BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pombiliti 105 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 105 mg cipaglukosidas alfa.

Efter beredning av varje injektionsflaska (se avsnitt 6.6) innehåller den koncentrerade lösningen 15 mg cipaglukosidas alfa* per ml.

*Humant surt α-glukosidas med bis-fosforylerade N-glykaner (bis-M6P) produceras i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 10,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat)

Vit till svagt gulaktigt frystorkat pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pombiliti (cipaglukosidas alfa) är en enzymersättningsterapi för långvarigt bruk som används i kombination med enzymstabilisatorn miglustat för behandling av vuxna med sent debuterande Pompes sjukdom (brist på surt α-glukosidas [GAA]).

4.2 Dosering och administreringssätt

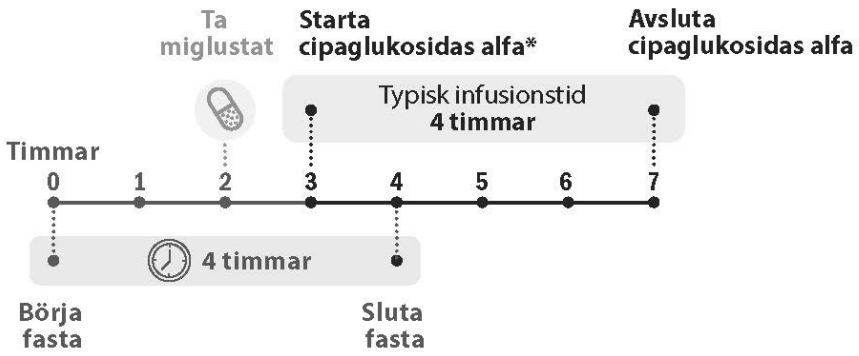
Behandling bör övervakas av läkare med erfarenhet av att behandla patienter med Pompes sjukdom eller andra ärftliga metaboliska eller neuromuskulära sjukdomar.

Cipaglukosidas alfa måste användas i kombination med miglustat 65 mg hårda kapslar. På grund av detta ska produktresumén för miglustat 65 mg hårda kapslar konsulteras innan cipaglukosidas alfa ges, med avseende på antal kapslar (baserat på kroppsvikt), doseringstid och fasta.

Dosering

Rekommenderad dos av cipaglukosidas alfa är 20 mg/kg kroppsvikt varannan vecka. Infusionen av cipaglukosidas alfa ska påbörjas 1 timme efter intag av miglustatkapslarna. Om infusionen skulle bli fördröjd ska den inte påbörjas senare än 3 timmar efter intaget av miglustat.

Figur 1. Tidslinje för dos



* Infusionen med cipaglukosidas alfa ska påbörjas 1 timme efter intag av miglustatkapslarna. Om infusionen skulle bli fördröjd ska den inte påbörjas senare än 3 timmar efter intaget av miglustat.

Patientens svar på behandlingen ska rutinmässigt utvärderas baserat på en omfattande utvärdering av alla kliniska sjukdomsmanifestationer. Vid otillräckligt svar eller intolerabla säkerhetsrisker ska utsättning av cipaglukosidas alfa i kombination med miglustatbehandling övervägas, se avsnitt 4.4. Båda läkemedlen ska antingen fortsätta användas eller sättas ut.

Byte från annan enzymersättningsbehandling (ERT)
Om patienten byter från en annan ERT till behandling med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat, kan patienten starta med cipaglukosidas alfa-miglustatbehandling vid nästa schemalagda doseringstillfälle (d.v.s. cirka 2 veckor efter den sista ERT-administreringen).

Patienter som har bytt från en annan ERT till behandling med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat ska rekommenderas att fortsätta med all premedicinering som använts med den tidigare ERT-behandlingen för att minimera infusionsrelaterade reaktioner. Premedicineringen kan modifieras beroende på tolerabilitet (se avsnitt 4.4).

