

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pombiliti 105 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un flacon contient 105 mg de cipaglucohydrolase alfa.

Après reconstitution de chaque flacon (voir rubrique 6.6), la solution concentrée contient 15 mg de cipaglucohydrolase alfa\* par ml.

\*L' $\alpha$ -glucohydrolase acide humaine avec N-glycanes bisphosphorylés (bis-M6P) est produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

### Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 10,5 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour concentré)

Poudre lyophilisée blanche à légèrement jaunâtre

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Pombiliti (cipaglucohydrolase alfa) est un traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué en association avec le stabilisateur enzymatique (le miglustat) dans le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en  $\alpha$ -glucohydrolase acide [GAA]).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

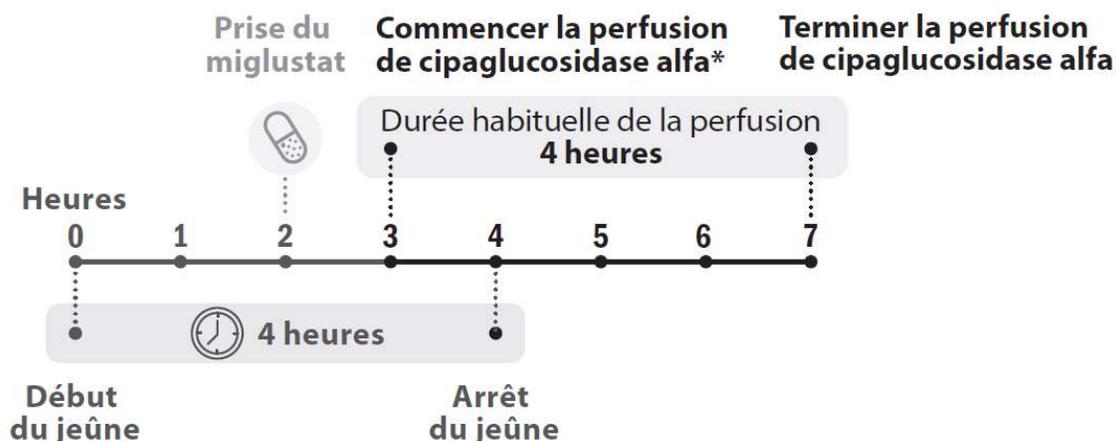
Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Pompe ou d'autres maladies métaboliques ou neuromusculaires héréditaires.

La cipaglucohydrolase alfa doit être administrée en association avec des gélules de 65 mg de miglustat. Pour cette raison, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du miglustat gélules de 65 mg doit être consulté avant de prendre la cipaglucohydrolase alfa afin de déterminer le nombre de gélules (basé sur le poids corporel), l'heure de la prise et la durée de jeûne nécessaires.

## Posologie

La dose recommandée de la cipaglucosidase alfa est de 20 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines. La perfusion de Pombiliti doit commencer une heure après la prise des gélules de miglustat. En cas de retard de la perfusion, celle-ci doit commencer au plus tard 3 heures après la prise du miglustat.

Figure 1. Calendrier de dosage



\* La perfusion de cipaglucosidase alfa doit commencer 1 heure après la prise des gélules de miglustat. En cas de retard de la perfusion, celle-ci doit commencer au plus tard 3 heures après la prise du miglustat.

La réponse des patients au traitement doit être évaluée systématiquement sur la base d'une évaluation complète de toutes les manifestations cliniques de la maladie. En cas de réponse insuffisante ou d'effets secondaires intolérables, l'arrêt de la cipaglucosidase alfa en association avec le miglustat doit être envisagé, voir rubrique 4.4. La prise des deux médicaments doit être soit poursuivie, soit interrompue.

### Passage d'un traitement enzymatique substitutif (TES) à un autre

En cas de passage d'un autre TES à la cipaglucosidase alfa en association avec le miglustat, le patient peut commencer le traitement par la cipaglucosidase alfa et le miglustat au moment prévu pour l'administration suivante (c.-à-d. environ 2 semaines après la dernière administration de la TES).

Les patients qui sont passés d'un autre TES à la cipaglucosidase alfa en association avec le miglustat doivent être informés de poursuivre toute prémédication utilisée avec le TES précédent afin de minimiser les réactions liées à la perfusion (RLP). En fonction de la tolérance, la prémédication peut être modifiée (voir rubrique 4.4).

### Dose manquée

Si la perfusion de la cipaglucosidase alfa ne peut pas être commencée dans les 3 heures suivant l'administration orale du miglustat, le traitement par la cipaglucosidase alfa et le miglustat doit être reprogrammé au moins 24 heures après la prise du miglustat. Si l'administration a été omise à la fois pour la cipaglucosidase alfa et le miglustat, le traitement doit avoir lieu dès que possible.

## Populations particulières

### *Personnes âgées*

L'expérience relative à l'utilisation de la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance rénale et hépatique*

La sécurité et l'efficacité de la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique. En cas d'administration toutes les deux semaines, l'augmentation de l'exposition plasmatique au miglustat résultant d'une insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère ne devrait pas avoir d'impact perceptible sur l'exposition à la cipaglucoSIDase alfa et ne devrait pas affecter l'efficacité et la sécurité d'emploi de la cipaglucoSIDase alfa de manière cliniquement significative. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale. La sécurité d'emploi et l'efficacité de la cipaglucoSIDase alfa chez les patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été évaluée. Par conséquent, aucun schéma posologique ne peut être recommandé pour ces patients.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de la cipaglucoSIDase alfa en association avec le traitement par le miglustat n'ont pas encore été établies chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

La cipaglucoSIDase alfa doit être administrée par perfusion intraveineuse.

La perfusion de la dose de 20 mg/kg est normalement administrée sur une durée de 4 heures si elle est tolérée. La perfusion doit être administrée de manière progressive. Une perfusion initiale de cipaglucoSIDase alfa à un débit de 1 mg/kg/h est recommandée. Ce débit de perfusion peut être progressivement augmenté de 2 mg/kg/h environ toutes les 30 minutes en l'absence de signes de réactions liées à la perfusion (RLP), jusqu'à atteindre un débit de perfusion maximal de 7 mg/kg/h. Le débit de perfusion doit être déterminé en fonction de l'expérience antérieure du patient pendant la perfusion. Le débit de perfusion peut être ralenti ou la perfusion peut être interrompue temporairement en cas de RLP légères à modérées. En cas d'allergie sévère, d'anaphylaxie, de RLP graves ou sévères, l'administration doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### *Perfusion à domicile*

La perfusion de cipaglucoSIDase alfa à domicile peut être envisagée chez les patients qui tolèrent bien leurs perfusions et qui n'ont pas d'antécédents de RLP modérées ou sévères depuis quelques mois. La décision de faire passer un patient aux perfusions à domicile doit être prise après évaluation et sur recommandation du médecin traitant. Les comorbidités sous-jacentes d'un patient et sa capacité à respecter les exigences liées à la perfusion à domicile doivent être prises en compte lors de l'évaluation de son éligibilité à recevoir une perfusion à domicile. Les critères suivants doivent être considérés :

- Le patient ne doit présenter aucune affection concomitante en cours qui, selon l'avis du médecin, pourrait affecter la capacité du patient à tolérer la perfusion.
- Le patient est considéré comme médicalement stable. Une évaluation complète doit être effectuée avant le début de la perfusion à domicile.
- Le patient doit avoir reçu pendant quelques mois des perfusions de cipaglucoSIDase alfa sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Pompe, dans un hôpital ou dans un autre cadre approprié aux soins ambulatoires. La documentation d'un schéma de perfusions bien tolérées est une condition préalable à l'initiation de la perfusion à domicile.

- Le patient doit être volontaire et capable de se conformer aux procédures de perfusion à domicile.
- L'infrastructure, les ressources et les procédures de perfusion à domicile, y compris la formation, doivent être établies et mises à la disposition du professionnel de santé. Le professionnel de santé doit être toujours disponible pendant la perfusion à domicile et pendant une durée déterminée après la perfusion, en fonction de la tolérance du patient avant de commencer la perfusion à domicile.

