (6MWD) na 52 weken

Alle proefpersonen (EST-ervaren en EST-naïef) behandeld met cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat hadden een gemiddelde verbetering in wandelafstand van 20,0 meter ten opzichte van de baseline in vergelijking met diegenen die werden behandeld met alglucozidase alfa in combinatie met placebo, die een gemiddelde verbetering van 8,3 meter hadden, wat aangeeft dat cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat een behandelingseffect heeft van 11,7 meter (95%-BI [-1,0, 24,4]; $p = 0,07$) (Tabel 3).

De EST-ervaren proefpersonen behandeld met cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat ($n = 65$) hadden een gemiddelde verbetering in wandelafstand ten opzichte van de baseline van 15,9 meter in vergelijking met een gemiddelde van 1,0 meter voor alglucozidase alfa in combinatie met placebo ($n = 30$), wat een behandelingseffect voor cipaglucozidase alfa/miglustat aangeeft van 14,9 meter (95%-BI [1,2, 28,6]).

De EST-naïeve proefpersonen behandeld met cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat (n = 20) hadden een gemiddelde verbetering in wandelafstand ten opzichte van de baseline van 28,5 meter in vergelijking met 52,7 meter voor alglucozidase alfa in combinatie met placebo (n = 7), wat een behandelingseffect voor cipaglucozidase alfa/miglustat van -24,2 meter aangeeft (95%-BI [-60,0, 11,7]).

Tabel 3: Samenvatting van 6MWD bij alle proefpersonen na 52 weken

6MWD (meter)	Cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat	Alglucozidase alfa in combinatie met placebo
Baseline		
n	n = 85	n = 37
Gemiddelde (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Mediaan	359,5	365,5
Verandering t.o.v. de baseline in week 52		
n	n = 85	n = 37
Gemiddelde (SD)	20,0 (3,5)	8,3 (5,3)
(95%-BI)	(13,1, 26,9)	(-2,2, 18,8)
Verandering tot week 52 Versch. in gemiddelden (SE) (95%-BI) 2-zijdige p-waarde		11,7 (6,4) (-1,0, 24,4) p = 0,07*

BI: betrouwbaarheidsinterval; Versch.: verschil; SD: standaarddeviatie; SE: standaardfout

Gemelde gegevens op basis van een analyse met gemengd model voor herhaalde metingen (MMRM) met feitelijk tijdstip van beoordelingen (ITT-OBS-populatie), met uitzondering van uitschieters in de ITT-populatie.

* Primair eindpunt behaalde geen superioriteit.

Longfunctie

Zittend percentage voorspelde FVC na 52 weken

Alle proefpersonen (EST-ervaren en EST-naïef) behandeld met cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat vertoonden een gemiddelde verandering in FVC ten opzichte van de baseline van -1,4% vergeleken met -3,7% bij proefpersonen die waren behandeld met alglucozidase alfa/placebo, wat een behandelingseffect voor cipaglucozidase alfa/miglustat aangeeft van 2,3% (95%-BI [0,2, 4,4]) (Tabel 4).

De EST-ervaren proefpersonen behandeld met cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat (n = 65) vertoonden een gemiddelde verandering in FVC ten opzichte van de baseline van -0,2% vergeleken met -3,8% bij proefpersonen die waren behandeld met alglucozidase alfa in combinatie met placebo (n = 30), wat een behandelingseffect voor cipaglucozidase alfa/miglustat aangeeft van 3,6% (95%-BI [1,3, 5,9]).

De EST-naïeve proefpersonen behandeld met cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat (n = 20) vertoonden een gemiddelde verandering in FVC ten opzichte van de baseline van -5,2% vergeleken met -2,4% bij proefpersonen die waren behandeld met alglucozidase alfa/placebo (n = 7), wat vergelijkbare percentages van afname aangeeft van -2,8% met een 95%-BI (-7,8, 2,3).

Tabel 4: Samenvatting van het percentage voorspelde FVC bij alle proefpersonen na 52 weken

Zittend percentage voorspelde FVC	Cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat	Alglucozidase alfa in combinatie met placebo
Baseline	n = 85	n = 37

n	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Gemiddelde (SD)	70,0	71,0
Mediaan		
Verandering t.o.v. de baseline in week 52		
n	n = 85	n = 37
Gemiddelde (SD)	-1,4 (0,6)	-3,7 (0,9)
(95%-BI)	(-2,5, -0,3)	(-5,4, -2,0)
Verandering tot week 52		
Versch. in gemiddelden (SE)		2,3 (1,1)
(95%-BI)		(0,2, 4,4)

BI: betrouwbaarheidsinterval; Versch.: verschil; SD: standaarddeviatie; SE: standaardfout

Gemelde gegevens op basis van een analyse met gemengd model voor herhaalde metingen (MMRM) met feitelijk tijdstip van beoordelingen (ITT-OBS-populatie), met uitzondering van uitschieters in de ITT-populatie.