Missad dos
Om infusionen med cipaglukosidas alfa inte kan påbörjas inom 3 timmar efter oral administrering av miglustat, omboka behandlingen med cipaglukosidas alfa och miglustat till minst 24 timmar efter att miglustat tagits. Om både cipaglukosidas alfa och miglustat har missats ska behandling ske så snart som möjligt.

Särskilda populationer

Äldre
Det finns begränsad erfarenhet av användning av cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat hos patienter i åldern över 65 år. Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njur- och leverfunktion
Säkerhet och effekt för behandling med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat har inte utvärderats hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Vid administrering varannan vecka förväntas inte ökad exponering av miglustat i plasma till följd av måttligt eller svårt nedsatt njur- eller leverfunktion märkbart påverka cipaglukosidas alfa-exponeringen och förväntas inte påverka effekten och säkerheten av cipaglukosidas alfa på ett kliniskt betydelsefullt sätt. Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Säkerheten och effekten för cipaglukosidas alfa hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte utvärderats och ingen specifik dosregim kan rekommenderas för dessa patienter.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för behandling med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat hos barn i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Cipaglukosidas alfa ska administreras som intravenös infusion.

Infusion av dosen på 20 mg/kg ges normalt under 4 timmar om det tolereras. Infusionen ska administreras med stegvis ökande takt. En initial infusionshastighet för cipaglukosidas alfa på 1 mg/kg/timme rekommenderas. Infusionshastigheten kan sedan gradvis ökas med 2 mg/kg/timme ungefär var 30:e minut om inga tecken på infusionsrelaterade reaktioner föreligger, tills en högsta infusionshastighet på 7 mg/kg/timme har uppnåtts. Infusionshastigheten ska anpassas efter erfarenheter från patientens tidigare infusioner. Infusionshastigheten kan sänkas eller infusionen avbrytas tillfälligt i händelse av lindriga till måttliga infusionsrelaterade reaktioner. I händelse av svåra allergiska reaktioner, anafylaxi, allvarliga eller svåra infusionsrelaterade reaktioner, ska administreringen omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Infusion i hemmet
Infusion av cipaglukosidas alfa i hemmet kan övervägas för patienter som tolererar sina infusioner väl och inte har anamnes på måttliga eller svåra infusionsrelaterade reaktioner under några månader. Beslutet att låta en patient gå över till infusioner i hemmet ska fattas efter utvärdering och på rekommendation av den behandlande läkaren. En patients underliggande komorbiditeter och förmåga att följa kraven för infusion i hemmet måste beaktas vid bedömningen av patientens lämplighet för heminfusioner. Följande kriterier ska övervägas:

- Patienten får inte ha något pågående tillstånd som, enligt läkarens åsikt, kan påverka patientens förmåga att tolerera infusionen.
- Patienten anses vara medicinskt stabil. En omfattande utvärdering måste göras innan infusion i hemmet påbörjas.
- Patienten måste under några månader ha fått infusioner med cipaglukosidas alfa under övervakning av läkare med specialistkunskaper i behandling av Pompes sjukdom, antingen på sjukhus eller inom annan lämplig öppenvård. Dokumenterade väl tolererade infusioner är en förutsättning för insättning av heminfusioner.
- Patienten måste vara villig och kapabel att följa procedurerna för infusion i hemmet.
- Infrastruktur, resurser och procedurer för infusion i hemmet, inklusive utbildning, måste vara etablerade och tillgängliga för hälso- och sjukvårdspersonalen. Hälso- och sjukvårdspersonal ska alltid finnas tillgänglig under heminfusionen och under en angiven tid efter infusionen, beroende på patientens tolerans innan heminfusioner påbörjas.

Om patienten får biverkningar under infusionen i hemmet ska infusionsprocessen omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in (se avsnitt 4.4). Efterföljande infusioner kan behöva ske på sjukhus eller i lämplig instans inom öppenvården tills ingen sådan biverkning förekommer. Dos och infusionshastighet får inte ändras utan konsultation med ansvarig läkare.

