

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pombiliti 105 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Ett hetteglass inneholder 105 mg cipaglukosidase alfa.

Etter rekonstituering av hvert hetteglass (se pkt. 6.6) inneholder den konsentrerte løsningen 15 mg cipaglukosidase alfa\* per ml.

\*Humansyre  $\alpha$ -glukosidase med bis-fosforylerte N-glykaner (bis-M6P) produseres i eggstokkceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 10,5 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat)

Hvitt til lett gulaktig lyofilisert pulver

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Pombiliti (cipaglukosidase alfa) er en langsiktig enzymerstatningsterapi som brukes i kombinasjon med enzymstabilisatoren miglustat for behandling av voksne med sent innsettende Pompes sykdom (syre  $\alpha$ -glukosidase [GAA]-mangel).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

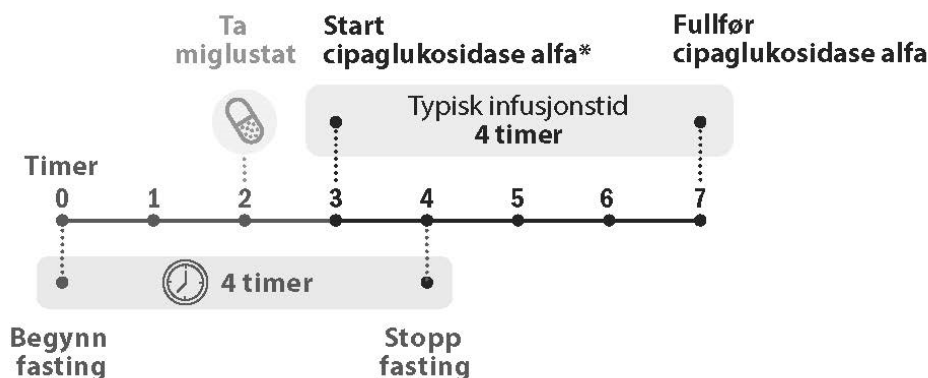
Behandling skal overvåkes av lege med erfaring i behandling av pasienter med Pompes sykdom eller andre arvelige metabolske eller nevromuskulære sykdommer.

Cipaglukosidase alfa må brukes i kombinasjon med miglustat 65 mg harde kapsler. På grunn av dette bør preparatomtalen (SmPC) for miglustat 65 mg harde kapsler konsulteres før man tar cipaglukosidase alfa vedrørende antall kapsler (basert på kroppsvekt), tid for dosering og faste.

## Dosering

Anbefalt dose av cipaglukosidase alfa er 20 mg/kg kroppsvekt annenhver uke. cipaglukosidase alfa -infusjonen bør starte 1 time etter inntak av miglustat-kapsler. I tilfelle infusjonsforsinkelse bør infusjonsstart ikke overskride 3 timer fra inntak av miglustat.

**Figur 1. Dosetidslinje**



\*Cipaglukosidase alfa -infusjonen bør starte 1 time etter inntak av miglustat-kapsler. Ved forsinkelse av infusjon bør infusjonsstart ikke overstige 3 timer etter inntak av miglustat.

Pasientrespons på behandling bør rutinemessig evalueres basert på en omfattende evaluering av alle kliniske manifestasjoner av sykdommen. I tilfelle utilstrekkelig respons eller uakseptabel sikkerhetsrisiko, bør seponering av cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat-behandling vurderes, se pkt. 4.4. Begge legemidlene skal enten fortsettes eller avbrytes.

### *Bytte pasienter fra en annen enzymerstatningsterapi (ERT)*

Hvis pasienten bytter fra en annen ERT til cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat-behandling, kan pasienten startes med cipaglukosidase alfa-miglustat-behandling ved neste planlagte doseringstidspunkt (dvs. ca. 2 uker etter siste ERT-administrering).

Pasienter som har byttet fra en annen ERT til cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat-behandling bør rådes til å fortsette med eventuelle premedisinerings som brukes med den tidligere ERT-behandlingen for å minimere infusjonsrelaterte reaksjoner. Avhengig av toleranse kan premedisinering endres, se punkt 4.4.

### *Glemt dose*

Hvis cipaglukosidase alfa-infusjonen ikke kan startes innen 3 timer etter oral administrering av miglustat, endre tidspunktet for behandlingen av cipaglukosidase alfa og miglustat til minst 24 timer etter inntak av miglustat. Hvis både cipaglukosidase alfa og miglustat mangler, skal behandlingen skje så snart som mulig.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Det er begrenset erfaring med bruk av cipaglukosidase alfa i kombinasjon med behandling med miglustat hos pasienter over 65 år. Det kreves ingen dosejusteringer hos eldre pasienter, se pkt. 5.2.

### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Sikkerhet og effekt av cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat-behandling har ikke blitt evaluert hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon. Ved administrering annenhver uke forventes ikke økt eksponering av miglustat i plasma som følge av moderat eller alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon å påvirke eksponeringen av cipaglukosidase alfa på en klinisk betydningsfull måte, og forventes ikke å påvirke effekten og sikkerheten til cipaglukosidase alfa på en klinisk betydningsfull måte. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og effekt av cipaglukosidase alfa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke evaluert og intet spesifikt doseregime er anbefalt hos disse pasientene.

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustatbehandling hos pediatrike pasienter under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Cipaglukosidase alfa skal administreres ved intravenøs infusjon.

Infusjon av dosen på 20 mg/kg administreres normalt i løpet av 4 timer hvis tolerert. Infusjonen skal administreres trinnvis. En innledende cipaglukosidase alfa-infusjonshastighet på 1 mg/kg/t anbefales. Denne infusjonshastigheten kan økes gradvis med 2 mg/kg/t ca. hvert 30. minutt hvis det ikke er tegn på infusjonsrelaterte reaksjoner inntil en maksimal infusjonshastighet på 7 mg/kg/t er nådd.

Infusjonshastigheten skal styres av pasientens tidligere erfaring under infusjonen.

Infusjonshastigheten kan reduseres eller stoppes midlertidig ved milde til moderate infusjonsrelaterte reaksjoner. Ved alvorlig allergisk, anafylaksi, alvorlige eller betydelige infusjonsrelaterte reaksjoner skal administrasjonen avbrytes umiddelbart, og passende medisinsk behandling skal initieres, se pkt. 4.3 og 4.4.

### *Hjemmeinfusjon*

Infusjon av cipaglukosidase alfa hjemme kan vurderes for pasienter som tolererer infusjonene godt og ikke har noen historie med moderate eller alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner i noen måneder. Beslutningen om at en pasient skal motta hjemmeinfusjon skal bli gjort etter vurdering og anbefaling fra den behandelende legen. En pasients underliggende ko-morbiditeter og evne til å overholde kravene til hjemmeinfusjon må tas i betraktning ved evaluering av pasienten for kvalifisering til å motta hjemmeinfusjon. Følgende kriterier bør vurderes:

- Pasienten må ikke ha noen pågående samtidig tilstand som, etter legens skjønn, kan påvirke pasientens evne til å tolerere infusjonen.
- Pasienten anses som medisinsk stabil. En omfattende evaluering må fullføres før hjemmeinfusjonen starter.
- Pasienten må ha mottatt cipaglukosidase alfa-infusjoner overvåket av en lege med ekspertise i behandling av Pompe-pasienter i noen måneder som kan være på et sykehus eller i en annen passende setting av poliklinisk behandling. Dokumentasjon av et mønster med godt tolererte infusjoner er en forutsetning for initiering av hjemmeinfusjon.
- Pasienten må være villig og i stand til å overholde hjemmeinfusjonsprosedyrer.
- Infrastruktur for hjemmeinfusjon, ressurser og prosedyrer, inkludert opplæring, må etableres og være tilgjengelig for helsepersonellet. Helsepersonellet skal alltid være tilgjengelig under hjemmeinfusjonen og i en spesifisert tid etter infusjonen, avhengig av pasientens toleranse før hjemmeinfusjonen startes.