Secundaire eindpunten

De waargenomen effecten voor de secundaire eindpunten ondersteunden de conclusies getrokken uit de 6MWD en zittend % voorspelde FVC.

Proefpersonen die om de week werden behandeld met 20 mg/kg cipaglucozidase alfa in combinatie met de enzymstabilisator miglustat vertoonden een gemiddelde afname van -22,4% in creatinekinase in vergelijking met een gemiddelde stijging van +15,6% bij de met alglucosidase alfa en placebo behandelde proefpersonen en een gemiddelde afname van -31,5% in Hex-4 in vergelijking met een gemiddelde stijging van +11,0% bij proefpersonen die werden behandeld met alglucosidase alfa en placebo na 52 weken.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met cipaglucozidase alfa in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met glycogeenstapelingsziekte type II (ziekte van Pompe) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cipaglucozidase alfa werd beoordeeld met en zonder miglustat bij 11 ambulante EST-ervaren proefpersonen met LOPD, bereikte piekconcentraties ongeveer tegen het einde van de 4 uur durende IV infusie, en daalde bifasig tot 24 uur na het begin van de infusie.

Tabel 5: Farmacokinetisch overzicht aan klinische dosis

Farmacokinetische parameter	Cipaglucozidase alfa 20 mg/kg in combinatie met miglustat 260 mg	Cipaglucozidase alfa 20 mg/kg
C _{max} (mcg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
AUC _{0-∞} (mcg* ^h /ml)	1812 (20,8)	1410 (15,9)

AUC_{0-∞} = gebied onder de curve van tijd 0 tot oneindig; C_{max} = maximale waargenomen concentratie in plasma

Distributie

Van cipaglucozidase alfa wordt niet verwacht dat het zich bindt aan plasma-eiwitten. Het gemiddelde distributievolume van cipaglucozidase alfa varieerde van 2,0 tot 4,7 l. De distributiehelfwaardetijd

nam toe met 48% na gebruik van zowel cipaglucozidase alfa als miglustat. Om deze reden daalde de plasmaklaring met 27%.

Na de toediening van een enkele dosis miglustat 260 mg in combinatie met cipaglucozidase alfa 20 mg/kg bij nuchtere volwassenen met de ziekte van Pompe in een fase 1/2-onderzoek, nam de gedeeltelijke $AUC_{\text{max-24u}}$ (moment van maximale concentratie aan het einde van infusie tot 24 uur na de start van de infusie) van de totale hoeveelheid GAA-eiwit toe met 44% in vergelijking met cipaglucozidase alfa 20 mg/kg op zich.

Cipaglucozidase alfa doorbreekt de bloed-hersenbarrière niet.

Eliminatie

Cipaglucozidase alfa wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de lever door proteolytische hydrolyse. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd voor cipaglucozidase alfa varieerde van 1,6 tot 2,6 uur.

Speciale populaties

Geslacht, ouderen, en ras/ethniciteit

Op basis van analyse van samengevoegde populatiefarmacokinetiek had geslacht, leeftijd (18 tot 74 jaar oud) en ras/ethniciteit geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat. Van het totaal aantal patiënten behandeld met cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat in klinische onderzoeken voor LOPD, waren 17 (11%) 65 tot 74 jaar, en geen enkele patiënt was 75 jaar of ouder.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetische eigenschappen van cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat zijn niet geëvalueerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat bij patiënten met een nierfunctiestoornis. De beschikbaarheid van cipaglucozidase alfa wordt naar verwachting niet beïnvloed door een nierfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens voor cipaglucozidase alfa duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkele en herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en mutageniteit.

Toxicologie voor de voortplanting en ontwikkeling

Er was geen effect van cipaglucozidase alfa in combinatie met miglustat op de spermatogenese bij ratten.

In een segment II-onderzoek naar embryo-foetale ontwikkeling werden geen nadelige bevindingen waargenomen bij ratten of hun nakomelingen, tot een 15,5-voudige en 3,4-voudige blootstellingsmarge voor respectievelijk cipaglucozidase alfa en miglustat op basis van plasma AUC-blootstelling. Maar bij konijnen waren de maternale effecten zoals verminderde voedselinname en toename in lichaamsgewicht duidelijk voor zowel miglustat als de combinatiegroep (cipaglucozidase alfa met miglustat). In vergelijking met de controlegroepen waren cardiovasculaire misvormingen en variaties niet toegenomen in de cipaglucozidase alfa-groepen zonder miglustat. Deze resultaten geven aan dat de combinatie van cipaglucozidase alfa met miglustat heeft geleid tot een toename van cardiovasculaire misvormingen (atretische pulmonale tak, ventriculair septumdefect, en verwijde aortaboog) bij konijnen bij dosissen van 8,8-voudig en 4,8-voudig de MRHD (op basis van mg/kg) of

12,1-voudig en 2,6-voudig op basis van plasma-AUC na enkele blootstelling, of 84-voudig en 18,5-voudig op basis van cumulatieve blootstelling voor overeenkomstige dosisregimes bij respectievelijk mensen en dieren.