Si le patient présente des réactions indésirables pendant la perfusion à domicile, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement médical approprié doit être instauré (voir rubrique 4.4). Il peut être nécessaire de réaliser les perfusions suivantes dans un hôpital ou dans un cadre approprié de soins ambulatoires jusqu'à l'arrêt de la survenue de toute réaction indésirable de ce type. La dose et le débit de la perfusion ne doivent pas être modifiés sans consulter le médecin prescripteur.

Le produit reconstitué avant la dilution est une solution d'aspect transparent à opalescent, incolore à légèrement jaune. Pour les instructions sur la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité, mettant en jeu le pronostic vital, à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, en cas d'échec de la reprise du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Contre-indication au miglustat.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Anaphylaxie et réactions liées à la perfusion

Des anaphylaxies et des RLP graves sont survenues chez certains patients pendant la perfusion de cipaglusosidase alfa et après celle-ci, voir rubrique 4.8. Une prémédication par un antihistaminique oral, des antipyrétiques et/ou des corticoïdes peut être administrée pour aider à atténuer les signes et symptômes de RLP présentés avec un traitement antérieur par TES. Une réduction du débit de perfusion, une interruption temporaire de la perfusion, un traitement symptomatique par antihistaminique oral ou antipyrétiques et des mesures de réanimation appropriées doivent être envisagés pour prendre en charge les RLP graves. Les RLP légères à modérées et transitoires peuvent être gérées de manière adéquate en ralentissant le débit de perfusion ou en interrompant la perfusion ; un traitement médical ou l'arrêt de la cipaglusosidase alfa n'est pas toujours nécessaire.

En cas d'anaphylaxie ou de réactions allergiques sévères, la perfusion doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être instauré. Les normes médicales actuelles pour le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques doivent être observées, et un équipement de réanimation cardiopulmonaire doit être facilement disponible. Les risques et les bénéfices de la ré-administration de la cipaglusosidase alfa après une anaphylaxie ou une réaction allergique sévère doivent être soigneusement pris en compte, et des mesures de réanimation appropriées doivent être mises à disposition si la décision est prise de réadministrer le médicament. Si un patient présente une anaphylaxie ou des réactions allergiques sévères à domicile et si le traitement est poursuivi, les perfusions suivantes doivent avoir lieu dans un établissement médical équipé pour faire face à de telles urgences médicales.

### Risque d'insuffisance cardiorespiratoire aiguë chez les patients sensibles

Chez les patients présentant une maladie respiratoire sous-jacente aiguë ou une altération de la fonction cardiaque et/ou respiratoire, il peut exister un risque d'exacerbation grave de leur atteinte cardiaque ou respiratoire pendant les perfusions. Un soutien médical approprié et des mesures de surveillance doivent être facilement disponibles pendant la perfusion de la cipaglucoisidase alfa.

### Réactions liées au complexe immun

Des réactions liées au complexe immun ont été rapportées avec d'autres TES chez des patients présentant des titres élevés d'anticorps IgG, incluant des réactions cutanées sévères et un syndrome néphrotique. Un effet de classe potentiel ne peut être exclu. Les patients doivent être surveillés afin de déceler d'éventuels signes cliniques et symptômes de réactions systémiques liées au complexe immun pendant qu'ils reçoivent la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat. En cas de réactions liées au complexe immun, l'interruption de l'administration de la cipaglucoisidase alfa doit être envisagée et un traitement médical approprié doit être instauré. Les risques et les bénéfices de la ré-administration de la cipaglucoisidase alfa après une réaction liée au complexe immun doivent être reconsidérés spécifiquement pour chaque patient.

### Sodium

Ce médicament contient 10,5 mg de sodium par flacon. Cela équivaut à 0,52 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS qui est de 2 g de sodium pour un adulte.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée concernant l'utilisation de la cipaglucoisidase alfa ou de la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat. Étant donné que la cipaglucoisidase alfa est une protéine humaine recombinante, il est peu probable qu'elle présente des interactions médicamenteuses par la voie du cytochrome P450 ou de la P-gp.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Contraception chez les femmes

Des mesures contraceptives fiables doivent être utilisées par les femmes en âge de procréer pendant le traitement par la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat et pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement (voir rubrique 5.3). Ce médicament n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception fiable.

### Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat chez la femme enceinte. Les études chez l'animal avec la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat et avec le miglustat seul ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat n'est pas recommandée pendant la grossesse.

## Allaitement

On ne sait pas si la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence la sécrétion du miglustat et l'excrétion de la cipaglucoSIDase alfa dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

## Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets de la cipaglucoSIDase alfa seule ou en association avec le miglustat sur la fertilité.

Chez les rats mâles, aucun effet sur la spermatogenèse n'a été observé après l'administration de cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat ou de cipaglucoSIDase alfa seule (voir rubrique 5.3).

Chez les rats femelles, une augmentation de la perte avant implantation a été observée avec la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat et avec le miglustat seul (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La cipaglucoSIDase alfa a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car des sensations vertigineuses, une hypotension et une somnolence ont été rapportés comme effets indésirables. La prudence est requise lors de la conduite de véhicules, ou de l'utilisation d'outils ou de machines après avoir reçu la cipaglucoSIDase alfa.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés uniquement imputables à la cipaglucoSIDase alfa étaient des sensations vertigineuses (2,6 %), des bouffées congestives (2,0 %), une somnolence (2,0 %), une gêne thoracique (1,3 %), de la toux (1,3 %), un gonflement au site de perfusion (1,3 %) et des douleurs (1,3 %).

Les effets indésirables graves rapportés, uniquement imputables à la cipaglucoSIDase alfa étaient l'œdème pharyngé (0,7 %), la présyncope (0,7 %), la fièvre (0,7 %), des frissons (4,0 %), la dyspnée (0,7 %) et des sibilances (0,7 %).

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

L'évaluation des réactions indésirables a été renseignée par les patients traités par la cipaglucoSIDase alfa en association avec le miglustat à partir de l'analyse groupée des données de sécurité issue de 3 études cliniques. Au total, la durée moyenne de l'exposition était de 28,0 mois.

Les effets indésirables sont énumérés par classe de systèmes d'organes MedDRA dans le Tableau 1. Les catégories de fréquence correspondantes sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1 : Résumé des effets indésirables observés chez des patients traités par cipaglucoSIDase alfa**

Classe de systèmes d'organes (CSO)	Fréquence	Effet indésirable (terme préférentiel)
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réaction anaphylactique <sup>‡1</sup>
	Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses*, tremblements, somnolence*, dysgueusie, paresthésie
	Peu fréquent	Troubles de l'équilibre, sensation de brûlure*, migraine <sup>4</sup> , présyncope*
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie <sup>6</sup>
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées congestives*, hypotension
	Peu fréquent	Pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée, toux*
	Peu fréquent	Asthme, gêne oropharyngée*, œdème pharyngé*, sibilances*
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, nausées, douleurs abdominales <sup>7</sup> , flatulences, distension abdominale, vomissements
	Peu fréquent	Dyspepsie*, douleur œsophagienne*, spasmes œsophagiens, gêne buccale*, douleur buccale, gonflement de la langue*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Urticaire <sup>3</sup> , rash <sup>2</sup> , prurit, hyperhidrose
	Peu fréquent	Altération de la couleur cutanée, œdème cutané*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Spasmes musculaires, myalgie, arthralgie, faiblesse musculaire
	Peu fréquent	Douleur au flanc, fatigue musculaire, raideur musculo-squelettique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, fièvre, frissons, gêne thoracique*, gonflement au site de perfusion*, douleur*, gonflement périphérique
	Peu fréquent	Asthénie, douleur faciale, douleur au site de perfusion*, malaise*, douleur thoracique non cardiaque, gonflement du visage*
Investigations	Fréquent	Pression artérielle augmentée <sup>5</sup>
	Peu fréquent	Fluctuations de la température corporelle*, numération lymphocytaire diminuée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Abrasion cutanée*

\* Rapportés avec la cipaglucoSIDase alfa uniquement

‡ Voir ci-dessous « Réactions liées à la perfusion ».