Den rekonstituerade lösningen före spädning är en klar till opalskimrande, färglös till svagt gul lösning. Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Livshotande överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, när återinsättning inte lyckades (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Kontraindikation för miglustat.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Anafylaxi och infusionsrelaterade reaktioner

Allvarlig anafylaxi och infusionsrelaterade reaktioner har förekommit hos vissa patienter under infusion och efter infusion med cipaglukosidas alfa, se avsnitt 4.8. Premedicinering med peroralt antihistamin, antipyretika och/eller kortikosteroider kan administreras vid tecken och symtom relaterade till infusionsrelaterade reaktioner som förekommit vid tidigare ERT-behandling. Minskning av infusionshastigheten, tillfälligt avbrott av infusionen, symtomatisk behandling med oralt antihistamin eller antipyretika, samt lämpliga återupplivningsåtgärder ska övervägas för att hantera allvarliga infusionsrelaterade reaktioner. Lindriga till måttliga och övergående infusionsrelaterade reaktioner kan hanteras adekvat genom sänkt infusionshastighet eller avbruten infusion. Medicinsk behandling eller utsättning av cipaglukosidas alfa krävs inte alltid.

Om anafylaxi eller svåra allergiska reaktioner inträffar ska infusionen omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. De aktuella medicinska standarderna för akut behandling av anafylaktiska reaktioner ska iakttas och utrustning för hjärt-lungräddning ska finnas lätt tillgänglig. Riskerna och fördelarna med att åter administrera cipaglukosidas alfa efter anafylaxi eller allvarlig allergisk reaktion ska noggrant övervägas och lämpliga återupplivningsåtgärder göras tillgängliga om beslutet är att återigen administrera läkemedlet. Om en patient drabbas av anafylaxi eller allvarliga allergiska reaktioner vid infusion i hemmet, och om patienten fortsätter med behandlingen, måste efterföljande infusioner ske i en klinisk miljö som är utrustad för att hantera sådana medicinska nödsituationer.

Risk för akut kardiorespiratorisk svikt hos känsliga patienter

Patienter med akut underliggande luftvägssjukdom eller nedsatt hjärt- och/eller andningsfunktion kan löpa risk för allvarlig försämring av den nedsatta hjärt- eller andningsfunktionen under infusionerna. Lämpligt medicinskt stöd och övervakningsåtgärder ska finnas lätt tillgängliga under infusion av cipaglukosidas alfa.

Immunkomplexrelaterade reaktioner

Immunkomplexrelaterade reaktioner, såsom svåra hudreaktioner och nefrotiskt syndrom, har rapporterats med andra ERT-behandlingar hos patienter som hade höga IgG-antikroppstitrar. En potentiell klasseffekt kan inte uteslutas. Patienter ska övervakas avseende kliniska tecken och symtom på systemiska immunkomplexrelaterade reaktioner medan de får cipaglukosidas alfa tillsammans med miglustat. Om immunkomplexrelaterade reaktioner inträffar ska avbrytande av administreringen av cipaglukosidas alfa övervägas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Riskerna och fördelarna med förnyad administrering av cipaglukosidas alfa efter en immunkomplexrelaterad reaktion ska omprövas för varje enskild patient.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 10,5 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 0,52 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts avseende användning av cipaglukosidas alfa eller cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat. Eftersom cipaglukosidas alfa är ett rekombinant humant protein är det osannolikt att det kan leda till cytokrom P450- eller P-gP-medierade interaktioner med andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för kvinnor

Tillförlitliga preventivmetoder måste användas av fertila kvinnor under behandling med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat och i 4 veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 5.3). Läkemedlet rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder en tillförlitlig preventivmetod.

Graviditet

Det finns inga kliniska data från användning av cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat i gravida kvinnor.. Djurstudier med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat såväl som med enbart miglustat, har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Behandling med cipaglukosidas alfa kombinerat med miglustat rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om cipaglukosidas alfa och miglustat utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att miglustat och cipaglukosidas alfa utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av cipaglukosidas alfa, enbart eller i kombination med miglustat, på fertiliteten.