In een segment III-onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten, werd cipaglicosidase alfa op zich of in combinatie met miglustat toegediend aan zwangere vrouwtjes. Mortaliteit bij moeders en jongen werd waargenomen met de combinatie cipaglicosidase alfa en miglustat, en mortaliteit onder jongen was ook toegenomen met cipaglicosidase alfa op zich. Er was geen NOAEL voor de combinatie aan tot 15,5-voudige en 3,4-voudige blootstellingsmarges voor respectievelijk cipaglicosidase alfa en miglustat op basis van blootstelling in plasma (AUC). Evaluatie van de melk van ratten in de combinatiebehandelingsgroep toonde uitscheiding van miglustat en cipaglicosidase alfa in rattenmelk. Bij 3 uur per dosis was de verhouding van cipaglicosidase alfa-blootstelling in rattenmelk tot plasma 0,038.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraatdihydraat (E331)
Citroenzuurmonohydraat (E330)
Mannitol (E421)
Polysorbaat 80 (E433)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende verpakking

3 jaar

Gereconstitueerd geneesmiddel

Na reconstitutie werd chemische, fysische en microbiologische stabiliteit bij gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het gereconstitueerde product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt voor verdunning, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de bewaarcondities voorafgaand aan verdunning de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zijn gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C.

Verdund geneesmiddel

Na verdunning na reconstitutie werd chemische, fysische en microbiologische stabiliteit bij gebruik aangetoond tussen 0,5 mg/ml en 4 mg/ml gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, gevolgd door 6 uur op kamertemperatuur (tot 25 °C) om infusie mogelijk te maken.

Gebruik van aseptische technieken

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddelpduct onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de bewaarcondities de

verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zijn gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C, gevolgd door 6 uur op kamertemperatuur (tot 25 °C) om infusie toe te laten.

De gereconstitueerde flacon of de verdunde cipaglicosidase alfa-oplossing in de infuuszak niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

105 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een neutrale borosilicaat doorzichtige type I-glazen flacon van 20 ml afgedicht met een 20 mm chloorbutylrubberen stop en een aluminium verzegeling met donkergrijze plastic dop.

Verpakkingen van 1, 10 en 25 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vorbereiding voor infusie

Gebruik een aseptische techniek.

Elke flacon Pombiliti is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Berekening van de dosis

Bepaal het aantal Pombiliti-flacons dat moet worden gereconstitueerd op basis van het gewicht van de patiënt.

1. Lichaamsgewicht van de patiënt (kg) x dosis (mg/kg) = patiëntdosis (mg)
2. Patiëntdosis (in mg) gedeeld door 105 (mg per flacon) = aantal te reconstitueren flacons
 - Als het aantal flacons een getal na de komma bevat, rond dan af naar boven naar het volgende hele getal.

Voorbeeld: bij een patiënt van 65 kg aan een dosis van 20 mg/kg

- Patiëntdosis (mg): 65 kg x 20 mg/kg = 1300 mg totale dosis
- Aantal te reconstitueren flacons: 1300 gedeeld door 105 mg per flacon = 12,38 flacons, en **naar boven afgerond** tot 13 flacons.
- Verwijder 7,0 ml uit elk van de eerste 12 flacons.
0,38 flacon x 7,0 ml = 2,66 ml, afgerond tot 2,7 ml uit de 13^{de} flacon.

Items benodigd voor reconstitutie en verdunning

- Pombiliti 105 mg flacons
- Steriel water voor injectie op kamertemperatuur, van 20 °C tot 25 °C
- 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie op kamertemperatuur, van 20 °C tot 25 °C
Opmerking: Kies een zakmaat op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.
- Een naald van **18 gauge of kleinere diameter**

Handelingen voorafgaand aan reconstitutie

- Pombiliti-flacons uit de koelkast (2 °C tot 8 °C) halen en op kamertemperatuur laten komen (d.w.z. ongeveer 30 minuten bij 20 °C tot 25 °C).
- Niet gebruiken als het gelyofiliseerde poeder verkleurd is, of als de afsluiting is beschadigd of de verzegelingsdop niet aanwezig is.

Het gelyofiliseerde poeder reconstitueren

1. Reconstitueer elke flacon door langzaam 7,2 ml steriel water voor injecties druppelsgewijs toe te voegen langs de binnenkant van de flacon, in plaats van rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder. Vermijd sterke impact van steriel water voor injecties op het gelyofiliseerde poeder en vermijd schuimvorming.
2. Kantel en rol elke flacon voorzichtig om het poeder op te lossen. Niet ondersteboven houden, draaien of schudden. De reconstitutie van het gelyofiliseerde poeder duurt gewoonlijk ongeveer 2 minuten.
3. Voer een inspectie van de gereconstitueerde flacons uit op deeltjes en verkleuring. Het gereconstitueerde volume is een heldere tot melkachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van vreemde deeltjes, en bevat vrijwel geen deeltjes in de vorm van witte tot doorzichtige deeltjes. Als bij onmiddellijke inspectie vreemd materiaal wordt waargenomen of als de oplossing verkleurd is, gebruik de oplossing dan niet.
4. Herhaal de bovenstaande stappen voor het aantal flacons dat nodig is voor verdunning.