Hvis pasienten opplever bivirkninger under hjemmeinfusjonen, skal infusjonsprosessen stoppes umiddelbart, og passende medisinsk behandling skal initieres (se pkt. 4.4). Påfølgende infusjoner kan være nødvendig på et sykehus eller i en passende situasjon med poliklinisk behandling til det ikke foreligger noen slik bivirkning. Dose og infusjonshastighet må ikke endres uten å rådføre deg med ansvarlig lege.

Det rekonstituerte produktet før fortynning fremstår som en klar til opaliserende fargeløs til svakt gul løsning. For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Livstruende hypersensitivitet overfor virkestoffet, eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, når bekreftende reintroduisering var mislykket, se pkt. 4.4 og 4.8.
- Kontraindikasjon mot miglustat.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Anafylaksi og infusjonsrelaterte reaksjoner

Alvorlig anafylaksi og infusjonsrelaterte reaksjoner har forekommet hos noen pasienter under infusjon og etter infusjon med cipaglukosidase alfa, se pkt. 4.8. Premedisinering med orale antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider kan administreres for å hjelpe med tegn og symptomer relatert til infusjonsrelaterte reaksjoner opplevd med tidligere ERT-behandling. Reduksjon av infusjonshastigheten, midlertidig avbrudd av infusjonen, symptomatisk behandling med oral antihistamin eller antipyretika, og hensiktsmessige gjenopplivingstiltak bør vurderes for å håndtere alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner. Milde til moderate og forbigående infusjonsrelaterte reaksjoner kan håndteres tilstrekkelig ved å bremse infusjonshastigheten eller avbryte infusjonen; medisinsk behandling eller seponering av cipaglukosidase alfa er kanskje ikke nødvendig.

Hvis det oppstår anafylaksi eller alvorlige allergiske reaksjoner, skal infusjonen settes på pause umiddelbart, og passende medisinsk behandling bør initieres. Gjeldende medisinske standarder for akuttbehandling av anafylaktiske reaksjoner skal observeres, og hjerte-lunge-redningsutstyr skal være lett tilgjengelig. Risikoene og fordelene ved å administrere cipaglukosidase alfa på nytt etter anafylaksi eller alvorlig allergisk reaksjon bør vurderes nøye, og hensiktsmessige gjenopplivingstiltak må gjøres tilgjengelige hvis avgjørelsen om å administrere legemidlet på nytt er tatt. Hvis en pasient opplever anafylaksi eller alvorlige allergiske reaksjoner i hjemmemiljøet, og hvis pasienten fortsetter behandlingen, må deres neste infusjoner skje i et klinisk miljø, utstyrt for å håndtere slike medisinske nødstilfeller.

#### Risiko for akutt kardiorespiratorisk svikt hos følsomme pasienter

Pasienter med akutt underliggende luftveissykdom eller nedsatt hjerte- og/eller respirasjonsfunksjon kan ha risiko for alvorlig forverring av hjerte- eller respirasjonskompromittering under infusjoner. Egnede medisinske støtte og overvåkingstiltak skal være lett tilgjengelig under infusjon av cipaglukosidase alfa.

### Immunkompleksrelaterte reaksjoner

Immunkompleksrelaterte reaksjoner har blitt rapportert med andre enzymerstatningsterapier hos pasienter som hadde høye IgG antistofftiter, inkludert alvorlige kutane reaksjoner og nefrotisk syndrom. En potensiell klasseeffekt kan ikke utelukkes. Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på systemiske immunkompleksrelaterte reaksjoner mens de mottar cipaglukosidase alfa med miglustat. Hvis det oppstår immunkompleksrelaterte reaksjoner, bør seponering av administrasjonen av cipaglukosidase alfa vurderes og passende medisinsk behandling bør igangsettes. Risikoene og fordelene ved å administrere på nytt cipaglukosidase alfa etter en immunkompleksrelatert reaksjon bør revurderes for hver enkelt pasient.

### Natrium

Dette legemidlet inneholder 10,5 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 0,52 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført knyttet til bruk av cipaglukosidase alfa eller med cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat. Siden cipaglukosidase alfa er et rekombinant humant protein, er det en usannsynlig kandidat for cytokrom P450- eller P-gP-mediert interaksjon med andre legemidler.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Prevensjon hos kvinner

Pålitelige prevensjonsmidler må brukes av kvinner i fertil alder i løpet av behandling med cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat, og i 4 uker etter seponering, se pkt. 5.3. Legemidlet anbefales ikke til kvinner i fertil alder som ikke bruker pålitelig prevensjon.

### Graviditet

Det finnes ingen kliniske data fra bruken av cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat hos gravide kvinner. Cipaglukosidase alfa alene har ikke vist reproduktiv toksisitet. Dyrestudier med miglustat alene samt med cipaglukosidase alfa og miglustat har vist reproduksjonstoksisitet effekter, se pkt. 5.3. Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustatbehandling er ikke anbefalt under graviditet.

### Amming

Det er ukjent om cipaglukosidase alfa og miglustat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av cipaglukosidase alfa i melk, se pkt. 5.3. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller cipaglukosidase alfa-behandling i kombinasjon med miglustat skal avsluttes/avstås fra.

### Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data om virkningene av cipaglukosidase alfa på fertilitet.

Prekliniske data avslørte ingen signifikante uønskede funn med cipaglukosidase alfa, se pkt. 5.3.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cipaglukosidase alfa har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner siden svimmelhet, hypotensjon og somnolens er rapportert som bivirkninger. Forsiktighet kreves ved kjøring eller bruk av verktøy eller maskiner etter mottak av cipaglukosidase alfa.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oppsummering av sikkerhetsprofil

De hyppigst rapporterte bivirkningene som bare kan tilskrives cipaglukosidase alfa var frysninger (4,0 %), svimmelhet (2,6 %), rødme (2,0 %), somnolens (2,0 %), ubehag i brystet (1,3 %), hoste, (1,3 %), hevelse på infusjonsstedet (1,3 %) og smerter (1,3 %).

Rapporterte alvorlige bivirkninger som bare kan tilskrives cipaglukosidase alfa, var urtikaria (2,0 %), anafylaksi (1,3 %), pyreksi (0,7 %), presynkope (0,7 %), dyspné (0,7 %), faryngealt ødem (0,7 %), hvesing (0,7 %) og hypotensjon (0,7 %).

##### Bivirkningstabell

Vurderingen av bivirkninger ble informert av forsøkspersoner behandlet med cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustatbehandling fra den samlede sikkerhetsanalysen av de 3 kliniske studiene. Den totale gjennomsnittlige eksponeringsvarigheten var 17,2 måneder.