Hos hanråttor observerades ingen effekt på spermatogenes efter administrering av cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat eller enbart cipaglukosidas alfa (se avsnitt 5.3).

Hos honråttor noterades en ökning av förlust före implantation med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat, och med enbart miglustat (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cipaglukosidas alfa har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner eftersom yrsel, hypotoni och somnolens har rapporterats som biverkningar. Försiktighet krävs vid framförande av fordon eller användning av verktyg eller maskiner efter behandling med cipaglukosidas alfa.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna som endast kunde tillskrivas cipaglukosidas alfa var yrsel (2,6 %), värmevallningar (2,0 %), somnolens (2,0 %), obehag i bröstet (1,3 %), hosta (1,3 %), svullnad vid infusionsstället (1,3 %) och smärta vid infusionsstället (1,3 %).

Rapporterade allvarliga biverkningar som endast kunde tillskrivas cipaglukosidas alfa var faryngealt ödem (0,7 %), presynkope (0,7 %), pyrexi (0,7 %), frossa (4,0 %), dyspné (0,7 %) och väsande andning (0,7 %).

Tabell över biverkningar

Bedömningen av biverkningar baserades på information om patienter som behandlats med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat från den sammanslagna säkerhetsanalysen av de tre kliniska studierna. Den totala genomsnittliga exponeringstiden var 28,0 månader.

Biverkningar anges i tabell 1 indelade efter MedDRA:s klassificering av organsystem. Motsvarande frekvenskategorier definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100) sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Sammanfattning av biverkningar för patienter behandlade med cipaglukosidas alfa

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning (föredragen term)
Immunsystemet	Vanliga	Anafylaktiska reaktioner[‡1]
	Mindre vanliga	Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel*, tremor, somnolens*, dysgeusi, parestesi
	Mindre vanliga	Balansstörning, brännande känsla*, migrän[4], presynkope*
Hjärtat	Vanliga	Takykardi[6]
Blodkärl	Vanliga	Värmevallningar*, hypotoni
	Mindre vanliga	Blekhet
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné, hosta*
	Mindre vanliga	Astma, orofaryngealt obehag*, farynxödem*, väsande andning*
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, illamående, buksmärta[7], flatulens, utspänd buk, kräkningar
	Mindre vanliga	Dyspepsi*, esofagussmärta*, esofagusspasm, oralt obehag*, oral smärta, svullen tunga*
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Urtikaria[3], utslag[2], klåda, hyperhidros

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning (föredragen term)
	Mindre vanliga	Missfärgning av huden, hudödem*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelspasmer, myalgi, artralgi, muskelsvaghet
	Mindre vanliga	Flanksmärta, muskeltrötthet, muskuloskeletal stelhet
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, pyrexi, frossa, obehag/smärta i bröstkorgen*, svullnad på infusionsstället*, smärta*, perifer svullnad
	Mindre vanliga	Asteni, ansiktssmärta, smärta vid infusionsstället*, sjukdomskänsla*, icke-kardiell bröstsmärta, svullnad i ansikte*
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodtryck[5]
	Mindre vanliga	Fluktuerande kroppstemperatur*, minskat antal lymfocyter
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Hudabrasion*

* Rapporterat endast för cipaglukosidas alfa.
‡ Se nedan ”Infusionsrelaterade reaktioner”.
[1] Anafylaxi, anafylaktisk reaktion och anafylaktoid reaktion ingår i begreppet anafylaktiska reaktioner.
[2] Utslag, erytematösa utslag och makulära utslag ingår i begreppet utslag.
[3] Urtikaria, urtikariautslag och mekanisk urtikaria ingår i begreppet urtikaria.
[4] Migrän och migrän med aura ingår i begreppet migrän.
[5] Hypertoni och förhöjt blodtryck ingår i begreppet förhöjt blodtryck.
[6] Takykardi och sinustakykardi ingår i begreppet takykardi.
[7] Buksmärta, övre buksmärta och nedre buksmärta ingår i begreppet buksmärta.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner
Följande infusionsrelaterade reaktioner rapporterades i fas 3-studien under infusionen av cipaglukosidas alfa eller inom 2 timmar efter avslutad infusion: utspänd buk, frossa, pyrexi, yrsel, dysgeusi, dyspné, klåda, utslag och värmevallningar.