Verdunning en voorbereiding van de infuuszak

1. Selecteer een infuuszak met voldoende volume voor een definitief doelconcentratiebereik van 0,5 mg/ml tot 4 mg/ml voor de verdunde cipaglucozidase alfa-oplossing voor intraveneuze infusie.
2. Verwijder lucht uit de infuuszak. Verwijder een gelijke hoeveelheid 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injecties, wat zal worden vervangen door het totale volume (ml) gereconstitueerd cipaglucozidase alfa.
3. Het gereconstitueerde volume laat nauwkeurige optrekking toe van 7,0 ml (gelijk aan 105 mg) van elke flacon. Gebruik een spuit met een naalddiameter van hoogstens 18 gauge, trek langzaam de gereconstitueerde oplossing uit de flacons op, waaronder minder dan 7,0 ml voor de gedeeltelijke flacon, totdat het volume voor de dosis van de patiënt is verkregen. Vermijd schuimvorming in de spuit. Voer eventueel resterende gereconstitueerde oplossing in de laatste flacon af.
4. Injecteer de gereconstitueerde cipaglucozidase alfa-oplossing langzaam rechtstreeks in de zak met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie. Voeg niet rechtstreeks toe aan de lucht die in de infuuszak kan achterblijven.
5. Keer de zak zachtjes om of masseer deze om de verdunde oplossing te mengen. De infuuszak niet schudden of overmatig mengen. Gebruik geen pneumatische slang om de infuuszak te vervoeren.

De infusieoplossing moet zo kort mogelijk na de verdunning op kamertemperatuur worden toegediend, zie rubriek 4.2.

Voorbereiden voor toediening

Als het niet mogelijk is om de infusie na verdunning te beginnen, is de verdunde oplossing stabiel tot 24 uur in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C. Bewaren op kamertemperatuur wordt niet aanbevolen, zie de bewaarcondities voor stabiliteit bij gebruik. Niet schudden of in de vriezer bewaren.

De zak met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie met het verdunde cipaglucozidase alfa wordt toegediend met gebruik van een infuuspomp.

Inspecteer de infuuszak voorafgaand aan de infusie op schuimvorming, en als schuim aanwezig is, laat het schuim dan verdwijnen. Vermijd schudden en hanteer de infuuszak voorzichtig om schuimvorming te voorkomen.

Een intraveneuze toedieningsset dient te worden gebruikt met een inlinefilter van 0,2 micron met lage eiwitbinding. Als de infuuslijn verstopt raakt tijdens de infusie, vervang dan de filter.

Andere geneesmiddelen mogen niet worden geïnfundeed via dezelfde infuuslijn als de verdunde cipaglucozidase alfa-oplossing.

Vernietiging

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Educatief materiaal voor thuisinfusie

De vergunninghouder moet met de nationale bevoegde instantie overeenkomst bereiken over de inhoud en het formaat van educatief materiaal voor gebruik van Pombiliti bij thuisinfusie, met inbegrip van media, distributiemodaliteiten, en alle andere aspecten van het programma.

Het educatief materiaal voor het gebruik van Pombiliti bij thuisinfusie is gericht op het bieden van richtlijnen inzake het beheren van het risico van infusiegerelateerde reacties, waaronder allergie-achtige overgevoelighedsreacties in een thuissituatie.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Pombiliti op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers van wie verwacht wordt dat ze Pombiliti zullen voorschrijven, uitreiken of gebruiken, toegang hebben tot het volgende educatieve pakket of dit ontvangen:

- Brochure voor zorgprofessionals voor thuisinfusie
- Brochure voor patiënt/verzorger, waaronder een infusiedagboek

De brochure voor de thuisinfusie moet de volgende hoofdpunten bevatten:

- Details over de bereiding en toediening van Pombiliti, waaronder alle stappen van de bereiding, reconstitutie, verdunning en toediening;
- Richtlijnen voor de medische evaluatie van de patiënt voorafgaand aan toediening van de infusie thuis;
- Informatie over tekenen en symptomen die verband houden met infusiereacties, en aanbevolen acties voor het beheer van de geneesmiddelbijwerkingen (ADR's) als zich symptomen voordoen.