Bivirkninger fra de kliniske studiene er oppført etter MedDRA organklassesystem i tabell 1. De tilsvarende frekvenskategoriene er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 1: Sammendrag av bivirkninger fra kliniske studier med deltakere behandlet med cipaglukosidase alfa**

Organklassesystem (SOC)	Hypighet	Bivirkning (foretrukket begrep)
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Anafylaktiske reaksjoner <sup>1</sup>
	Mindre vanlige	Overfølsomhet
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet*, skjelving, somnolens*, dysgeusi
	Mindre vanlige	Balanseforstyrrelse, brennende følelse*, migrene <sup>4</sup> , parestesi*, presynkope*
Hjertesykdommer	Vanlige	Takykardi <sup>6</sup>
Karsykdommer	Vanlige	Rødming*
	Mindre vanlige	Hypotensjon, pallor
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspné, hoste*
	Mindre vanlige	Astma, orofaryngealt ubehag*, svelgødem*, hvesing*
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré, kvalme, magesmerter <sup>7</sup> , flatulens, abdominal distensjon, oppkast
	Mindre vanlige	Dyspepsi*, øsofagussmerter*, øsofagusspasme, oralt ubehag*, oral smerte, hovnet tunge*
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Urtikaria <sup>3</sup> , utslett <sup>2</sup> , kløe, hyperhidrose
	Mindre vanlige	Misfarging av huden, hudødem*

Organklasser (SOC)	Hyppighet	Bivirkning (foretrukket begrep)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelkramper, myalgi, muskelsvakhet
	Mindre vanlige	Artralgi, flankesmerter, muskeltretthet, muskelskjelettstivhet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue, pyreksi, frysninger, ubehag i brystet*, hevelse i infusjonsstedet*, smerter*
	Mindre vanlige	Asteni, smerter i ansiktet, smerter på infusjonsstedet*, ubehag*, ikke-kardiale brystmerter, perifer hevelse
Undersøkelser	Vanlige	Økt blodtrykk <sup>5</sup>
	Mindre vanlige	Fluktuasjon i kroppstemperatur*, lymfocytall redusert
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Skrubbsår*

\* Bare rapportert med cipaglukosidase alfa

‡ Se «Infusjonsrelaterte reaksjoner» nedenfor.

<sup>1</sup> Anafylaksi, anafylaktisk reaksjon og anafylaktoid reaksjon er gruppert under anafylaksi.

<sup>2</sup> Utslett, utslett erytematøst, og utslett makula er gruppert under utslett.

<sup>3</sup> Urtikaria, urtikariautslett og mekanisk urtikaria er gruppert under urtikaria.

<sup>4</sup> Migrene og migrene med aura er gruppert under migrene.

<sup>5</sup> Hypertensjon og økt blodtrykk er gruppert under økt blodtrykk.

<sup>6</sup> Takykardi og sinustakykardi er gruppert under takykardi.

<sup>7</sup> Magesmerter, magesmerter øverst, og magesmerter nederst er gruppert under magesmerter.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Infusjonsrelaterte reaksjoner*

Følgende infusjonsrelaterte reaksjoner ble rapportert i fase 3-studien under cipaglukosidase alfa-infusjonen eller innen 2 timer etter fullføring av denne infusjonen: abdominal distensjon, frysninger, pyreksi, svimmelhet, dysgeusi, dyspné, pruritus, utslett og rødming.

0,7 % av pasientene opplevde en alvorlig bivirkning av anafylaksi (karakterisert ved generalisert kløe, dyspné og hypotensjon) i løpet av fase 3-studien som fikk cipaglukosidase alfa og miglustat. 1,3 % av pasientene som fikk cipaglukosidase alfa og miglustat avsluttet behandlingen på grunn av infusjonsrelatert reaksjon (anafylaksi og frysninger). De fleste infusjonsrelaterte reaksjoner var milde eller moderate i alvorlighetsgrad og forbigående av natur.

### *Immunogenisitet*

I fase 3-studien økte prosentandelen av ERT-naive forsøkspersoner behandlet med cipaglukosidase alfa med positive spesifikke anti-rhGAA-antistoffer og påvisbare titere fra 0 % ved baseline til 87,5 % ved siste studiebesøk; prosentandelen av ERT-erfarne forsøkspersoner med positive spesifikke anti-rhGAA-antistoffer og påvisbare titere forble stabil for forsøkspersoner behandlet med cipaglukosidase alfa (83,1 % ved baseline til 74,1 % ved siste studiebesøk).

Etter behandling, var de fleste ERT-erfarne og ERT-naive pasienter behandlet med cipaglukosidase alfa positive for nøytraliserende antistoffer (Nabs). Insidensen av enzymaktivitetsinhibering Nabs var lik mellom pasienter behandlet med enten cipaglukosidase alfa eller med alglukosidase alfa.

Forsøkspersoner som hadde en infusjonsrelatert reaksjon etter behandling, ble testet for anti-rhGAA IgE (immunoglobulin E) etter forekomsten av den infusjonsrelaterte reaksjonen. Det var ingen klar trend i forekomst av infusjonsrelatert reaksjon med forekomst av anti-rhGAA IgE eller med total anti-rhGAA-antistoffer.



Samlet sett var det ingen åpenbar sammenheng mellom immunogenisitet og sikkerhet, farmakokinetikk eller farmakodynamiske effekter. Pasienter bør imidlertid overvåkes for tegn og symptomer på systemiske immunkompleksrelaterte reaksjoner, se pkt. 4.4.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### **4.9 Overdosering**

Ingen doser av cipaglukosidase alfa som overstiger 20 mg/kg kroppsvekt har blitt studert og ingen erfaring med tilfeldig overdose har blitt observert som kan informere behandling av overdose. For behandling av bivirkninger, se pkt. 4.4 og 4.8.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre alimentære kanal- og metabolismeprodukter, enzymer. ATC-kode: A16AB23

#### Virkningsmekanisme

Pompes sykdom skyldes mangel på syre-alfa-glukosidase (GAA) som nedbryter glykogen til glukose inne i lysosomet. Cipaglukosidase alfa er beregnet på å erstatte det fraværende eller svekkede endogene enzymet.

Cipaglukosidase alfa stabiliseres ved at miglustat minimerer tapet av enzymaktivitet i blodet under infusjon av dette hydrolytiske glykogenspesifikke enzymet beriket med bis-M6P N-glykaner for binding av høyaffinitetskation-uavhengig mannose-6-fosfatreseptor (CI-MPR). Etter binding er det internalisert i lysosomet hvor det gjennomgår proteolytisk spaltning og N-glykan trimming som begge er nødvendig for å gi den mest modne og aktive formen av GAA-enzymet. Cipaglukosidase alfa utfører deretter enzymatisk aktivitet ved å spalte glykogen. Dette reduserer mengde intramuskulært glykogen og lindrer vevsskade.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

En 52-ukers fase 3-randomisert, dobbeltblind, aktivt kontrollert, internasjonal, multisenter klinisk studie ble utført hos voksne pasienter ( $\geq 18$  år) diagnostisert med Pompes sykdom. Pasientene ble randomisert 2:1 til å motta 20 mg/kg cipaglukosidase alfa i kombinasjon med 195 mg eller 260 mg miglustat basert på forsøkspersonens vekt, eller 20 mg/kg alglukosidase alfa i kombinasjon med placebo annenhver uke i 52 uker. Effektpopulasjonen inkluderte totalt 122 pasienter, hvorav 95 pasienter tidligere hadde fått ERT med alglukosidase alfa (ERT-erfarne) og 27 pasienter hadde aldri fått ERT (ERT-naive).

Demografi, baseline 6-minutters gangavstand (6MWD) og sittende prosent spådd Forced Vital Capacity (FVC) var generelt like i de to behandlingsarmene, se tabell 2. Mer enn to tredjedeler (67 %) av ERT-erfarne pasienter hadde vært på ERT-behandling i mer enn 5 år før de startet fase 3-studien (gjennomsnitt på 7,4 år).

**Tabell 2: Deltakerdemografi og baselinjekarakteristikker**

<b>Baselinjekarakteristikker</b>	<b>Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat n = 85</b>	<b>Alglukosidase alfa i kombinasjon med placebo n = 37</b>
Alder ved informert samtykke (år), gjennomsnitt (SD)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Menn, n %	36 (42,4)	19 (51,4)
Vekt (kg), gjennomsnitt (SD)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
ERT-opplevd, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Alder ved første ERT-dose (år), gjennomsnitt (SD)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), gjennomsnitt (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Sittende % FVC, gjennomsnitt (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: 6 minutters gangavstand; ERT: enzymstatningsterapi; FVC: antatt prosent forventet tvungen vitalkapasitet; SD: standardavvik

Viktige effektendepunkter inkluderte vurdering av 6MWD (primært endepunkt), og den sittende prosent predikert FVC. Viktige farmakodynamiske endepunkter inkluderte kreatinkinase i serum (CK) og glukose-tetrasakkarider i urin (Hex-4).