I fas 3-studien fick 0,7 % av patienterna en allvarlig biverkning med anafylaxi (kännetecknad av generaliserad pruritus, dyspné och hypotoni) när de fick cipaglukosidas alfa och miglustat. Av patienterna som fick cipaglukosidas alfa och miglustat avbröt 1,3 % behandlingen på grund av infusionsrelaterade reaktioner (anafylaxi och frossa). De flesta infusionsrelaterade reaktioner var lindriga eller måttliga i svårighetsgrad och övergående till sin natur.

Immunogenicitet
I fas 3-studien ökade andelen ERT-naiva patienter behandlade med cipaglukosidas alfa med positivitet för specifika antikroppar mot rhGAA och detekterbara titrar, från 0 % vid baslinjen till 87,5 % vid det sista studiebesöket. Andelen ERT-behandlade patienter med positivitet för specifika antikroppar mot rhGAA och detekterbara titrar förblev stabil för patienter som behandlades med cipaglukosidas alfa (83,1 %vid baslinjen till 74,1 % vid det sista studiebesöket).

Majoriteten av ERT-behandlade och ERT-naiva patienter behandlade med cipaglukosidas alfa var positiva för neutraliserande antikroppar (Nabs) efter behandling. Incidensen av Nabs med enzymaktivitetshämning var likartad hos patienter som behandlades med cipaglukosidas alfa eller alglukosidas alfa.

Patienter som fick en infusionsrelaterad reaktion efter behandling testades för IgE (immunglobulin E) mot rhGAA efter den infusionsrelaterad reaktionen. Det fanns inget tydligt samband mellan förekomst

av infusionsrelaterade reaktioner och förekomst av IgE mot rhGAA eller totalt antal rhGAA-antikroppar.

Totalt sett fanns det inget uppenbart samband mellan immunogenicitet och säkerhet, farmakokinetik eller farmakodynamiska effekter. Patienterna ska dock övervakas med avseende på tecken och symtom på systemiska immunkomplexrelaterade reaktioner, se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Inga doser av cipaglukosidas alfa över 20 mg/kg kroppsvikt har studerats och inga erfarenheter med oavsiktlig överdosering har observerats som kan ligga till grund för hantering av överdosering. För hantering av biverkningar, se avsnitt 4.4 och 4.8.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer, ATC-kod: A16AB23

Verkningsmekanism

Pompes sjukdom orsakas av brist på surt alfa-glukosidas (GAA) som bryter ned glykogen till glukos i lysosomen. Cipaglukosidas alfa är avsett att ersätta det obefintliga eller försämrade endogena enzymet.

Cipaglukosidas alfa stabiliseras genom miglustat som minimerar förlusten av enzymaktivitet i blodet under infusionen av detta hydrolytiska glykogenspecifika enzym berikat med bis-M6P N-glykaner för katjonoberoende bindning till mannos-6-fosfatreceptorn (CI-MPR) med hög affinitet. Efter bindning internaliseras det i lysosomen där det genomgår proteolytisk klyvning och N-glykantrimning som båda krävs för att producera den mest mogna och aktiva formen av surt α-glukosidas (GAA). Cipaglukosidas alfa utövar därefter enzymatisk aktivitet genom klyvning av glykogen och reducering av intramuskulärt glykogen samt förbättring av vävnadsskador.