De brochure voor patiënten/verzorgers dient de volgende elementen te bevatten:

- Informatie over tekenen en symptomen die verband houden met infusiereacties, en aanbevolen acties voor het beheer van de ADR's als zich symptomen voordoen.
- Een Infusiedagboek dat kan worden gebruikt om de infusies in op te tekenen en eventuele productgerelateerde infusiereacties te documenteren, waaronder allergie-achtige overgevoelighedsreacties voor, tijdens of na de infusie.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pombiliti 105 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
cipaglucozidase alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 105 mg cipaglucozidase alfa.
De oplossing bevat na reconstitutie 15 mg cipaglucozidase alfa per ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Natriumcitraatdihydraat (E331)

Citroenzuurmonohydraat (E330)

Mannitol (E421)

Polysorbaat 80 (E433)

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

10 injectieflacons

25 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

LET OP: Gebruik Pombiliti alleen met miglustat 65 mg harde capsules.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1714/001 1 injectieflacon
EU/1/22/1714/002 10 injectieflacons
EU/1/22/1714/003 25 injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pombiliti 105 mg
Poeder voor concentraat
cipaglucoosidase alfa

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
IV-gebruik na reconstitutie en verdunning

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

LET OP: Gebruik Pombiliti alleen met miglustat 65 mg harde capsules.

Bewaren in de koelkast. Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Pombiliti 105 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie cipaglucosidase alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pombiliti en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pombiliti en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Pombiliti?

Pombiliti is een soort ‘enzymvervangende behandeling’ (enzymsubstitutie therapie) die wordt gebruikt bij de behandeling van volwassenen met de ziekte van Pompe bij wie de eerste ziekteverschijnselen op volwassen leeftijd optraden. Het bevat de werkzame stof ‘cipaglucosidase alfa’.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pombiliti wordt altijd gebruikt met een ander geneesmiddel met de naam miglustat 65 mg harde capsules. Het is heel belangrijk dat u ook de bijsluiter van miglustat 65 mg harde capsules leest.

Als u vragen heeft over uw geneesmiddelen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoe werkt Pombiliti?

Mensen met de ziekte van Pompe hebben een laag gehalte van het enzym zure alfa-glucosidase (GAA). Dit enzym helpt de niveaus van glycogeen (een soort koolhydraat) in het lichaam onder controle te houden.

Bij de ziekte van Pompe hoopt glycogeen zich op in de spieren van het lichaam (glycogeenstapeling). Dit zorgt dat spieren, zoals de spieren die u helpen bij het lopen, de spieren onder de longen die u helpen ademen, en de hartspier, niet goed werken.

Pombiliti komt in de spiercellen die zijn getroffen door de ziekte van Pompe. Wanneer het in de cellen is, werkt het geneesmiddel zoals het enzym GAA om glycogeen te helpen afbreken en het niveau ervan onder controle te houden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u ooit levensbedreigende overgevoeligheidsreacties heeft gehad op:
 - cipaglucosidase alfa

- miglustat
- een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als een vorige infusie moest worden gestopt en niet opnieuw kon worden gestart als gevolg van levensbedreigende overgevoeligheidsreacties.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als de volgende reacties op u van toepassing zijn, als u denkt dat ze op u van toepassing zouden kunnen zijn, of als u ooit dergelijke reacties heeft gehad met een andere enzymvervangende behandeling:

- Allergische reacties, waaronder anafylaxie (een ernstige allergische reactie) - zie rubriek 4 onder 'Mogelijke bijwerkingen' hieronder voor de symptomen van levensbedreigende reacties.
- Infusiegerelateerde reactie terwijl u het geneesmiddel krijgt of in de paar uren daarna - zie rubriek 4 onder 'Mogelijke bijwerkingen' hieronder voor symptomen van levensbedreigende reacties.

Vertel het uw arts als u een voorgeschiedenis van hartziekte of longziekte heeft. Deze aandoeningen kunnen erger worden tijdens of onmiddellijk na uw infusie met Pombiliti. Vertel het onmiddellijk aan een arts of verpleegkundige als u kortademigheid, hoesten, snelle of onregelmatige hartslag of eender welke andere effecten ervaart door deze aandoeningen.

Vertel het ook aan uw arts als u zwelling van uw benen heeft, of een wijdverspreide zwelling in uw gehele lichaam, ernstige huiduitslag of schuimende urine bij het plassen. Uw arts zal beslissen of uw infusie met Pombiliti moet stoppen, en de arts zal u een passende medische behandeling bieden. Uw arts zal ook beslissen of u Pombiliti kunt blijven krijgen.

Geneesmiddelen voor voorbehandeling

Uw arts kan u andere geneesmiddelen geven voordat u Pombiliti krijgt. Deze geneesmiddelen zijn onder andere:

- antihistamines en corticosteroïden om infusiegerelateerde reacties te voorkomen of te verminderen.
- antipyretica voor het verminderen van koorts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan patiënten jonger dan 18 jaar. Dit is omdat de effecten van Pombiliti in combinatie met miglustat in deze leeftijdsgroep niet bekend zijn.

Andere geneesmiddelen en Pombiliti

Gebruikt u naast Pombiliti nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn, zoals kruidenmiddelen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er is geen ervaring met het gebruik van Pombiliti in combinatie met miglustat tijdens de zwangerschap.