### Motorisk funksjon

#### *6-minutters gangavstand (6MWD) ved 52 uker*

Alle forsøkspersoner (ERT-erfarne og ERT-naive) behandlet med cipaglukosidase alfa i kombinasjon med behandling med miglustat hadde en gjennomsnittlig forbedring i gangavstand fra baseline på 20,0 meter sammenlignet med de som ble behandlet med alglukosidase alfa-placebo med et gjennomsnitt på 8,3 meter, noe som indikerte en cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat-effekt på 11,7 meter fra baseline, (95 % CI [-1,0, 24,4];  $p = 0,07$ ) (tabell 3).

De ERT-erfarne pasientene behandlet med cipaglukosidase alfa i kombinasjon med behandling med miglustat ( $n = 65$ ) hadde en gjennomsnittlig forbedring i gåavstand fra baseline på 15,9 meter sammenlignet med et gjennomsnitt på 1,0 meter for alglukosidase alfa i kombinasjon med placebo ( $n = 30$ ), som indikerte en cipaglukosidase alfa-miglustat behandlingseffekt på 14,9 meter (95 % CI [1,2, 28,6]).

De ERT-naive pasientene behandlet med cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustatbehandling ( $n = 20$ ) hadde en gjennomsnittlig forbedring i gangavstand fra baseline på 28,5 meter sammenlignet med 52,7 meter for alglukosidase alfa i kombinasjon med placebo ( $n = 7$ ), noe som indikerer en cipaglukosidase alfa / miglustat-behandlingseffekt på 24,2 meter (95 % KI [-60,0, 11,7]).

**Tabell 3: Sammendrag av 6MWD hos alle forsøkspersoner ved 52 uker**

<b>6MWD (meter)</b>	<b>Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat</b>	<b>Alglukosidase alfa i kombinasjon med placebo</b>
Baseline		
n	n = 85	n = 37
Gjennomsnitt (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Median	359,5	365,5

<b>6MWD (meter)</b>	<b>Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat</b>	<b>Alglukosidase alfa i kombinasjon med placebo</b>
Endring fra baseline ved uke 52		
n	n = 85	n = 37
Gjennomsnitt (SD)	20,0 (3,5)	8,3 (5,3)
(95 % KI)	(13,1, 26,9)	(-2,2, 18,8)
Endre til uke 52		
Diff. av gjennomsnitt (SE)		11,7 (6,4)
(95 % KI)		(-1,0, 24,4)
2-sidig p-verdi		p = 0,07*

CI: konfidensintervall; Diff.: forskjell; SD: standardavvik; SE: standardfeil

Rapporterte data basert på blandet modell for gjentatte målinger (MMRM)-analyse med faktisk tidspunkt for vurderinger (ITT-OBS-populasjon), unntatt outlier i ITT-populasjonen.

\* Primært endepunkt oppnådde ikke overlegenhet.

### Lungefunksjon

#### *Sittende prosentpredikert FVC ved 52 uker*

Alle forsøkspersoner (ERT-erfarne og ERT-naive) behandlet med cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustatterapi viste en gjennomsnittlig endring i FVC fra baseline på -1,4 % sammenlignet med pasienter behandlet med alglukosidase alfa-placebo på -3,7 %, hvilket indikerte en cipaglukosidase alfa-miglustat-behandlingseffekt på 2,3 % (95 % CI [0,2, 4,4]) (tabell 4).

De ERT-erfarne pasientene behandlet med cipaglukosidase alfa i kombinasjon med behandling med miglustat (n = 65) viste en gjennomsnittlig endring i FVC fra baseline på -0,2 % sammenlignet med forsøkspersoner behandlet med alglukosidase alfa i kombinasjon med placebo (n = 30) på -3,8 %, som indikerer en cipaglukosidase alfa-miglustat-behandlingseffekt på 3,6 % (95 % CI [1,3, 5,9]).

De ERT-naive pasientene behandlet med cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustatbehandling (n = 20) viste en gjennomsnittlig endring i FVC fra baselinjen på -5,2 % sammenlignet med pasienter behandlet med alglukosidase alfa-placebo (n = 7) på -2,4 %, noe som indikerer lignende reduksjonsrater av -2,8 % forskjell med en 95 % CI (-7,8, 2,3).

**Tabell 4: Sammendrag av prosent forventet FVC hos alle pasienter ved 52 uker**

<b>Sittende prosent forventet FVC</b>	<b>Cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat</b>	<b>Alglukosidase alfa i kombinasjon med placebo</b>
Baseline		
n	n = 85	n = 37
Gjennomsnitt (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Median	70,0	71,0
Endring fra baseline ved uke 52		
n	n = 85	n = 37
Gjennomsnitt (SD)	-1,4 (0,6)	-3,7 (0,9)
(95 % KI)	(-2,5, -0,3)	(-5,4, -2,0)
Endre til uke 52		
Diff. av gjennomsnitt (SE)		2,3 (1,1)
(95 % KI)		(0,2, 4,4)

CI: konfidensintervall; Diff.: forskjell; SD: standardavvik; SE: standardfeil

Rapporterte data basert på blandet modell for gjentatte målinger (MMRM)-analyse med faktisk tidspunkt for vurderinger (ITT-OBS-populasjon), unntatt outlier i ITT-populasjonen.

### Sekundære endepunkter

De observerte effektene for de sekundære endepunkter støttet konklusjonene fra 6MWD og sittende % spådde FVC.

Pasienter som ble behandlet med cipaglukosidase alfa i kombinasjon med enzymstabilisatoren miglustat annenhver uke viste en gjennomsnittlig reduksjon på -22,4 % i CK sammenlignet med en gjennomsnittlig økning på +15,6 % i alglukosidase alfa- og placebobehandlede pasienter, og en gjennomsnittlig reduksjon på -31,5 % i hex-4 sammenlignet med en gjennomsnittlig økning på +11,0 % hos pasienter som ble behandlet med alglukosidase alfa og placebo etter 52 uker.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med cipaglukosidase alfa i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandlingen av glykogenlagringssykdom Type II (Pompes sykdom) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Cipaglukosidase alfa ble evaluert med og uten miglustat hos 11 ambulatoriske ERT-erfarne pasienter med LOPD, nådde toppkonsentrasjoner ved omtrent mot slutten av den 4 timer lange IV-infusjonen, og ble redusert på en bifasisk måte til 24 timer fra infusjonsstart.

**Tabell 5: Farmakokinetisk sammendrag ved klinisk dose**

<b>PK-parameter</b>	<b>Cipaglukosidase alfa 20 mg/kg i kombinasjon med miglustat 260 mg</b>	<b>Cipaglukosidase alfa 20 mg/kg</b>
<b>C<sub>maks</sub> (mcg/ml)</b>	345 (18,5)	325 (13,5)
<b>AUC<sub>0-∞</sub> (mcg*t/ml)</b>	1812 (20,8)	1410 (15,9)

AUC<sub>0-∞</sub> = areal under kurven fra tid 0 til uendelig; C<sub>maks</sub> = maksimal observert plasmakonsentrasjon

### Distribusjon

Cipaglukosidase alfa forventes ikke å binde seg til plasmaproteiner. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum av cipaglukosidase alfa varierte fra 2,0 til 4,7 l. Distribusjonshalveringstiden ble økt med 48 % etter bruk av både cipaglukosidase alfa og miglustat. Tilsvarende ble plasmaclearance redusert med 27 %.

Etter administrering av en enkeltdose av miglustat 260 mg i kombinasjon med cipaglukosidase alfa 20 mg/kg hos fastende voksne med Pompes sykdom i en fase 1/2 studie, økte total GAA-protein partiell AUC<sub>0-24h</sub> (tid for maksimal konsentrasjon ved slutten av infusjonen til 24 timer etter start av infusjonen) med en økning på 44 % i forhold til cipaglukosidase alfa 20 mg/kg alene.