Klinisk effekt och säkerhet

En 52 veckor lång, randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad, internationell, multicenter-, klinisk fas 3-studie utfördes på vuxna patienter (≥ 18 år) som diagnostiserats med Pompes sjukdom. Deltagarna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få 20 mg/kg cipaglukosidas alfa i kombination med 195 mg eller 260 mg miglustat baserat på patientens vikt, eller 20 mg/kg alglukosidas alfa i kombination med placebo varannan vecka i 52 veckor. Effektpopulationen omfattade totalt 122 deltagare av vilka 95 tidigare hade fått ERT-behandling med alglukosidas alfa (ERT-erfarna) och 27 aldrig hade fått ERT-behandling (ERT-naiva).

Demografi, 6 minuters gångsträcka (6MWD) vid baslinjen och procent förväntad forcerad vitalkapacitet (FVC) i sittande var generellt lika i de två behandlingsgrupperna, se tabell 2. Mer än två tredjedelar (67 %) av de ERT-erfarna patienterna hade fått ERT-behandling i mer än 5 år innan de gick med i fas 3-studien (medelvärde 7,4 år).

Tabell 2: Deltagarnas demografi och baslinjeegenskaper

Baslinjeegenskaper	**Cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat n = 85**	**Alglukosidas alfa i kombination med placebo n = 37**
Ålder vid informerat samtycke (år), medelvärde (SD)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Manligt kön, (n %)	36 (42,4)	19 (51,4)
Vikt (kg), medelvärde (SD)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
ERT-erfarna, n, (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Ålder vid första ERT-dosen (år), medelvärde (SD)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), medelvärde (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Sittande % FVC, medel (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: 6 minuters gångsträcka; ERT: enzymersättningsbehandling; FVC: procent förväntad forcerad vitalkapacitet i sittande; SD: standardavvikelse

Viktiga resultatmått för effekt inkluderade bedömning av 6MWD (primärt resultatmått) och procentuell förväntad FVC i sittande ställning. Viktiga farmakodynamiska resultatmått inkluderade kreatinkinas (CK) i serum och glukostetrasackarider (Hex-4) i urin.

Motorisk funktion

6 minuters gångsträcka (6MWD) vid 52 veckor

Alla deltagare (ERT-erfarna och ERT-naiva) som behandlades med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat hade en genomsnittlig förbättring av gångsträckan från baslinjen på 20,0 meter jämfört med dem som behandlades med alglukosidas alfa-placebo som hade ett genomsnitt på 8,3 meter, vilket tyder på en behandlingseffekt för cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat på 11,7 meter (95 % KI [-1,0; 24,4]; p = 0,07) (tabell 3).

De ERT-erfarna deltagarna som behandlades med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat (n = 65) hade en genomsnittlig förbättring av gångsträckan från baslinjen på 15,8 meter jämfört med ett genomsnitt på 0,9 meter för alglukosidas alfa i kombination med placebo (n = 30), vilket tyder på en behandlingseffekt för cipaglukosidas alfa/miglustat på 14,9 meter (95 % KI [1,2; 28,6]).

De ERT-naiva deltagarna som behandlades med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat (n = 20) hade en genomsnittlig förbättring av gångsträckan från baslinjen på 28,5 meter jämfört med 52,7 meter för alglukosidas alfa i kombination med placebo (n = 7º), vilket tyder på en behandlingseffekt för cipaglukosidas alfa/miglustat på -24,2 meter (95 % KI [-60,0; 11,7]).

Tabell 3: Sammanfattning av 6MWD hos alla deltagare vid 52 veckor

6MWD (meter)	Cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat	Alglukosidas alfa i kombination med placebo
Baslinje n Medelvärde (SD) Median	 n = 85 357,9 (111,8) 359,5	 n = 37 351,0 (121,3) 365,5
Förändring från baslinjen vid vecka 52 n Medelvärde (SD) (95 % KI)	 n = 85 20,0 (3,5) (13,1, 26,9)	 n = 37 8,3 (5,3) (-2,2, 18,8)
Förändring till vecka 52 Skillnad i medelvärden (SE) (95 % KI) 2-sidigt p-värde	11,7 (6,4) (-1.0, 24,4) p = 0,07*	

KI: konfidensintervall; SD: standardavvikelse; SE: standardfel
Rapporterade data baserade på blandad modell för analys av upprepade mätningar (MMRM) med faktisk tidpunkt för bedömningar (ITT-OBS-population) med uteslutning av avvikande värde i ITT-populationen.
* Primärt resultatmått uppnådde inte överlägsenhet.