- U mag Pombiliti niet toegediend krijgen en miglustat 65 mg harde capsules niet innemen als u zwanger bent. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent, of van plan bent om zwanger te worden. Er kunnen namelijk risico's zijn voor de ongeboren baby.
- Pombiliti in combinatie met miglustat mag niet worden gegeven aan vrouwen die borstvoeding geven. Er moet worden besloten om de behandeling te stoppen of om te stoppen met borstvoeding.

Anticonceptie en vruchtbaarheid

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten betrouwbare anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 4 weken na het stoppen van beide geneesmiddelen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich duizelig of slaperig voelen, of een lage bloeddruk (hypotensie) ervaren na de toediening van Pombiliti of na het gebruik van voorbehandelingsgeneesmiddelen. Als dit gebeurt, mag u niet autorijden en geen gereedschap of machines bedienen.

Pombiliti bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 10,5 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) in elke flacon. Dit komt overeen met 0,52% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Pombiliti wordt bij u toegediend door een arts of verpleegkundige. Het middel wordt toegediend via een druppelinfluis in een ader. Dit wordt een intraveneuze infusie genoemd.

Besprek het met uw arts als u thuis wilt worden behandeld. Uw arts zal na beoordeling beslissen of het veilig voor u is om thuis een infusie met Pombiliti te krijgen. Krijgt u last van bijwerkingen tijdens een infusie van Pombiliti? In dat geval kan de zorgverlener voor uw thuisinfusie de infusie stopzetten en beginnen met de gepaste medische behandeling.

Pombiliti moet worden gebruikt in combinatie met miglustat. U mag alleen miglustat 65 mg capsules gebruiken in combinatie met cipaglucozidase alfa. Gebruik **GEEN** miglustat 100 mg capsules (ander product). Volg de instructies van de arts en lees de bijsluiter van miglustat 65 mg harde capsules voor de aanbevolen dosis ervan.

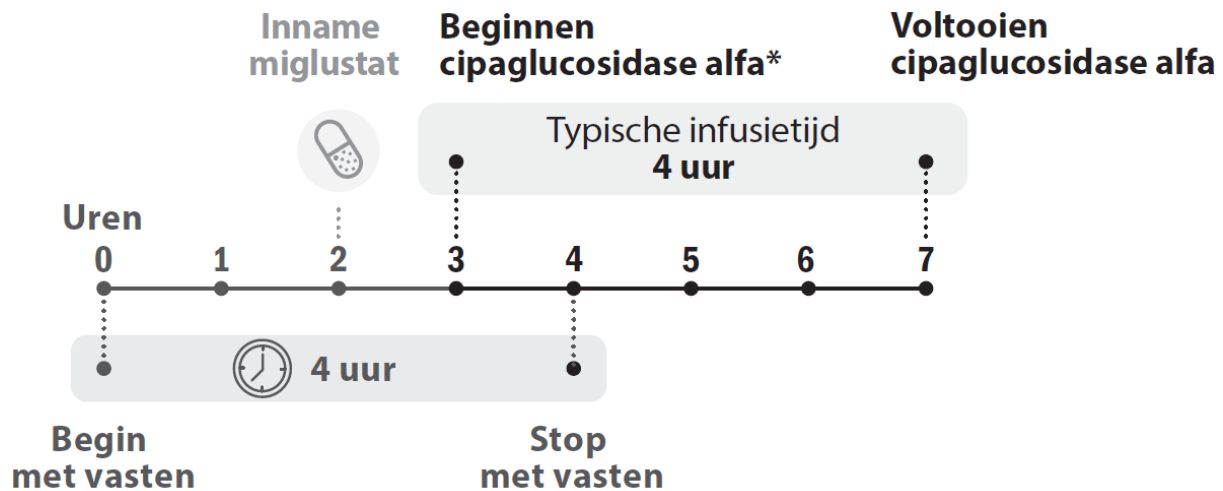
Hoeveel Pombiliti krijgt u toegediend?

De hoeveelheid geneesmiddel die u krijgt, is gebaseerd op uw gewicht. De aanbevolen startdoserings is 20 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht.

Wanneer en hoelang wordt Pombiliti toegediend?

- U wordt om de andere week behandeld met Pombiliti. Miglustat 65 mg capsules worden op dezelfde dag als Pombiliti ingenomen. Lees de bijsluiter van miglustat 65 mg harde capsules voor informatie over hoe u miglustat moet innemen.
- De cipaglucozidase alfa-infusie moet 1 uur na het innemen van miglustat 65 mg harde capsules beginnen.
 - In geval van een vertraging, mag de start van de infusie niet later zijn dan 3 uur na het innemen van miglustat.
- De infusie van cipaglucozidase alfa duurt ongeveer 4 uur.

Afbeelding 1. Tijdlijn dosis



* De ciproglucosidase alfa-infusie moet 1 uur na het innemen van de capsules miglustat beginnen. In geval van vertraging van de infusie mag de start van de infusie niet later dan 3 uur na het innemen van miglustat plaatsvinden.