<sup>1</sup> L'anaphylaxie, les réactions anaphylactiques et les réactions anaphylactoïdes sont regroupées sous « réactions anaphylactiques ».

<sup>2</sup> Les rash et rash érythémateux et rash maculeux sont regroupés sous « éruption cutanée ».

<sup>3</sup> L'urticaire, le rash urticarien et l'urticaire mécanique sont regroupés sous « urticaire ».

<sup>4</sup> La migraine et la migraine avec aura sont regroupées sous « migraine ».

<sup>5</sup> L'hypertension et la pression artérielle augmentée sont regroupées sous « pression artérielle augmentée ».

<sup>6</sup> La tachycardie et la tachycardie sinusale sont regroupées sous « tachycardie ».

<sup>7</sup> Les douleurs abdominales, les douleurs abdominales hautes et les douleurs abdominales basses sont regroupées sous « douleurs abdominales ».

## Description d'effets indésirables sélectionnés

### *Réactions liées à la perfusion (RLP)*

Les RLP suivantes ont été rapportées dans l'étude de phase 3 pendant la perfusion de la cipaglucoisidase alfa ou dans les 2 heures suivant la fin de cette perfusion : distension abdominale, frissons, fièvre, sensations vertigineuses, dysgueusie, dyspnée, prurit, rash et bouffées congestives.

0,7 % des patients ont présenté un effet indésirable grave du type anaphylaxie (caractérisée par un prurit généralisé, une dyspnée et une hypotension) au cours de l'étude de phase 3 menée chez des patients recevant la cipaglucoisidase alfa et le miglustat. 1,3 % des patients recevant la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat ont arrêté le traitement en raison de RLP (anaphylaxie et frissons). La plupart des RLP étaient de nature transitoire et de sévérité légère ou modérée.

### *Immunogénicité*

Dans l'étude de phase 3, le pourcentage de patients naïfs de TES traités par la cipaglucoisidase alfa avec des anticorps anti-rhGAA spécifiques positifs et des titres détectables est passé de 0 % à l'inclusion à 87,5 % lors de la dernière visite de l'étude ; le pourcentage de patients préalablement traités par TES avec des anticorps anti-rhGAA spécifiques positifs et des titres détectables est resté stable chez les patients traités par la cipaglucoisidase alfa (83,1 % à l'inclusion à 74,1 % lors de la dernière visite de l'étude).

La majorité des patients préalablement traités par TES et des patients naïfs de TES traités par la cipaglucoisidase alfa étaient positifs pour les anticorps neutralisants (AcN) après le traitement. L'incidence des AcN inhibant l'activité enzymatique était similaire chez les patients traités soit par la cipaglucoisidase alfa ou par l'alglucosidase alfa.

Les patients qui présentaient une RLP après le traitement ont été testés pour les IgE anti-rhGAA (immunoglobuline E) après la survenue d'une RLP ; il n'y avait pas de lien clair entre la survenue d'une RLP et le taux d'IgE anti-rhGAA ou d'anticorps anti-rhGAA totaux.

Globalement, il n'y avait pas de lien apparent entre l'immunogénicité et la sécurité, la pharmacocinétique ou les effets pharmacodynamiques. Cependant, les patients doivent être surveillés pour détecter d'éventuels signes et symptômes de réactions systémiques liées au complexe immun, voir rubrique 4.4.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

Aucune dose de la cipaglucoisidase alfa excédant 20 mg/kg de poids corporel n'a été étudiée et aucune expérience de surdosage accidentel permettant de documenter la prise en charge d'un surdosage n'a été observée. Pour la prise en charge des effets indésirables, voir les rubriques 4.4 et 4.8.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, enzymes. Code ATC : A16AB23

### Mécanisme d'action

La maladie de Pompe est causée par un déficit en alpha-glucosidase acide (GAA) qui dégrade le glycogène en glucose dans les lysosomes. La cipaglucosidase alfa est conçue pour remplacer l'enzyme endogène absente ou altérée.

La cipaglucosidase alfa est stabilisée par le miglustat, minimisant la perte d'activité enzymatique dans le sang pendant la perfusion de cette enzyme hydrolytique spécifique du glycogène, enrichie en N-glycanes bis-M6P pour une liaison à haute affinité avec le récepteur du mannose-6-phosphate (CI-MPR) indépendant des cations. Après fixation, elle est internalisée dans le lysosome, où elle subit un clivage protéolytique et une coupure des groupements N-glycanes, qui sont tous deux nécessaires pour produire la forme la plus mature et la plus active de l'enzyme GAA. La cipaglucosidase alfa exerce alors une activité enzymatique en clivant le glycogène, en réduisant le glycogène intramusculaire et en améliorant les lésions tissulaires.

### Efficacité et sécurité cliniques

Une étude clinique de phase 3 de 52 semaines, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contre traitement actif, a été menée chez des patients adultes ( $\geq 18$  ans) ayant reçu un diagnostic de maladie de Pompe. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour recevoir 20 mg/kg de la cipaglucosidase alfa en association avec le miglustat, à raison de 195 mg ou 260 mg en fonction du poids du patient, ou pour recevoir 20 mg/kg de l'aglucosidase alfa en association avec un placebo, toutes les deux semaines pendant 52 semaines. La population d'efficacité comprenait un total de 122 patients, dont 95 avaient été préalablement traités une TES par l'aglucosidase alfa (préalablement traités par TES) et 27 n'avaient jamais reçu de TES (naïfs de TES).

Les données démographiques, les scores au test de marche de 6 minutes (6-Minute Walk Distance, 6MWD) à l'inclusion et la capacité vitale forcée (CVF) en pourcentage de la valeur prédite en position assise étaient généralement similaires dans les 2 bras de traitement, voir Tableau 2. Plus des deux tiers (67 %) des patients préalablement traités par TES étaient sous TES depuis plus de 5 ans avant d'entrer dans l'étude de phase 3 (moyenne de 7,4 ans).

**Tableau 2 : Données démographiques et caractéristiques des patients à l'inclusion**

<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>	<b>Cipaglucosidase alfa en association avec le miglustat n = 85</b>	<b>Alglucosidase alfa en association avec le placebo n = 37</b>
Âge au moment du consentement éclairé (ans) moyenne (ET)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Sexe masculin (en n et %)	36 (42,4)	19 (51,4)
Poids (kg), moyenne (ET)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
Préalablement traités par TES, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Âge à la première dose de TES (ans), moyenne (ET)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), moyenne (ET)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
CVF % en position assise, moyenne (ET)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD : distance de marche de 6-minutes; CVF % : capacité vitale forcée en % de la valeur prédite ; ET : écart-type ; TES : thérapie enzymatique de substitution

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient l'évaluation du test 6MWD (critère d'évaluation principal) et la CVF prédite en pourcentage en position assise. Les principaux critères

d'évaluation pharmacodynamiques comprenaient les taux de créatine kinase (CK) sériques et de tétrasaccharides de glucose urinaires (Hex-4).

Fonction motrice

*Test de marche de 6 minutes (6MWD) à 52 semaines*

Tous les patients (préalablement traités par TES et naïfs de TES) traités par la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat présentaient une amélioration moyenne de la distance de marche de 20 mètres par rapport à l'inclusion, contre une amélioration moyenne de 8,3 mètres chez les patients traités par l'alglucoisidase alfa-placebo, indiquant un effet du traitement de la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat de 11,7 mètres (IC à 95 % [-1,0, 24,4] p = 0,07) (Tableau 3).