Cipaglukosidase alfa passerer ikke blod-hjerne-barrieren.

### Eliminasjon

Cipaglukosidase alfa elimineres primært i leveren ved proteolytisk hydrolyse. Den gjennomsnittlige terminale eliminasjonshalveringstiden for cipaglukosidase alfa varierte fra 1,6 til 2,6 timer.

## Spesielle populasjoner

### *Kjønn, eldre og rase/etnisitet*

Basert på en samlet populasjonsfarmakokinetisk analyse, kjønn, alder (18 til 74 år), og rase/etnisitet hadde ikke klinisk betydningsfull effekt på eksponeringen for cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat. Av det totale antallet pasienter behandlet med cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustat i kliniske studier for LOPD, var 17 (11 %) 65 til 74 år, og ingen var 75 år og eldre.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetikken til cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustatbehandling har ikke blitt evaluert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen studier med cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustatbehandling har blitt utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Disposisjonen av cipaglukosidase alfa forventes ikke å påvirkes av nedsatt nyrefunksjon.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data for cipaglukosidase alfa indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, enkelt- og gjentatt dose toksisitet, gentoksisitet og mutagenisitet.

### Reproduktiv og utviklingstoksikologi

Det var ingen effekt av cipaglukosidase alfa i kombinasjon med miglustatbehandling på spermatogenese hos rotter.

I en segment II embryo-føtal utviklingsstudie ble det ikke observert noen negative funn hos drektige rotter eller deres avkom, opptil en eksponeringsmargin på henholdsvis 15,5 ganger og 3,4 ganger for cipaglukosidase alfa og miglustat basert på plasma AUC-eksponering. Hos kaniner for både miglustat og kombinasjonsgruppen (cipaglukosidase alfa med miglustat), var imidlertid maternale effekter inkludert redusert matforbruk og vektøkning tydelig. Kardiovaskulære misdannelser og variasjoner var ikke forhøyet i cipaglukosidase alfa-gruppene uten miglustat sammenlignet med kontrollgruppene. Disse resultatene indikerer at kombinasjonen av cipaglukosidase alfa med miglustat resulterte i økte kardiovaskulære misdannelser (atretisk pulmonalstamme, ventrikulær septumdefekt og dilatert aortabue) hos kaniner ved doser på henholdsvis 8,8 ganger og 4,8 ganger MRHD (basert på mg/kg-basis) eller henholdsvis 12,1 og 2,6 ganger basert på plasma AUC etter en enkelt eksponering, eller 84 og 18,5 basert på kumulativ eksponering for matching av doseringsregimer for mennesker og dyr.

I en segment III pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter, ble cipaglukosidase alfa alene eller i kombinasjon med miglustat administrert til gravide hunnrotter. Dødelighet hos hunnrotter og rotteunger ble observert med kombinasjonen cipaglukosidase alfa og miglustat. Dødelighet blant rotteunger økte med cipaglukosidase alfa alene. Det var ingen NOAEL for kombinasjonen ved eksponeringsmarginer opp til henholdsvis 15,5 ganger og 3,4 ganger for cipaglukosidase alfa og miglustat basert på plasma-AUC-eksponering. Evaluering av melk hos rotter fra kombinasjonsbehandlingsgruppen viste utskillelse av miglustat og cipaglukosidase alfa i rottemelk. 3 timer etter dose var forholdet mellom eksponering for cipaglukosidase alfa i rottemelk og plasma 0,038.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoff**

Natrium citratdihydrat (E 331)

Sitronsyremonohydrat (E 330)

Mannitol (E 421)

Polysorbat 80 (E 433)

## 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

## 6.3 Holdbarhet

### Uåpnet beholder

3 år

### Rekonstituert legemiddel

Etter rekonstituering er det vist kjemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet under bruk i 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn, bør det rekonstituerte legemidlet fortynnes umiddelbart. Hvis det ikke fortynnes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser under bruk før fortynning brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

### Fortynnet legemiddel

Etter rekonstituering og fortynning er det vist kjemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet ved bruk mellom 0,5 mg/ml og 4 mg/ml for 24 timer ved 2 °C til 8 °C, etterfulgt av 6 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C) for å tillate infusjon.

### Bruk av aseptiske teknikker

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart etter fortynning. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, etterfulgt av 6 timer ved romtemperatur (opptil 25 °C) for å tillate infusjon.

Ikke frys det rekonstituerte hetteglasset eller den fortynnede cipaglukosidase alfa-oppløsningen i posen for infusjon.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for legemidlet etter rekonstituering og fortynning, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

105 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et 20 ml nøytralt borsilikatklart Type I glass hetteglass forseglet med 20 mm klorobutylgummipropp og med en forsegling av aluminium med mørk grå plastknapp

Pakker som inneholder 1, 10 og 25 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

## Forberedelse for infusjon

Bruk aseptisk teknikk.

Hvert hetteglass med Pombiliti er kun til engangsbruk.

## Beregne dosen

Beregne antall Pombiliti-hetteglass som skal rekonstitueres basert på pasientens kroppsvekt.

1. Pasientens kroppsvekt (kg) x dose (mg/kg) = pasientdose (mg)
2. Pasientens dose (i mg) delt på 105 (mg per hetteglass) = antall hetteglass som skal rekonstitueres
  - Hvis antallet hetteglass inneholder en brøkdel, rund opp til neste hele tall.

Eksempel: i en 65 kg pasient dosert med 20 mg/kg

- Pasientdose (mg):  $65 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/kg} = 1300 \text{ mg}$  total dose
- Antall hetteglass for rekonstituering:  $1300 \text{ delt på } 105 \text{ mg per hetteglass} = 12,38$  hetteglass og **rund av** til 13 hetteglass.
- Fjern 7,0 ml fra hvert av de første 12 hetteglassene;  
 $0,38 \text{ hetteglass} \times 7,0 \text{ ml} = 2,66 \text{ ml}$  avrundet til 2,7 ml fra det 13. hetteglasset.

## Oversikt over hva som trengs til rekonstituering og fortynning

- Pombiliti 105 mg hetteglass
  - Sterilt vann til injeksjonsvæsker ved romtemperatur på 20 °C til 25 °C
  - Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning ved romtemperatur på 20 °C til 25 °C
- Merk: Velg en posestørrelse basert på pasientens kroppsvekt.
- En nål på **18 gauge eller mindre diameter**

## Aktiviteter før rekonstituering

- Hetteglass med Pombiliti skal tas ut av kjøleskapet (2 °C til 8 °C) og oppnå romtemperatur (dvs. ca. 30 minutter ved 20 °C til 25 °C).
- Skal ikke brukes hvis det lyofiliserte pulveret er misfarget eller hvis propp og forsegling er skadet eller forseglingen er fjernet.

## Rekonstituere det lyofiliserte pulveret

1. Rekonstituer hvert hetteglass ved å tilsette langsomt 7,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker dråpevis ned på innsiden av hetteglasset i stedet for direkte på det lyofiliserte pulveret. Unngå kraftig støt av sterilt vann for injeksjoner på det lyofiliserte pulveret, og unngå skumdannelse.
2. Vipp og rull hvert hetteglass forsiktig for å løse opp pulveret. Ikke snu, virvle eller rist. Rekonstituering av det frysetørkede pulveret tar vanligvis 2 minutter.
3. Undersøk de rekonstituerte hetteglassene for partikler og misfarging. Den rekonstituerte væsken skal være en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for fremmedlegemer og praktisk talt fri for partikler i form av hvite til gjennomsiktige partikler. Hvis det observeres fremmedlegemer ved inspeksjon, eller hvis oppløsningen er misfarget, skal den ikke brukes.
4. Gjenta trinnene ovenfor for antall hetteglass som trengs for fortynning.