Overschakelen van een andere enzymvervangende therapie

Als u momenteel wordt behandeld met een andere enzymvervangende therapie:

- Uw arts zal u vertellen wanneer u moet stoppen met de andere enzymvervangende behandeling voordat u begint met Pombiliti.
- Vertel het uw arts wanneer u uw laatste dosis heeft afgerond.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Als u moeite heeft met ademen, een gezwollen of opgeblazen gevoel heeft, of het gevoel dat uw hart op hol is, heeft u misschien te veel Pombiliti gekregen. Vertel dit onmiddellijk aan uw arts. Een te hoge snelheid van de infusie met Pombiliti kan leiden tot symptomen die verband houden met te veel vocht in het lichaam, zoals kortademigheid, snelle hartslag, of wijdverspreide zwelling in het lichaam.

Heeft u uw dosis Pombiliti gemist?

Als u een infusie heeft gemist, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts of verpleegkundige om een nieuwe afspraak te maken voor toediening van Pombiliti in combinatie met miglustat 24 uur nadat miglustat voor het laatst werd ingenomen.

Stopt u met het ontvangen van Pombiliti?

Vertel het uw arts als u wilt stoppen met de behandeling met Pombiliti. De symptomen van uw ziekte kunnen verslechteren als u stopt met de behandeling.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Pombiliti wordt gebruikt met miglustat, en bijwerkingen kunnen optreden bij allebei deze geneesmiddelen. Patiënten kregen vooral last van bijwerkingen tijdens de infusie met Pombiliti (infusiegerelateerde reacties) of kort erna. U moet het uw arts onmiddellijk vertellen als u een infusiegerelateerde reactie of een allergische reactie krijgt. Sommige van deze reacties kunnen ernstig en levensbedreigend worden. Uw arts kan u voorafgaand aan uw infusie middelen geven om deze reacties te voorkomen.

Infusiegerelateerde reacties

De meeste infusiegerelateerde reacties zijn licht of matig van ernst. Symptomen van infusiegerelateerde reacties zijn bijvoorbeeld moeite met ademen, een opgeblazen gevoel, koorts, koude rillingen, duizeligheid, roodheid van de huid, jeukende huid, en huiduitslag.

Allergische reacties

Symptomen van allergische reacties zijn bijvoorbeeld huiduitslag waar dan ook op het lichaam, opgezwollen ogen, langdurige ademhalingsproblemen, hoesten, zwelling van de lippen, tong of keel, jeukende huid, en netelroos.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoesten
- plots rood worden van gezicht, hals, of borst
- pijn op de borst
- uitslag, jeuk
- stijging van de bloeddruk
- zweten
- opgeblazen gevoel
- winderigheid
- losse, waterige ontlasting
- braken
- misselijkheid
- koorts of koude rillingen
- netelroos
- zwelling of pijn in het lichaamsgebied waar de naald was ingebracht
- spierkrampen, spierpijn, spierzwakte
- onvrijwillig schudden van een of meer delen van het lichaam
- meer zweten
- pijn
- veranderde smaak
- zich altijd moe of slaperig voelen
- kortademigheid

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- ademhalingsproblemen en start hoesten, een fluitend geluid (piepende ademhaling) wanneer u uitademt, en kortademigheid (astma)
- allergische reacties
- zwelling van handen, voeten, enkels, benen
- zwelling van de huid
- spijsverteringsklachten
- buikpijn
- constant gevoel van vermoeidheid
- pijn of irritatie in de keel
- pijnlijke en afwijkende samentrekkingen van de keel
- mondirritatie
- mondpijn of ongemak achter in de mond
- pijn in wang, tandvlees, lippen, kin
- verlies van kracht en energie, gevoel van zwakte
- een gevoel van onbehaaglijkheid, algemeen gevoel van loomheid
- branderig gevoel
- kras of schade aan de huid
- veranderingen in lichaamstemperatuur

- afname van een type witte bloedcellen – aangetoond in tests
- slaperigheid
- duizeligheid
- pijn in de gewrichten
- pijn in het gebied tussen de heup en ribben
- spierversmoedigheid
- toegenomen stijfheid van spieren
- kan evenwicht niet bewaren
- lage bloeddruk
- een gevoel van bijna flauwvallen
- pijn in een of beide zijden van het hoofd, kloppende pijn, aura, oogpijn, gevoeligheid voor licht (migraine)
- huidverkleuring

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is verantwoordelijk voor het bewaren van dit geneesmiddel en het op de juiste manier afvoeren van geopende flacons. De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na de letters EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons: Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Na verdunning wordt onmiddellijk gebruik aanbevolen. Er is evenwel bewaring van de infuuszak met Pombiliti aangetoond gedurende 6 uur bij 20 °C - 25 °C en 24 uur bij 2 °C - 8 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is cipaglucozidase alfa. Eén flacon bevat 105 mg cipaglucozidase alfa. Na reconstitutie bevat de oplossing in de flacon 15 mg cipaglucozidase alfa per ml. De aanbevolen definitieve concentratie cipaglucozidase alfa verdund in de infuuszak varieert van 0,5 mg/ml tot 4 mg/ml.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Natriumcitraatdihydraat (E331)
- Citroenzuurmonohydraat (E330)

- Mannitol (E421)
- Polysorbaat 80 (E433)

Hoe ziet Pombiliti eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Pombiliti is een wit tot lichtgeel poeder. Na reconstitutie ziet het eruit als een heldere tot melkachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van vreemde deeltjes, die vrijwel geen deeltjes bevat in de vorm van witte tot doorzichtige deeltjes. De gereconstitueerde oplossing moet verder worden verdund in een infuuszak voor infusie.