Les patients préalablement traités par TES et recevant la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat (n = 65) ont présenté une amélioration moyenne de la distance de marche par rapport à l'inclusion de 15,8 mètres, contre une amélioration moyenne de 0,9 mètre avec le traitement par l'alglucoisidase alfa en association avec le placebo (n = 30), indiquant un effet du traitement par la cipaglucoisidase alfa-miglustat de 14,9 mètres (IC à 95 % [1,2, 28,6]).

Les patients naïfs d'ERT traités par la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat (n = 20) ont présenté une amélioration moyenne de la distance de marche par rapport à l'inclusion de 28,5 mètres, contre 52,7 mètres chez les patients traités par l'alglucoisidase alfa en association avec le placebo (n = 7), indiquant un effet du traitement par la cipaglucoisidase alfa/miglustat de -24,2 mètres (IC à 95 % [-60,0, 11,7]).

**Tableau 3 : Résumé du test de marche de 6 minutes chez tous les patients à 52 semaines**

<b>6MWD (mètres)</b>	<b>Cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat</b>	<b>Alglucoisidase alfa en association avec un placebo</b>
A l'inclusion		
n	n = 85	n = 37
Moyenne (ET)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Médiane	359,5	365,5
Variation par rapport à l'inclusion à la semaine 52		
n	n = 85	n = 37
Moyenne (ET)	20,0 (3,5)	8,3 (5,3)
(IC à 95 %)	(13,1, 26,9)	(-2,2, 18,8)
Variation par rapport à la semaine 52		
Diff. des moyennes (ErT)	11,7 (6,4)	
(IC à 95 %)	(-1,0, 24,4)	
Valeur de p bilatérale	p = 0,07*	

Diff. : différence ; ET : écart type ; ErT : erreur type ; IC : intervalle de confiance

\*Données estimées basées sur un modèle mixte pour mesures répétées (mixed model for repeated measures, MMRM)

prenant en compte les dates réelles des évaluations (population ITT OBS) et excluant les valeurs aberrantes.\* Le critère d'évaluation principal n'a pas atteint la supériorité.

## Fonction pulmonaire

### *CVF en % de la valeur prédite en position assise à 52 semaines*

Tous les patients (préalablement traités par TES et naïfs de TES) traités par la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat ont montré une variation moyenne de la CVF de -1,4 % par rapport à l'inclusion, contre -3,7 % chez les patients traités par l'alglucosidase alfa-placebo, indiquant un effet du traitement par la cipaglucoisidase alfa-miglustat de 2,3 % (IC à 95 % [0,2, 4,4]) (Tableau 4).

Chez les patients préalablement traités par TES et recevant la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat (n = 65), la variation moyenne de la CVF par rapport à l'inclusion était de -0,2 %, contre -3,8 % chez les patients traités par l'alglucosidase alfa en association avec le placebo (n = 30), indiquant un effet du traitement par la cipaglucoisidase alfa-miglustat de 3,6 % (IC à 95 % [1,3, 5,9]).

Chez les patients naïfs de TES et recevant la cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat (n = 20), la variation moyenne de la CVF par rapport à l'inclusion était de -5,2 %, contre -2,4 % chez les patients traités par l'alglucosidase alfa-placebo (n = 7), indiquant un déclin similaire de -2,8% entre les deux groupes avec un IC à 95 % (-7,8, 2,3).

**Tableau 4 : Résumé de la CVF en % de la valeur prédite chez tous les patients à 52 semaines**

<b>CVF prédite en pourcentage en position assise</b>	<b>Cipaglucoisidase alfa en association avec le miglustat</b>	<b>Alglucosidase alpha en association avec un placebo</b>
Inclusion	n = 85	n = 37
Moyenne (ET)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Médiane	70,0	71,0
Variation par rapport à l'inclusion à la semaine 52		
n	n = 85	n = 37
Moyenne (ET) (IC à 95 %)	-1,4 (0,6) (-2,5, -0,3)	-3,7 (0,9) (-5,4, -2,0)
Variation par rapport à la semaine 52		
Diff. des moyennes (ErT) (IC à 95 %)		2,3 (1,1) (0,2, 4,4)

Diff : différence ; ET : écart type ; ErT : erreur type ; IC : intervalle de confiance

Données rapportées basées sur un modèle mixte pour l'analyse des mesures répétées (mixed model for repeated measures, MMRM) avec le point temporel réel des évaluations (population ITT-OBS) excluant les valeurs aberrantes dans la population ITT.

### *Critères d'évaluation secondaires*

Les effets observés pour les critères d'évaluation secondaires vont dans le sens des conclusions issues du test de marche de 6 minutes et de la CVF en % de la valeur prédite en position assise.

Les patients traités par 20 mg/kg de la cipaglucoisidase alfa en association avec le stabilisateur enzymatique, le miglustat, toutes les deux semaines ont montré une réduction moyenne de la CK de -22,4 % par rapport à une augmentation moyenne de +15,6 % chez les patients traités par l'alglucosidase alfa-placebo et une réduction moyenne de -31,5 % de l'Hex-4 par rapport à une augmentation moyenne de +11,0 % chez les patients traités par l'alglucosidase alfa et placebo, après 52 semaines.

## Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la cipaglucoisidase alfa dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique

dans le traitement de la glycoséose de type II (maladie de Pompe) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

La cipaglucoaldase alfa a été évaluée avec et sans le miglustat chez 11 patients ambulatoires atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe préalablement traités par TES. Les concentrations maximales ont été atteintes vers la fin de la perfusion IV d'une durée de 4 heures et ont diminué de manière biphasique jusqu'à 24 heures après le début de la perfusion.

**Tableau 5 : Résumé pharmacocinétique à la dose clinique**

Paramètres PK	Cipaglucoaldase alfa 20 mg/kg en association avec miglustat 260 mg	Cipaglucoaldase alfa 20 mg/kg
C <sub>max</sub> (mcg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
ASC <sub>0-∞</sub> (mcg*h/mL)	1 812 (20,8)	1 410 (15,9)

ASC<sub>0-∞</sub> = aire sous la courbe du temps 0 à l'infini ; C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale observée

### Distribution

La cipaglucoaldase alfa ne devrait pas se lier aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution moyen de la cipaglucoaldase alfa variait de 2,0 à 4,7 l. La demi-vie de distribution a augmenté de 48 % après l'utilisation de la cipaglucoaldase alfa et du miglustat. Parallèlement, la clairance plasmatique a diminué de 27%.

Après l'administration d'une dose unique de 260 mg de miglustat en association avec 20 mg/kg de cipaglucoaldase alfa chez des adultes à jeun atteints de la maladie de Pompe dans le cadre d'une étude de phase 1/2, l'ASC<sub>t<sub>max</sub>-24h</sub> partielle de la protéine GAA totale (temps correspondant à la concentration maximale à la fin de perfusion jusqu'à 24 heures après le début de la perfusion) a augmenté de 44 % par rapport à 20 mg/kg de cipaglucoaldase alfa en monothérapie.

La cipaglucoaldase alfa ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

### Élimination

La cipaglucoaldase alfa est éliminée principalement dans le foie par hydrolyse protéolytique. La demi-vie d'élimination terminale moyenne de la cipaglucoaldase alfa variait de 1,6 à 2,6 heures.

### Populations particulières

#### *Sexe, personnes âgées et origine ethnique/ethnicité*

D'après l'analyse pharmacocinétique de population groupée, le sexe, l'âge (18 à 74 ans), l'origine ethnique/ethnicité n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à la cipaglucoaldase alfa en association avec le miglustat. Sur le nombre total de patients traités par la cipaglucoaldase alfa en association avec le miglustat dans les études cliniques sur la forme tardive de la maladie de Pompe, 17 (11 %) étaient âgés de 65 à 74 ans, et aucun n'était âgé de 75 ans et plus.