### Fortynning og klargjøring av infusjonsposen

1. Velg en intravenøs (i.v.) pose med tilstrekkelig volum til å oppnå et sluttkonsentrasjonsområde på 0,5 mg/ml til 4 mg/ml for den fortynnede cipaglukosidase alfa-oppløsningen for intravenøs infusjon.
2. Fjern luft fra infusjonsposen. Et tilsvarende volum rekonstituert cipaglukosidase alfa skal også fjernes av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsningen for å erstattes med rekonstituert cipaglukosidase alfa.
3. Det rekonstituerte volumet muliggjør nøyaktig uttak av 7,0 ml (tilsvarende 105 mg) fra hvert hetteglass. Bruk en sprøyte med en kanylediameter som ikke er større enn 18 gauge, og trekk den rekonstituerte oppløsningen langsomt ut av hetteglassene. For å oppnå ønsket pasientdose inkluderer dette også å trekke ut mindre enn 7,0 ml for ett av hetteglassene. Unngå skumdannelse i sprøyten. Kast eventuell gjenværende rekonstituert oppløsning i det siste hetteglasset.
4. Injisér den rekonstituerte cipaglukosidase alfa-oppløsningen langsomt direkte inn i injeksjonsposen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsningen. Ikke tilsett direkte inn i luftrummet som kan forbli i infusjonsposen.
5. Vend posen forsiktig for å blande oppløsningen. Ikke rist posen for mye for infusjon. Ikke bruk en pneumatisk slange til å transportere infusjonsposen.

Infusjonsoppløsningen skal administreres ved romtemperatur og så raskt som mulig etter fortynningen er ferdig, se pkt. 4.2.

### Klargjøring for administrasjon

Hvis det ikke er mulig å starte infusjonen direkte etter fortynning, er den fortynnede oppløsningen holdbar i opptil 24 timer i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C. Oppbevaring i romtemperatur er ikke anbefalt. Se oppbevaringsbetingelser under bruk. Skal ikke fryses eller ristes.

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, pose med fortynnet cipaglukosidase alfa, administreres ved hjelp av en infusjonspumpe.

Før infusjon, må infusjonsposen inspiseres for skumdannelse og hvis skumdannelse forekommer, la skummet forsvinne. Unngå risting og håndter infusjonsposen forsiktig for å unngå skumdannelse.

Et intravenøst administrasjonssett skal brukes med et 0,2-mikron in-line filter med lav proteinbinding. Hvis i.v.-slangen blokkeres under infusjon, skift filteret.

Andre legemidler skal ikke infuseres i samme i.v.-slange som den fortynnede cipaglukosidase alfa-oppløsningen.

### Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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



**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1714/001

EU/1/22/1714/002

EU/1/22/1714/003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker av det biologiske virkestoffet

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Nederland

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte-/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

#### Opplæringsmateriell for hjemmeinfusjon

Innehaveren av markedsføringstillatelsen må samtykke i innholdet og formatet på opplæringsmaterialet for bruk av Pombiliti ved hjemmeinfusjon, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og andre aspekter av programmet, med nasjonal kompetent myndighet.

Det pedagogiske materialet for bruk av Pombiliti ved hjemmeinfusjon er rettet mot å gi veiledning om hvordan du håndterer risikoen for infusjons-relaterte reaksjoner, inkludert allergiske hypersensitivitetsreaksjoner i et hjemmemiljø.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hvert medlemsland hvor Pombiliti markedsføres, skal alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som forventes å foreskrive, gi eller bruke Pombiliti ha tilgang til/motta følgende opplæringspakke:

- hjemmeinfusjonsveiledning for helsepersonell
- veiledning for pasient/omsorgsperson inkludert en infusjonsdagbok

Veiledningen for hjemmeinfusjon skal inneholde følgende hovedelementer:

- detaljer om klargjøring og administrering av Pombiliti, inkludert alle trinnene for klargjøring, rekonstituering, fortynning og administrering;
- veiledning om medisinsk evaluering av pasienten før administrering av infusjonen hjemme;
- informasjon om tegn og symptomer relatert til infusjonsrelaterte reaksjoner og anbefalte tiltak for håndtering av bivirkninger (ADR-er) når symptomer oppstår.

Veiledningen for pasient/omsorgsperson skal inneholde følgende hovedelementer:

- informasjon om tegn og symptomer relatert til infusjonsrelaterte reaksjoner og anbefalte tiltak for håndtering av ADR-er når symptomer oppstår;
- en infusjonsdagbok som kan brukes til å registrere infusjonene og dokumentere eventuelle produktrelaterte infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert allergiske hypersensitivitetsreaksjoner før, under eller etter infusjonen.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTRE ESKE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Pombiliti 105 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
cipaglukosidase alfa

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 105 mg cipaglukosidase alfa.  
Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 15 mg cipaglukosidase alfa per ml.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Natrium citratdihydrat (E 331)

Sitronsyremonohydrat (E 330)

Mannitol (E 421)

Polysorbat 80 (E 433)

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

10 hetteglass

25 hetteglass

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk

Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

OBS: Bruk bare Pombiliti med miglustat 65 mg harde kapsler.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).  
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.



**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identifikator.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pombiliti 105 mg  
pulver til konsentrat  
cipaglukosidase alfa

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.  
i.v.-bruk etter rekonstituering og fortynning

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

OBS: Bruk bare Pombiliti med miglustat 65 mg harde kapsler.

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Pombiliti 105 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning cipaglukosidase alfa**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Pombiliti er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pombiliti
3. Hvordan Pombiliti gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pombiliti
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Pombiliti er og hva det brukes mot**

##### **Hva Pombiliti er**

Pombiliti er en type «enzymstatningsterapi» (ERT) som brukes i behandling av sent innsettende Pompes sykdom hos voksne. Den inneholder virkestoffet «cipaglukosidase alfa».

##### **Hva det brukes mot**

Pombiliti brukes alltid sammen med et annet legemiddel som heter miglustat 65 mg harde kapsler. Det er svært viktig at du også leser pakningsvedlegget til miglustat 65 mg harde kapsler.

Snakk med lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om legemidlene dine.

##### **Hvordan Pombiliti fungerer**

Personer med Pompes sykdom har lave nivåer av enzymet acid alfa-glukosidase (GAA). Dette enzymet bidrar til å kontrollere glykogenivåene (en type karbohydrat) i kroppen.

Ved Pompes sykdom bygges det opp høye nivåer av glykogen i musklene i kroppen. Dette fører til at muskler, som musklene som hjelper deg å gå, musklene under lungene som hjelper deg å puste og hjertemuskelen, ikke fungerer ordentlig.

Pombiliti kommer inn i muskelcellene som påvirkes av Pompes sykdom. Når legemidlet er i cellene, fungerer det som GAA enzymet som bidrar til å bryte ned glykogen og kontrollere nivåene.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Pombiliti**

##### **Bruk ikke Pombiliti**

- dersom du noen gang har hatt livstruende hypersensitive reaksjoner mot:
  - cipaglukosidase alfa
  - miglustat
  - noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom en tidligere infusjon måtte stoppes og ikke kunne startes på nytt på grunn av livstruende hypersensitive reaksjoner.

## **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Pombiliti.

**Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart** hvis dette gjelder for deg, hvis du tror det kan gjelde for deg eller hvis du noen gang har hatt slike reaksjoner med en annen enzymerstatningsterapi (ERT).

- allergiske reaksjoner, inkludert anafylaksi (en alvorlig allergisk reaksjon) – se avsnitt 4 under "Mulige bivirkninger" nedenfor for symptomer på livstruende reaksjoner.
- infusjonsrelatert reaksjon når du får legemidlet, eller i løpet av få timer etterpå – se avsnitt 4 under "Mulige bivirkninger" nedenfor for symptomer på livstruende reaksjoner.