Lungfunktion

Procent förväntad FVC i sittande vid 52 veckor
Alla deltagare (ERT-erfarna och ERT-naiva) som behandlades med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat uppvisade en genomsnittlig förändring av FVC från baslinjen på -1,4 % jämfört med -3,7 % för patienter som behandlades med alglukosidas alfa-placebo, vilket tyder på en behandlingseffekt för cipaglukosidas alfa-miglustat på 2,3 % (95 % KI [0,2; 4,4]) (tabell 4).

De ERT-erfarna deltagarna som behandlades med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat (n = 65) uppvisade en genomsnittlig förändring av FVC från baslinjen på -0,2 % jämfört med -3,8 % för patienter som behandlades med alglukosidas alfa i kombination med placebo (n = 30), vilket tyder på en behandlingseffekt för cipaglukosidas alfa-miglustat på 3,6 % (95 % KI [1,3; 5,9]).

De ERT-naiva deltagarna som behandlades med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat (n = 20) uppvisade en genomsnittlig förändring av FVC från baslinjen på -5,2 % jämfört med -2,4 % för patienter som behandlades med alglukosidas alfa-placebo (n = 7), vilket tyder på liknande grad av minskning med en skillnad på -2,8 % 95 % KI (-7,8; 2,3).

Tabell 4: Sammanfattning av procent förväntad FVC i sittande hos alla deltagare vid 52 veckor

Procent förväntad FVC i sittande	Cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat	Alglukosidas alfa i kombination med placebo
Baslinje n Medelvärde (SD) Median	 n = 85 70,7 (19,6) 70,0	 n = 37 69,7 (21,5) 71,0
Förändring i förhållande till baslinjen vid vecka 52 n Medelvärde (SD) (95 % KI)	 n = 85 -1,4 (0,6) (-2,5, -0,3)	 n = 37 -3,7 (0,9) (-5,4, -2,0)

Förändring till vecka 52 Skillnad i medelvärden (SE) (95 % KI)	 2,3 (1,1) (0,2, 4,4)

KI: konfidensintervall; SD: standardavvikelse; SE: standardfel
Rapporterade data baserade på blandad modell för analys av upprepade mätningar (MMRM) med faktisk tidpunkt för bedömningar (ITT-OBS-population) med uteslutning av avvikande värde i ITT-populationen.

Sekundära resultatmått
De observerade effekterna för de sekundära resultatmåtten stödde slutsatserna som drogs av 6MWD och % förväntad FVC i sittande ställning.

Deltagare som behandlades med cipaglukosidas alfa 20 mg/kg i kombination med enzymstabilisatorn miglustat varannan vecka uppvisade en genomsnittlig minskning på -22,4 % i CK jämfört med en genomsnittlig ökning på +15,6 % hos deltagare behandlade med alglukosidas alfa och placebo samt en genomsnittlig minskning på -31,5 % för Hex-4 jämfört med en genomsnittlig ökning på +11,0 % för patienter som behandlades med alglukosidas alfa och placebo efter 52 veckor.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för cipaglukosidas alfa för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av glykogeninlagringssjukdom typ II (Pompes sjukdom) (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Cipaglukosidas alfa utvärderades med och utan miglustat hos 11 ERT-erfarna öppenvårdspatienter med sent debuterad Pompes sjukdom (LOPD), varvid maximala koncentrationer nåddes ungefär vid slutet av den 4 timmar långa intravenösa infusionen och minskade bifasiskt till 24 timmar från infusionsstarten.