#### *Insuffisance hépatique*

La pharmacocinétique de la cipaglucoaldase alfa en association avec le miglustat n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

### *Insuffisance rénale*

Aucune étude avec la cipaglucoisidase alfa en association avec un traitement par le miglustat n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. L'élimination de la cipaglucoisidase alfa ne devrait pas être affectée en cas d'insuffisance rénale.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques concernant la cipaglucoisidase alfa et issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité à dose unique et à doses répétées, n'ont révélé aucun risque particulier chez l'homme.

### Toxicologie sur la reproduction et le développement

Dans une étude de segment I chez des rats mâles, il n'y a eu aucun effet sur la spermatogénèse lors de l'administration de la cipaglucoisidase alfa avec le miglustat, ou lors de l'administration de la cipaglucoisidase alfa seule.

Dans une étude de segment I sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, une perte avant implantation a été observée dans la composante fertilité femelle de l'étude à la fois dans le groupe miglustat seul et dans le groupe de traitement combiné et a été considérée comme liée au miglustat. Pour le traitement combiné, les marges à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de cipaglucoisidase alfa et de miglustat ont été respectivement 27 et 4, sur la base de l'exposition à l'ASC plasmatique.

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal de segment II, aucun effet indésirable directement attribuable à la cipaglucoisidase alfa ou au miglustat n'a été observé chez les rates gravides ou leur progéniture.

Dans une étude sur le développement embryonnaire et fœtal chez le lapin, les effets maternels, y compris la diminution de la consommation de nourriture et des gains de poids corporel, étaient évidents pour le groupe recevant l'association et le miglustat seul. L'association de cipaglucoisidase alfa et de miglustat (mais pas de cipaglucoisidase alfa sans miglustat) a entraîné une augmentation des malformations cardiovasculaires (tronc pulmonaire atrétique, anomalie de la cloison ventriculaire et dilatation de la crosse aortique) chez les lapins à une exposition 16 fois et 3 fois supérieure à la DMRH de la cipaglucoisidase alfa et du miglustat, respectivement, sur la base d'une dose unique, ou 112 fois et 21 fois, respectivement, sur la base d'un dosage cumulé. Toutefois, il n'est pas possible d'exclure que les effets indésirables sur l'embryon et le fœtus observés chez les lapins aient pu se produire à la suite d'une exposition unique à l'association. Une dose sans effet nocif observé (NOAEL) n'a pas pu être établie pour le groupe de l'association car une seule dose de l'association a été testée.

Dans une étude de développement prénatal et postnatal de segment III chez les rats, aucun effet indésirable sur le développement maternel ou post-natal directement attribué à la cipaglucoisidase alfa ou au miglustat n'a été observé. L'évaluation du lait chez les rates du groupe traité par la combinaison a mis en évidence une sécrétion du miglustat et une excrétion de la cipaglucoisidase alfa dans le lait. Deux heures et demie après administration chez les rates, le ratio de l'exposition de cipaglucoisidase alfa dans le lait par rapport au plasma était de 0,038.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Citrate de sodium dihydraté (E331)

Acide citrique monohydraté (E330)

Mannitol (E421)  
Polysorbate 80 (E433)

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

### Emballage extérieur non ouvert

3 ans

### Médicament reconstitué

Après reconstitution, la stabilité chimique, physique et microbiologique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé pour une dilution immédiate, les délais et conditions de conservation en cours d'utilisation avant la dilution sont sous la responsabilité de l'utilisateur, et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C

### Médicament dilué

Après la dilution et la reconstitution, il a été démontré que la stabilité chimique, physique et microbiologique en cours d'utilisation était assurée entre 0,5 mg/ml et 4 mg/ml pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, puis pendant 6 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pour permettre la perfusion.

### Utilisation de techniques aseptiques

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, puis pendant 6 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pour permettre la perfusion.

Ne pas congeler le flacon reconstitué ou la solution diluée de cipaglucoisidase alfa dans la poche pour perfusion.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution et dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

105 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion dans un flacon de 20 mL en verre borosilicaté neutre de type I transparent scellé muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle de 20 mm et d'un opercule en aluminium avec bouton en plastique gris foncé.

Boîtes contenant 1, 10 et 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

### Préparation avant la perfusion

Utilisez une technique aseptique.

Chaque flacon de Pombiliti est à usage unique.

### Calcul de la dose

Déterminez le nombre de flacons de Pombiliti à reconstituer en fonction du poids corporel du patient.

1. Poids corporel du patient (kg) x dose (mg/kg) = dose du patient (mg)
2. Dose du patient (en mg) divisée par 105 (mg par flacon) = nombre de flacons à reconstituer
  - Si le nombre de flacons comprend une décimale, arrondissez au nombre entier supérieur.

Exemple : un patient de 65 kg dosé à 20 mg/kg

- Dose du patient (mg) :  $65 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/kg} =$  dose totale de 1 300 mg
- Nombre de flacons à reconstituer :  $1\,300 \text{ mg} \div 105 \text{ mg par flacon} = 12,38$  flacons et **arrondissez** à 13 flacons au maximum.

Prélevez 7,0 ml dans chacun des 12 premiers flacons ;

0,38 flacon x 7,0 ml = 2,66 ml arrondis à 2,7 ml, prélevés dans le 13e flacon.

### Éléments nécessaires à la reconstitution et à la dilution

- Flacons de Pombiliti 105 mg
  - Eau stérile pour préparations injectables à température ambiante de 20 °C à 25 °C
  - Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) à température ambiante de 20 °C à 25 °C
- Remarque : choisir une taille de poche en fonction du poids corporel du patient.
- Une aiguille de **calibre 18 ou de diamètre inférieur**.

### Activités avant reconstitution

- Les flacons de Pombiliti doivent être retirés du réfrigérateur (2 °C à 8 °C) et laissés à température ambiante (c.-à-d. environ 30 minutes entre 20 °C et 25 °C).
- Ne pas utiliser si la poudre lyophilisée est décolorée, si la fermeture est endommagée ou si le bouton de l'opercule est retiré.

### Reconstitution de la poudre lyophilisée

1. Reconstituez chaque flacon en ajoutant lentement 7,2 ml d'eau stérile pour préparations injectables au goutte-à-goutte à l'intérieur du flacon plutôt que directement sur la poudre lyophilisée. Évitez l'impact forcé de l'eau stérile pour préparations injectables sur la poudre lyophilisée, ainsi que la formation de mousse.

2. Inclinez et faites doucement tourner chaque flacon pour dissoudre la poudre. Ne pas retourner, remuer ou secouer le flacon. La reconstitution de la poudre lyophilisée prend généralement 2 minutes.
3. Effectuez une inspection des flacons reconstitués pour détecter la présence éventuelle de particules et de décoloration. Le volume reconstitué apparaît comme une solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, exempte de particules étrangères et pratiquement exempte de particules, sous forme de particules blanches à translucides. Ne pas utiliser en cas d'observation d'une matière étrangère ou si la solution est décolorée lors d'une inspection immédiate
4. Répétez les étapes ci-dessus pour le nombre de flacons nécessaires à la dilution.

#### Dilution et préparation de la poche pour perfusion

1. Sélectionnez une poche intraveineuse (IV) avec un volume suffisant pour atteindre une plage de concentration cible finale de 0,5 mg/ml à 4 mg/ml pour la solution diluée de la cipaglusosidase alfa pour perfusion IV.
2. Retirez l'espace d'air à l'intérieur de la poche pour perfusion. Prélevez un volume égal de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) qui sera remplacé par le volume total (ml) de cipaglusosidase alfa reconstituée.
3. Le volume reconstitué permet le retrait exact de 7,0 ml (équivalent à 105 mg) de chaque flacon. En utilisant une seringue avec une aiguille d'un diamètre ne dépassant pas celui d'une aiguille de calibre 18, prélevez lentement la solution reconstituée des flacons, y compris la dose inférieure à 7,0 ml pour le flacon partiel, jusqu'à obtenir la dose du patient. Évitez la formation de mousse dans la seringue. Détruisez toute solution reconstituée restante dans le dernier flacon.
4. Injectez lentement la solution de cipaglusosidase alfa reconstituée directement dans la poche pour solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). N'ajoutez pas directement dans l'espace d'air qui pourrait encore rester dans la poche de perfusion.
5. Retournez délicatement la poche ou massez-la pour mélanger la solution diluée. Ne pas secouer ou agiter excessivement la poche pour perfusion. N'utilisez pas de tube pneumatique pour transporter la poche de perfusion.
6. Répétez les étapes sur la (les) poche(s) de perfusion restante(s) pour obtenir le volume total (ml) de cipaglusosidase alfa reconstituée nécessaire à l'administration de la dose au patient.