Informér legen din dersom du tidligere har hatt hjerte- eller lungesykdom. Disse tilstandene kan forverres under eller umiddelbart etter infusjonen med Pombiliti. Fortell en lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever kortpustethet, hoste, rask eller uregelmessig puls eller andre virkninger av disse tilstandene.

Fortell også legen din dersom du har hevelser i bena eller utbredt hevelse i kroppen, alvorlig hudutslett eller skummende urin når du tisser. Legen din vil avgjøre om Pombiliti-infusjonen din skal avsluttes, og legen vil gi deg egnet medisinsk behandling. Legen din vil også avgjøre om du kan fortsette å få Pombiliti.

## **Pre-behandlingslegemidler**

Legen din kan gi deg andre legemidler før du får Pombiliti. Disse legemidlene inkluderer:

- antihistaminer og kortikosteroider for å forhindre eller bidra til å redusere infusjonsrelaterte reaksjoner.
- antipyretika for å redusere feber.

## **Barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke gis til pasienter under 18 år. Dette er fordi virkningene av Pombiliti i forbindelse med miglustat i denne aldersgruppen ikke er kjent.

## **Andre legemidler og Pombiliti**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og urtelegemidler.

## **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid

Det er ingen erfaring med bruk av Pombiliti i kombinasjon med miglustat under graviditet.

- Du bør ikke få Pombiliti og / eller miglustat 65 mg harde kapsler hvis du er gravid. Sørg for å informere legen din umiddelbart dersom du blir gravid, tror at du kan være gravid eller hvis du planlegger å bli gravid. Det kan være risiko for det ufødte barnet.
- Pombiliti i kombinasjon med miglustat skal ikke gis til kvinner som ammer. En beslutning må tas om behandlingen skal stoppes eller om ammingen skal stoppes.

## **Prevensjon og fertilitet**

Fertile, kvinnelige pasienter må bruke pålitelige prevensjonsmetoder under og i 4 uker etter at begge legemidlene er avsluttet.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Du kan føle deg svimmel, søvnnig eller ha lavt blodtrykk (hypotensiv) etter å ha fått Pombiliti eller legemidler som du får før behandling. Hvis dette skjer, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

### Pombiliti inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 10,5 mg natrium (hovedkomponenten i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,52 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

### 3. Hvordan Pombiliti gis

Pombiliti gis til deg av en lege eller sykepleier. Det gis gjennom et drypp inn i en vene. Dette kalles en intravenøs infusjon.

Si fra til legen din hvis du ønsker å bli behandlet hjemme. Legen din vil avgjøre ved evaluering om det er trygt for deg å ha hjemmeinfusjon av Pombiliti. Dersom du opplever bivirkninger under en infusjon av Pombiliti, kan personellet som gir hjemmeinfusjonen stoppe infusjonen og starte egnet medisinsk behandling.

Pombiliti skal brukes sammen med miglustat. Du kan kun bruke miglustat 65 mg kapsler med cipaglukosidase alfa. Bruk **IKKE** miglustat 100 mg kapsler (annet produkt). Følg legens instruksjoner og les pakningsvedlegget til miglustat 65 mg harde kapsler for anbefalt dose.

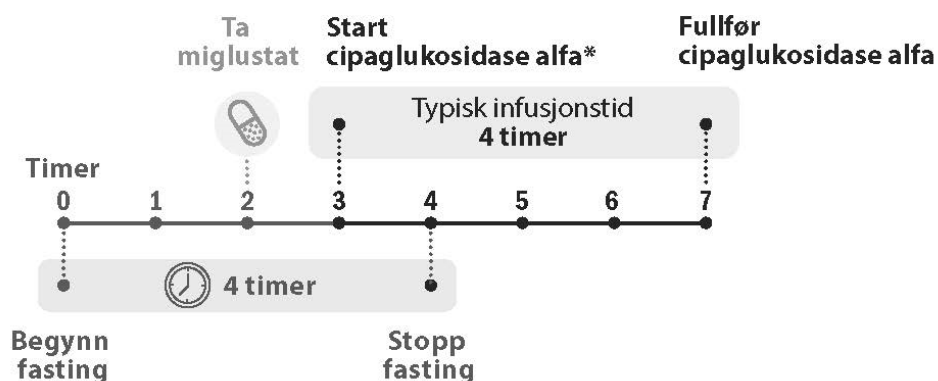
#### Hvor mye Pombiliti gis

Mengden av legemiddel du vil bli gitt er basert på vekten din. Den anbefalte dosen er 20 mg for hver kilo kroppsvekt.

#### Når og hvor lenge Pombiliti gis

- Du vil bli behandlet med Pombiliti én gang annenhver uke. Miglustat 65 mg kapsler tas samme dag som Pombiliti. Se pakningsvedlegget til miglustat 65 mg harde kapsler for informasjon om hvordan du tar miglustat.
- Cipaglukosidase alfa -infusjonen skal starte 1 time etter å ha tatt miglustat 65 mg harde kapsler.
  - I tilfelle forsinkelse, skal start av infusjonen ikke overskride 3 timer etter å ha tatt miglustat.
- Infusjonen av cipaglukosidase alfa varer i omtrent 4 timer.

Figur 1. Dosetidslinje



\*Cipaglukosidase alfa -infusjonen bør starte 1 time etter inntak av miglustat-kapsler. Ved forsinkelse av infusjon bør infusjonsstart ikke overstige 3 timer etter inntak av miglustat.

### **Bytte fra en annen enzymerstatningsterapi (ERT)**

Dersom du for tiden blir behandlet med en annen ERT:

- Legen din vil fortelle deg når du skal stoppe den andre ERT før du starter Pombiliti.
- Fortell legen din når du fullførte den siste dosen.

### **Dersom du tar for mye av Pombiliti**

Hvis du har vanskeligheter med å puste, føler deg oppsvulmet eller oppblåst, eller hvis du har hjertebank kan du ha fått for mye Pombiliti; snakk med legen din med en gang. For høy infusjonshastighet av Pombiliti kan føre til symptomer relatert til for mye væske i kroppen, som kortpustethet, rask puls eller utbredt hevelse i kroppen.

### **Dersom du har glemt å ta Pombiliti**

Hvis du har gått glipp av en infusjon, ta kontakt med legen eller sykepleieren så snart som mulig for å sette nytt tidspunkt for Pombiliti i kombinasjon med miglustat til 24 timer etter at miglustat sist ble tatt.

### **Hvis du avbryter behandling med Pombiliti**

Snakk med legen din hvis du ønsker å stoppe behandling med Pombiliti. Symptomene på sykdommen din kan forverres hvis du avbryter behandlingen.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pombiliti brukes med miglustat, og bivirkninger kan forekomme med begge disse legemidlene. Bivirkninger ble hovedsakelig sett mens pasientene ble infusert med Pombiliti (infusjonsrelaterte effekter) eller kort tid etter. Du må informere legen din umiddelbart hvis du får en infusjonsrelatert reaksjon eller en allergisk reaksjon. Noen av disse reaksjonene kan bli alvorlige og livstruende. Legen din kan gi deg legemidler før infusjonen for å forhindre disse reaksjonene.

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner

De fleste infusjonsrelaterte reaksjoner er milde eller moderate. Symptomer på infusjonsrelatert reaksjon kan omfatte pustevansker, oppblåsthet, feber, frysninger, svimmelhet, rødhet i huden, kløende hud og utslett.

#### Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner kan inkludere symptomer som utslett hvor som helst på kroppen, hovne øyne, langvarige pustevansker, hoste, hevelse i leppen, tungen eller halsen, kløende hud og elveblest.