Pombiliti is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een flacon.

Verpakkingen van 1 flacon, 10 flacons of 25 flacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruiksaanwijzing – reconstitutie, verdunning, en toediening

Pombiliti moet worden gereconstitueerd met water voor injecties, vervolgens verdund met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injecties, en vervolgens worden toegediend via intraveneuze infusie. De reconstitutie en verdunning moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met regels voor goede praktijk, in het bijzonder wat betreft asepsis.

Omdat dit geneesmiddel een eiwit is, kan deeltjesvorming optreden in de gereconstitueerde oplossing en in de uiteindelijke infuuszakken met verdunde oplossing. Daarom moet een inlinefilter van 0,2 micron met lage eiwitbinding worden gebruikt voor toediening. Er is aangetoond dat het gebruik van een inlinefilter van 0,2 micron de zichtbare deeltjes verwijdert en niet leidt tot een duidelijke verlies van eiwitten of activiteit.

Bepaal het aantal flacons dat moet worden gereconstitueerd op basis van de individuele dosis van de patiënt (mg/kg) en haal het aantal benodigde flacons uit de koelkast om ze op kamertemperatuur te laten komen (ongeveer 30 minuten). Elke flacon Pombiliti is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Gebruik een aseptische techniek.

Reconstitutie

Reconstitueer elke 105 mg per flacon Pombiliti met 7,2 ml water voor injecties met behulp van een spuit met een naalddiameter niet groter dan 18 gauge. Voeg het water voor injecties langzaam en druppelsgewijs toe langs de zijkant van de flacon, en niet rechtstreeks op het gelyofiliseerde poeder. Kantel en rol elke flacon voorzichtig om. De flacon niet ondersteboven houden, ronddraaien of schudden. Het extractievolume is een heldere tot melkachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van vreemde deeltjes, en bevat vrijwel geen deeltjes in de vorm van witte tot doorzichtige deeltjes. Voer een onmiddellijke inspectie van de gereconstitueerde flacons uit op deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als bij onmiddellijke inspectie vreemde deeltjes buiten de hierboven beschreven deeltjes worden waargenomen, of als de gereconstitueerde oplossing is verkleurd. De pH van de gereconstitueerde oplossing is ongeveer 6,0.

Na reconstitutie wordt het aanbevolen om de flacons onmiddellijk te verdunnen (zie hieronder).

Verdunning

Wanneer de gereconstitueerde oplossing zoals hierboven beschreven is gereconstitueerd, bevat de oplossing in de flacon 15 mg cipaglucozidase alfa per ml. Het gereconstitueerde volume laat nauwkeurige optrekking toe van 7,0 ml (gelijk aan 105 mg) van elke flacon. Dit moet dan verder verdund worden, als volgt: Trek met behulp van een spuit met een naalddiameter van hoogstens 18 gauge langzaam de gereconstitueerde oplossing uit elke flacon op, waaronder minder dan 7,0 ml voor de gedeeltelijke flacon, totdat het volume voor de dosis van de patiënt is verkregen. De aanbevolen definitieve concentratie van cipaglucozidase alfa in de infuuszakken varieert van 0,5 mg/ml tot 4 mg/ml. Verwijder lucht uit de infuuszak. Verwijder ook een gelijke hoeveelheid 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injecties, wat zal worden vervangen met gereconstitueerd Pombiliti.

Injecteer het gereconstitueerde Pombiliti langzaam rechtstreeks in de 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injecties. Keer de infuuszak zachtjes om of masseer deze om de verdunde oplossing te mengen. De infuuszak niet schudden of overmatig mengen.

De uiteindelijke infusieoplossing moet zo kort mogelijk na de voorbereiding worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Toediening

De Pombiliti-infusie moet 1 uur na het innemen van capsules miglustat beginnen. In geval van vertraging in de infusie, mag de start van de infusie niet later dan 3 uur na het innemen van miglustat zijn.

Het aanbevolen dosisschema voor Pombiliti is 20 mg/kg lichaamsgewicht eenmaal per twee weken toegediend als een intraveneuze infusie.

De infusies moeten stapsgewijs worden toegediend. Het wordt aanbevolen om de infusie te beginnen aan een aanvankelijke snelheid van 1 mg/kg/u en deze elke 30 minuten stapsgewijs te verhogen met 2 mg/kg/u als er geen tekenen zijn van infusiereacties, tot een maximale snelheid van 7 mg/kg/u is bereikt.