La solution pour perfusion doit être administrée aussitôt que possible après la préparation de la dilution à température ambiante, voir rubrique 4.2.

#### Préparation à l'administration

S'il n'est pas possible de démarrer la perfusion après dilution, la solution diluée est stable jusqu'à 24 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Le stockage à température ambiante n'est pas recommandé, se référer aux conditions de stockage en cours d'utilisation. Ne pas congeler ni secouer.

La poche de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) contenant la cipaglusosidase alfa diluée est administrée à l'aide d'une pompe à perfusion.

Avant la perfusion, inspectez la poche de perfusion pour vérifier la présence de mousse ; si tel est le cas, attendez qu'elle se soit dissipée. Évitez d'agiter et manipulez délicatement la poche de perfusion pour éviter la formation de mousse.

Une tubulure d'administration intraveineuse doit être utilisée avec un filtre en ligne à faible liaison protéinique de 0,2 micron. Si la tubulure IV se bloque pendant la perfusion, changez le filtre.

Les autres médicaments ne doivent pas être perfusés dans la même ligne IV que la solution de cipaglucoisidase alfa diluée.

### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Block 1, Blanchardstown Corporate Park  
Ballycoolin Road  
Blanchardstown, Dublin  
D15 AKK1  
Irlande  
E-mail : [info@amicusrx.co.uk](mailto:info@amicusrx.co.uk)

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 mars 2023

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

WuXi Biologics Co., Ltd

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Pays-Bas

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans les 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR. De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Matériel pédagogique pour la perfusion à domicile

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit convenir du contenu et du format du matériel pédagogique pour l'utilisation de Pombiliti en perfusion à domicile, dont les supports de

communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Les supports pédagogiques pour l'utilisation de Pombiliti en perfusion à domicile visent à fournir des conseils sur la manière de gérer à domicile le risque de réactions liées à la perfusion, dont les réactions d'hypersensibilité de type allergique.

Le titulaire de l'AMM doit veiller à ce que dans chaque État membre dans lequel Pombiliti sera commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients/soignants susceptibles de prescrire, délivrer ou utiliser Pombiliti aient accès à ou se voient remettre le dossier éducationnel suivant :

- Guide sur la perfusion à domicile destiné aux professionnels de santé
- Guide destiné au patient/soignant, incluant un journal de perfusion

Le guide de la perfusion à domicile doit contenir les éléments clés suivants :

- Détails sur la préparation et l'administration de Pombiliti, incluant toutes les étapes de préparation, reconstitution, dilution et administration ;
- Conseils sur l'évaluation médicale du patient avant l'administration de la perfusion à domicile ;
- Informations sur les signes et symptômes liés aux RLP et actions recommandées pour la prise en charge des effets indésirables aux médicaments (EIM) lorsque des symptômes apparaissent.

Le guide destiné aux patients/soignants doit contenir les éléments clés suivants :

- Informations sur les signes et symptômes liés aux RLP et mesures recommandées pour la prise en charge des EIM en cas de survenue de symptômes.
- Un journal de perfusion qui peut être utilisé pour enregistrer les perfusions et documenter toute RLP liée au produit, notamment les réactions d'hypersensibilité de type allergique avant, pendant ou après la perfusion.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pombiliti 105 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
cipaglucoSIDase alfa

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 105 mg de cipaglucoSIDase alfa.  
Après reconstitution, la solution contient 15 mg de cipaglucoSIDase alfa par ml.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Citrates de sodium dihydraté (E331)  
Acide citrique monohydraté (E330)  
Mannitol (E421)  
Polysorbate 80 (E433)  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon  
10 flacons  
25 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique

Par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

ATTENTION : n'utiliser Pombiliti qu'avec miglustat 65 mg, gélules.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/22/1714/001 1 flacon  
EU/1/22/1714/002 10 flacons  
EU/1/22/1714/00325 flacons

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure les informations en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT  
INTERMÉDIAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pombiliti 105 mg  
poudre pour solution à diluer  
cipaglucoSIdase alfa

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.  
Par voie IV après reconstitution et dilution

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. Autre**

ATTENTION : n'utiliser Pombiliti qu'avec miglustat 65 mg, gélules.

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### **Pombiliti 105 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion** cipaglucosidase alfa

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.**

- -Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Pombiliti et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pombiliti
3. Comment utiliser Pombiliti
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Pombiliti
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Pombiliti et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que Pombiliti**

Pombiliti est un type de « traitement enzymatique substitutif » (TES) utilisé dans le traitement de la forme tardive de la maladie de Pompe chez l'adulte. Il contient la substance active cipaglucosidase alfa.

##### **Dans quel cas est-il utilisé**

Pombiliti est toujours utilisé avec un autre médicament appelé miglustat 65 mg, gélules. Il est très important que vous lisiez également la notice de miglustat 65 mg, gélules.

Si vous avez d'autres questions sur ce médicament, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

##### **Comment agit Pombiliti**

Chez les patients atteints de la maladie de Pompe, les niveaux de l'enzyme alpha-glucosidase acide (GAA) sont faibles. Cette enzyme aide à contrôler les niveaux de glycogène (un type de glucides) dans l'organisme.

Dans la maladie de Pompe, des taux élevés de glycogène s'accumulent dans les muscles du corps. Cette accumulation empêche certains muscles de fonctionner correctement : il s'agit par exemple de ceux qui vous aident à marcher, des muscles situés sous les poumons qui vous aident à respirer et du muscle cardiaque.

Pombiliti pénètre dans les cellules musculaires qui sont affectées par la maladie de Pompe. Lorsqu'il se trouve dans les cellules, le médicament agit de manière similaire à l'enzyme GAA pour aider à décomposer le glycogène et à contrôler son taux.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pombiliti

### **Vous ne devez jamais recevoir Pombiliti**

- Si vous avez déjà présenté des réactions d'hypersensibilité mettant en jeu le pronostic vital :
  - à la cipaglucoSIDase alfa
  - au miglustat
  - à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si une perfusion précédente a dû être arrêtée et n'a pas pu être reprise en raison de réactions d'hypersensibilité mettant en jeu le pronostic vital que vous avez présentées.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/infirmière avant d'utiliser Pombiliti.

**Informez immédiatement un médecin ou un(e) infirmier/infirmière** si ces situations s'appliquent ou, selon vous, pourraient s'appliquer à vous ou si vous avez déjà présenté de telles réactions avec un autre traitement enzymatique substitutif (TES) :

- des réactions allergiques, notamment une anaphylaxie (une réaction allergique grave) – voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels » ci-dessous pour connaître les symptômes des réactions mettant en jeu le pronostic vital.
- une réaction associée à la perfusion pendant que vous recevez le médicament ou dans les quelques heures qui suivent – voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » ci-dessous pour connaître les symptômes des réactions mettant en jeu le pronostic vital.

Informez votre médecin si vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou pulmonaire. Ces maladies peuvent s'aggraver pendant ou immédiatement après votre perfusion de Pombiliti. Informez immédiatement un médecin ou un(e) infirmier(ère) si vous présentez un essoufflement, de la toux, un rythme cardiaque rapide ou irrégulier, ou tout autre effet de ces maladies.