**Svært vanlige** (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Hodepine

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Hoste
- Plutselig rødhet i ansikt, hals eller øvre bryst
- Smerter i brystet
- Utslett, kløe
- Økning i blodtrykk
- Svetteing
- Oppblåsthet
- Flatulens
- Løs, rennende avføring
- Oppkast
- Kvalme

- Feber eller frysninger
- Elveblest
- Hevelse eller smerter i området på kroppen der nålen ble satt inn
- Muskelkramper, muskelsmerter, muskelsvakhet
- Ufrivillig skjelving på en eller flere deler av kroppen
- Økt svetting
- Smerter
- Smaksforandring
- Føler deg trøtt hele tiden, eller føler deg søvnnig
- Kortpustethet

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Vanskelig for å puste og trigger hoste, en plystrelyd (hvesing) når du puster ut, og kortpustethet (astma)
- Allergiske reaksjoner
- Hevelse i hender, føtter, ankler, ben
- Hevelse i huden
- Fordøyelsesbesvær
- Magesmerter
- Konstant følelse av å være trøtt
- Sår eller irritert hals
- Smertefulle og unormale sammentrekninger i halsen
- Munnirritasjon
- Smerter eller ubehag i munnens bakside
- Smerter i kinnet, tannkjøtt, lepper, hake
- Tap av styrke og energi, svak følelse
- Følelse av uvelhet, generell følelse av å være treg
- Brennende følelse
- Ripe eller skade på huden
- Endringer i kroppstemperatur
- Reduksjon i blodplater eller en type hvite blodceller – vist i tester
- Føle seg døsig
- Føle seg svimmel
- Smerter i leddene
- Smerter i området mellom hofte og ribbein
- Muskel tretthet
- Økt stivhet i musklene
- Kan ikke holde tilbake eller opprettholde balanse
- Lavt blodtrykk
- Følelse av nær besvimelse
- Smerter i den ene eller begge sider av hodet, bankende smerte, aura, øyesmerter, lysfølsomhet (migrene)
- Misfarging av huden

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Pombiliti**



Legen din, apoteket eller sykepleieren er ansvarlig for å oppbevare dette legemidlet og kassere eventuelle åpnete hetteglass på riktig måte. Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnede hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte det mot lys.

Etter fortykning anbefales umiddelbar bruk. Oppbevaring av den intravenøse posen med Pombiliti har imidlertid blitt demonstrert i 6 timer ved 20 °C - 25 °C og 24 timer ved 2 °C - 8 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Pombiliti**

Virkestoff er cipaglukosidase alfa. Ett hetteglass inneholder 105 mg cipaglukosidase alfa. Etter rekonstituering inneholder oppløsningen i hetteglasset 15 mg cipaglukosidase alfa per ml. Den anbefalte endelige konsentrasjonen av cipaglukosidase alfa fortynt i den intravenøse posen varierer fra 0,5 mg/ml til 4 mg/ml.

Andre innholdsstoffer er:

- Natrium citratdihydrat (E 331)
- Sitronsyremonohydrat (E 330)
- Mannitol (E 421)
- Polysorbat 80 (E 433)

### **Hvordan Pombiliti ser ut og innholdet i pakningen**

Pombiliti er et hvitt til lett gulaktig pulver. Etter rekonstituering fremstår det som en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for fremmedpartikler, praktisk talt fri for partikler i form av hvite til gjennomskinnelige partikler. Den rekonstituerte oppløsningen må fortynnes ytterligere i en intravenøs pose for infusjon.

Pombiliti er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, i et hetteglass

Pakninger med 1 hetteglass, 10 hetteglasseller 25 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

Faks: +353 (0) 1 588 6851  
e-post: info@amicusrx.co.uk

### **Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

Amicus Therapeutics SAS

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

Amicus Therapeutics Europe Limited

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

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert****Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### **Bruksanvisning – rekonstituering, fortynning og administrasjon**

Pombiliti må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker, deretter fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og deretter administreres via intravenøs infusjon. Rekonstitusjon og fortynning skal utføres i samsvar med regler for god praksis, spesielt med hensyn til asepsis.

Siden dette legemidlet er et protein, kan det oppstå partikkeldannelse i den rekonstituerte oppløsningen og de ferdig fortynnete infusjonsposene. Det bør derfor brukes et in-line 0,2-mikron lavproteinfiler for under administrering. Det er demonstrert at bruk av et 0,2 mikron in-line-filer fjerner synlige partikler og ikke resulterer i tydelig tap av protein eller aktivitet.

Beregn antall hetteglass som skal rekonstitueres basert på den enkelte pasientens doseregime (mg/kg) og ta de nødvendige hetteglassene ut av kjøleskapet for å la dem nå romtemperatur (ca. 30 minutter). Hvert hetteglass med Pombiliti er kun til engangsbruk.

Bruk aseptisk teknikk.

### **Rekonstitusjon**

Rekonstituer hver 105 mg per hetteglass med Pombiliti med 7,2 ml vann til injeksjonsvæsker ved bruk av en sprøyte med en kanylediameter som ikke er større enn 18 gauge. Tilsett vannet til injeksjonsvæsker ved å tilsette sakte dråpevis ned langs siden av hetteglasset og ikke direkte på det lyofiliserte pulveret. Vipp og rull hvert hetteglass forsiktig. Hetteglasset må ikke snus, virvles eller ristes. Ekstraksjonsvolumet fremstår som en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for fremmede partikler og praktisk talt fri for partikler i form av hvite til gjennomskinnelige partikler. Inspiser de rekonstituerte hetteglassene umiddelbart for partikler og misfarging. Må ikke brukes hvis det umiddelbart observeres andre fremmedlegemer enn de som er beskrevet ovenfor, eller hvis den rekonstituerte oppløsningen er misfarget. pH-verdien til den rekonstituerte oppløsningen er ca. 6,0.

Etter rekonstituering anbefales det å fortynne hetteglassene umiddelbart (se nedenfor).

### **Fortynning**

Når rekonstituert som ovenfor, inneholder den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset 15 mg cipaglukosidase alfa per ml. Det rekonstituerte volumet muliggjør nøyaktig uttak av 7,0 ml (tilsvarende 105 mg) fra hvert hetteglass. Dette skal deretter fortynnes ytterligere som følger: Bruk en sprøyte med en kanylediameter som ikke er større enn 18 gauge, og trekk den rekonstituerte oppløsningen langsomt ut av hvert hetteglass. For å oppnå ønsket pasientdose inkluderer dette også å trekke ut mindre enn 7,0 ml for ett av hetteglassene. Den anbefalte endelige konsentrasjonen av cipaglukosidase alfa i infusjonsposene varierer fra 0,5 mg/ml til 4 mg/ml. Fjern luft fra infusjonsposen. Et tilsvarende volum rekonstituert Pombiliti skal også fjernes av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å erstattes med rekonstituert Pombiliti. Injiser den rekonstituerte cipaglukosidase alfa-oppløsningen langsomt direkte i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Snu eller masser infusjonsposen forsiktig for å blande den fortynnete oppløsningen. Infusjonsposen må ikke ristes for mye.

Den endelige infusjonsoppløsningen skal administreres så nær tilberedningstiden som mulig.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **Administrering**

Infusjon med Pombiliti skal starte 1 time etter miglustat-kapsler er administrert. Ved forsinkelse i infusjonen skal ikke infusjonsstart overskride 3 timer etter å ha tatt miglustat.

Det anbefalte doseregimet av Pombiliti er 20 mg/kg kroppsvekt administrert en gang annenhver uke som en intravenøs infusjon.

Infusjoner skal administreres trinnvis. Det anbefales at infusjonen begynner med en starthastighet på 1 mg/kg/t og økes gradvis med 2 mg/kg/t hvert 30. minutt hvis det ikke er tegn på infusjonsrelaterte reaksjoner inntil en maksimal hastighet på 7 mg/kg/t er nådd.