Informez également votre médecin si vous présentez un gonflement des jambes ou un gonflement généralisé du corps, une éruption cutanée sévère, ou voyez une urine mousseuse lorsque vous urinez. Votre médecin décidera s'il convient d'arrêter votre perfusion de Pombiliti et vous donnera un traitement médical approprié. Votre médecin décidera également si vous pouvez continuer à recevoir Pombiliti.

### **Médicaments avant le traitement**

Votre médecin pourra vous prescrire d'autres médicaments avant de recevoir Pombiliti. Ces médicaments comprennent :

- des antihistaminiques et des corticoïdes pour prévenir ou aider à réduire les réactions liées à la perfusion ;
- des antipyrétiques pour réduire la fièvre.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être administré aux patients âgés de moins de 18 ans. En effet, les effets de Pombiliti en association avec le miglustat ne sont pas connus dans cette tranche d'âge.

### **Autres médicaments et Pombiliti**

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance, notamment les médicaments à base de plantes.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'y a pas d'expérience avec l'utilisation de Pombiliti en association avec le miglustat pendant la grossesse.

- Vous ne devez pas recevoir Pombiliti / ou prendre miglustat 65 mg gélules si vous êtes enceinte. N'oubliez pas d'informer immédiatement votre médecin si vous débutez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez de débiter une grossesse. Il peut y avoir des risques pour l'enfant à naître.
- Pombiliti en association avec le miglustat ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent. Une décision devra être prise soit d'arrêter le traitement, soit d'arrêter l'allaitement.

### **Contraception et fertilité**

Les patientes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives fiables pendant et pendant 4 semaines après l'arrêt des deux médicaments.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous pourriez ressentir des vertiges, une somnolence ou avoir une tension artérielle faible (hypotension) après avoir reçu Pombiliti ou des médicaments avant le traitement. Si cela se produit, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

### **Pombiliti contient du sodium**

Ce médicament contient 10,5 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,52 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

## **3. Comment utiliser Pombiliti**

Pombiliti vous est administré par un médecin ou un(e) infirmier/infirmière. Il est administré par un goutte-à-goutte dans une veine. C'est ce qu'on appelle une perfusion intraveineuse.

Informez votre médecin si vous souhaitez recevoir un traitement à domicile. Votre médecin décidera, après une évaluation, si vous pouvez recevoir une perfusion de Pombiliti à domicile en toute sécurité. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable pendant une perfusion de Pombiliti, le membre du personnel administrant la perfusion à domicile pourra arrêter la perfusion et commencer un traitement médical approprié.

Pombiliti doit être utilisé en association avec le miglustat. Vous pouvez uniquement utiliser le miglustat 65 mg, gélules avec la cipaglucoisidase alfa. N'utilisez **PAS** de gélules de 100 mg de miglustat (produit différent). Suivez les instructions de votre médecin et consultez la notice de miglustat 65 mg, gélules pour connaître la dose recommandée.

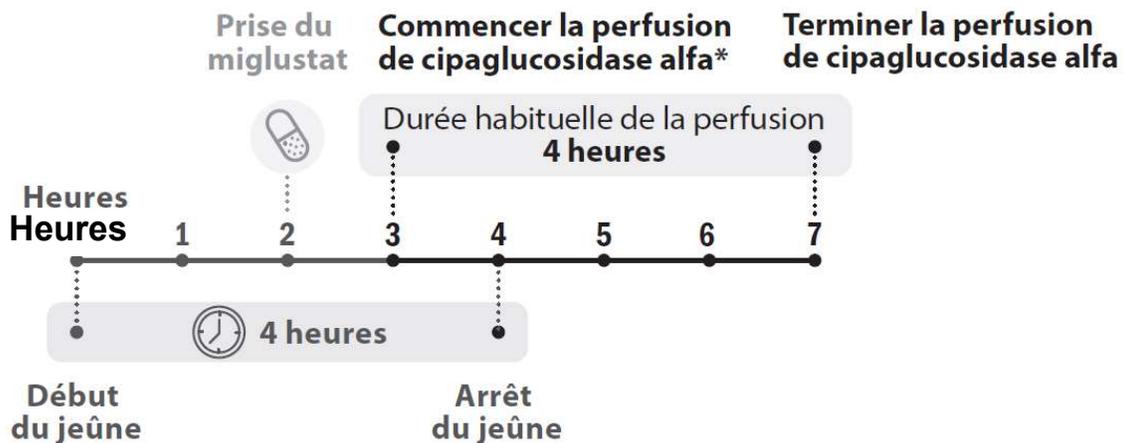
### **Quelle quantité de Pombiliti recevoir**

La quantité de médicament qui vous sera administrée dépend de votre poids corporel. La dose recommandée est de 20 mg pour chaque kg de poids corporel.

### **Quand et pendant combien de temps Pombiliti est-il administré**

- Vous recevrez Pombiliti une fois toutes les deux semaines. Les gélules de 65 mg de miglustat sont prises le même jour que Pombiliti. Reportez-vous à la notice de miglustat 65 mg, gélules pour obtenir des informations sur la façon de prendre le miglustat.
- La perfusion de cipaglucoisidase alfa doit commencer 1 heure après la prise de miglustat 65 mg, gélules.
  - En cas de retard de la perfusion, celle-ci ne doit pas être démarrée plus de 3 heures après la prise de miglustat.
- La perfusion de cipaglucoisidase alfa dure environ 4 heures.

Figure 1. Calendrier de dosage



\* La perfusion de cipaglucosidase alfa doit commencer 1 heure après la prise de gélules de miglustat. En cas de retard de la perfusion, celle-ci doit commencer au plus tard 3 heures après la prise de miglustat.

#### Passage d'un traitement enzymatique substitutif (TES) à un autre

Si vous êtes actuellement traité(e) par un autre TES :

- Votre médecin vous indiquera à quel moment arrêter l'autre TES avant de commencer Pombiliti.
- Avertissez votre médecin lorsque vous avez terminé votre dernière dose.

#### Si vous avez reçu plus de Pombiliti que vous n'auriez dû

Si vous avez des difficultés à respirer, si vous vous sentez gonflé(e) ou ballonné(e), ou si votre cœur s'emballé, il se peut que vous ayez reçu trop de Pombiliti ; parlez-en immédiatement à votre médecin. Un débit excessif de perfusion de Pombiliti peut entraîner des symptômes liés à une trop grande quantité de liquide dans le corps, tels qu'un essoufflement, une fréquence cardiaque rapide ou un gonflement généralisé du corps.

#### Si vous oubliez votre dose de Pombiliti

Si vous avez oublié une perfusion, veuillez contacter votre médecin ou votre infirmier/ère dès que possible pour reprogrammer Pombiliti en association avec le miglustat 24 heures après la dernière prise de miglustat.

#### Si vous arrêtez de recevoir Pombiliti

Parlez à votre médecin si vous souhaitez arrêter le traitement par Pombiliti. Les symptômes de votre maladie peuvent s'aggraver si vous arrêtez le traitement.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Étant donné que Pombiliti est utilisé avec le miglustat, des effets indésirables peuvent être causés par l'un ou l'autre de ces médicaments. Les effets indésirables ont été principalement observés pendant que les patients recevaient la perfusion de Pombiliti (réactions liées à la perfusion) ou peu de temps après. Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous présentez une réaction associée à la perfusion ou une réaction allergique. Certaines de ces réactions peuvent devenir graves et menacer le pronostic vital. Votre médecin pourra vous administrer des médicaments avant votre perfusion pour la prévention de ces réactions.

### Réactions liées à la perfusion

La plupart des réactions liées à la perfusion sont légères ou modérées. Les symptômes des réactions liées à la perfusion peuvent comprendre des difficultés à respirer, des ballonnements, de la fièvre, des frissons, des sensations vertigineuses, une rougeur de la peau, des démangeaisons de la peau et des éruptions cutanées (rashes).

### Réactions allergiques

Les réactions allergiques peuvent inclure des symptômes tels que des éruptions cutanées à tout endroit du corps, un gonflement des yeux, des difficultés respiratoires prolongées, de la toux, un gonflement des lèvres, de la langue ou de la gorge, des démangeaisons cutanées et de l'urticaire.

**Très fréquent** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- Maux de tête

**Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Réaction allergique grave mettant en péril le pronostic vital (réaction anaphylactique)
- Sensation d'étourdissement
- Tremblements
- Sensation de somnolence
- Trouble du goût
- Sensation d'engourdissement, de picotements et de fourmillements (paresthésie)
- Rythme cardiaque rapide
- Rougeur de la peau
- Tension artérielle basse
- Essoufflement
- Toux
- Diarrhée
- Sensation de malaise (nausées)
- Douleurs abdominales
- Gaz
- Ballonnements
- Vomissements
- Urticaire
- Démangeaisons cutanées
- Éruption cutanée
- Transpiration excessive
- Contractions musculaires douloureuses
- Douleurs musculaires
- Faiblesse musculaire
- Douleurs articulaires
- Fatigue
- Fièvre
- Frissons
- Sensation de gêne dans la poitrine
- Gonflement dans la zone du corps où l'aiguille a été insérée
- Douleurs
- Gonflement des mains, des pieds, des chevilles, des jambes
- Augmentation de la tension artérielle

**Peu fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Réactions allergiques
- Manque d'équilibre ou de maintien de l'équilibre
- Sensation de brûlure
- Migraine

- Sensation d'évanouissement
- Pâleur inhabituelle de la peau
- Asthme
- Respiration sifflante
- Gêne dans la bouche et la gorge
- Gonflement de la gorge
- Indigestion
- Douleur ou contractions douloureuses dans l'œsophage
- Douleur ou gêne dans la bouche
- Gonflement de la langue
- Altération de la couleur de la peau
- Gonflement de la peau
- Douleur dans la zone entre la hanche et la côte
- Fatigue musculaire
- Raideur musculaire
- Faiblesse
- Douleurs au niveau de la joue, des gencives, des lèvres, du menton
- Douleur dans la zone du corps où l'aiguille a été insérée
- Sensation de malaise général
- Douleur dans la poitrine
- Gonflement du visage
- Variations de la température corporelle
- Égratignures ou lésions cutanées
- 

#### **Déclaration des effets indésirables**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver Pombiliti**

Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère est responsable de la conservation de ce médicament et de l'élimination correcte de tout flacon ouvert. Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après les lettres « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Flacons non entamés : À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après dilution, une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la conservation de la poche intraveineuse contenant Pombiliti a été démontrée pendant 6 heures à une température comprise entre 20 °C et 25°C et pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Pombiliti

La substance active est la cipaglucosidase alfa. Un flacon contient 105 mg de cipaglucosidase alfa. Après reconstitution, la solution contenue dans le flacon contient 15 mg de cipaglucosidase alfa par ml. La concentration finale recommandée de cipaglucosidase alfa après dilution dans la poche intraveineuse varie de 0,5 mg/ml à 4 mg/ml.

Les autres composants sont :

- Citrate de sodium dihydraté (E331)
- Acide citrique monohydraté (E330)
- Mannitol (E421)
- Polysorbate 80 (E433)

### Comment se présente Pombiliti et contenu de l'emballage extérieur

Pombiliti est une poudre blanche à légèrement jaune. Après reconstitution, elle apparaît comme une solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, exempte de particules étrangères, pratiquement exempte de particules, sous forme de particules blanches à translucides. La solution reconstituée doit être encore diluée dans une poche pour perfusion intraveineuse.

Pombiliti est une poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon.

Boîtes de 1 flacon, 10 flacons ou 25 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

### Fabricant

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.  
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Pays-Bas

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### 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  
Tél.: (+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  
Tél: (+49) 0800 000 2038  
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

**Eesti**

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

**Irlande**

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.  
Tél: (+39) 800 795 572  
E-mail : MedInfo@amicusrx.com

**Magyarország**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Amicus Therapeutics Europe Limited  
Puh/Tél: (+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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est****Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites internet concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

### **Mode d'emploi : reconstitution, dilution et administration**

Pombiliti doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables, puis dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et ensuite administré par perfusion intraveineuse. La reconstitution et la dilution doivent être effectuées conformément aux règles des bonnes pratiques, en particulier pour le respect de l'asepsie.

Dans la mesure où ce médicament est une protéine, la formation de particules peut se produire dans la solution reconstituée et les poches de perfusion finales diluées. Par conséquent, un filtre en ligne à faible liaison protéinique de 0,2 micron doit être utilisé pour l'administration. Il a été démontré que l'utilisation d'un filtre en ligne de 0,2 micron élimine les particules visibles et n'entraîne pas une perte apparente de protéine ou d'activité.

Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction du schéma posologique du patient individuel (mg/kg) et sortir les flacons requis du réfrigérateur afin de leur permettre d'atteindre la température ambiante (environ 30 minutes). Chaque flacon de Pombiliti est à usage unique.

Utilisez une technique aseptique.

#### **Reconstitution**

Reconstituer chaque flacon de 105 mg de Pombiliti avec 7,2 ml d'eau pour préparations injectables à l'aide d'une seringue dont le diamètre d'aiguille ne dépasse pas celui d'une aiguillejauge 18. Ajouter lentement l'eau pour préparations injectables au goutte-à-goutte, le long de la paroi du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée. Incliner et faire doucement tourner chaque flacon. Ne pas retourner, remuer ou secouer le flacon. Le volume d'extraction apparaît comme une solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, exempte de particules étrangères et pratiquement exempte de particules, sous forme de particules blanches à translucides. Effectuer une inspection immédiate des flacons reconstitués pour détecter la présence éventuelle de particules et de décoloration. Ne pas utiliser si des particules étrangères autres que celles décrites ci-dessus sont observées lors de l'inspection immédiate ou si la solution est décolorée. Le pH de la solution reconstituée est d'environ 6,0.

Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons (voir ci-dessous).

#### **Dilution**

Une fois reconstituée comme ci-dessus, la solution présente dans le flacon contient 15 mg de cipaglucosidase alfa par ml. Le volume reconstitué permet le retrait exact de 7,0 ml (équivalent à 105 mg) de chaque flacon. Il faut ensuite diluer de nouveau comme suit : retirer lentement la solution reconstituée de chaque flacon, y compris un volume inférieur à 7 ml si le flacon est partiellement rempli, jusqu'à ce que le volume pour la dose du patient soit obtenu, à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille d'un diamètre inférieur à 18 gauge. La concentration finale recommandée de cipaglucosidase alfa dans les poches de perfusion varie de 0,5 mg/ml à 4 mg/ml. Retirer l'espace d'air à l'intérieur de la poche pour perfusion. Prélever également un volume égal de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), qui sera remplacé par Pombiliti reconstitué. Injecter lentement Pombiliti reconstitué directement dans la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Retourner délicatement ou masser la poche pour perfusion pour mélanger la solution diluée. Ne pas secouer ou agiter excessivement la poche de perfusion.

La solution finale pour perfusion doit être administrée aussi près que possible du moment de sa préparation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **Administration**

La perfusion de Pombiliti doit commencer 1 heure après la prise des gélules de miglustat. En cas de retard de la perfusion, le début de la perfusion ne doit pas dépasser 3 heures après la prise de miglustat.

Le schéma posologique recommandé de Pombiliti est de 20 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les deux semaines par perfusion intraveineuse.

Les perfusions doivent être administrées de manière incrémentielle. Il est recommandé de commencer l'administration de la perfusion à un débit initial de 1 mg/kg/h et de l'augmenter progressivement de 2 mg/kg/h toutes les 30 minutes en l'absence de signes de RLP (réactions liées à la perfusion), jusqu'à atteindre un débit maximal de 7 mg/kg/h.