Tabell 5: Farmakokinetisk sammanfattning vid klinisk dos

PK-parameter	**Cipaglukosidas alfa 20 mg/kg i kombination med miglustat 260 mg**	**Cipaglukosidas alfa 20 mg/kg**
C_{max} (mikrogram/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
$AUC_{0-\infty}$ (mikrogram*tim/ml)	1 812 (20,8)	1 410 (15,9)

$AUC_{0-\infty}$ = area under kurvan från tidpunkt 0 till oändlighet; C_{max} = maximal observerad plasmakoncentration

Distribution

Cipaglukosidas alfa förväntas inte binda till plasmaproteiner. Den genomsnittliga distributionsvolymen för cipaglukosidas alfa varierade från 2,0 l till 4,7 l. Halveringstiden för distributionen ökade med 48 % efter användning av både cipaglukosidas alfa och miglustat. På motsvarande sätt minskade plasmaclearance med 27 %.

Efter administrering av en engångsdos miglustat 260 mg i kombination med cipaglukosidas alfa 20 mg/kg hos fastande vuxna med Pompes sjukdom i en fas 1/2-studie, ökade partiellt $AUC_{tmax-24h}$ (tid för maximal koncentration vid infusionens slut till 24 timmar efter infusionens början) för totalt surt α-glukosidas (GAA)-protein med 44 % jämfört med för enbart cipaglukosidas alfa 20 mg/kg.

Cipaglukosidas alfa passerar inte blod-hjärnbarriären.

Eliminering

Cipaglukosidas alfa elimineras huvudsakligen i levern genom proteolytisk hydrolys. Den genomsnittliga terminala halveringstiden för eliminering av cipaglukosidas alfa varierade från 1,6 till 2,6 timmar.

Särskilda populationer

Kön, äldre och ras/etnicitet
Baserat på en poolad populationsfarmakokinetisk analys hade kön, ålder (18 till 74 år) och ras/etnicitet ingen kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat. Av det totala antalet patienter som behandlades med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustat i kliniska studier för LOPD var 17 patienter (11 %) 65 till 74 år och ingen var 75 år eller äldre.

Nedsatt leverfunktion
Farmakokinetiken för cipaglukosidas alfa i kombination med miglustatbehandling har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion
Inga studier med cipaglukosidas alfa i kombination med miglustatbehandling har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Dispositionen av cipaglukosidas alfa förväntas inte påverkas av nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid engångsdoser och upprepade doser, för cipaglukosidas alfa visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktion och utveckling
I en råttfertilitetsstudie så sågs inga effekter på spermatogenesen från cipaglukosidas alfa enskilt eller i kombination med miglustat. I råtthonor observerades ökade preimplantationsförluster både med enbart cipaglukosidas alfa och i kombination med miglustat och ansågs vara miglustat-relaterade. För kombinationsbehandlingen var marginalerna vid den maximala, rekommenderade, humana dosen (MRHD) av cipaglukosidas alfa och miglustat 27-faldig respektive 4-faldig, baserat på AUC-exponering i plasma.
En teratologistudie i råtta fann inga negativa effekter hos varken de dräktiga honorna eller avkomman. I kanin, så sågs negativa effekter hos modern såsom minskat födointag och sämre viktökning efter

cipaglukosidas alfa enskilt eller i kombination med miglustat. Kombinationen med miglustat, men inte enskild cipaglukosidas alfa exponering, genererade även ökade kardiovaskulära missbildningar (truncus arteriosus communis, ventrikelseptumdefekt och dilaterad aortabåge) i kaninfoster vid en dos som motsvarar 16-faldig för cipaglucosidase alfa respektive 3-faldig marginal för miglustat relativt till singel-dos MRHD alternativt 112-faldigt respektive 21-faldigt marginal relativt till en kumulativ doserings MRHD. Det är dock inte möjligt att utesluta att de biverkningar på embryofoster som observerats hos kaninerna, skulle kunna ha inträffat efter enbart en exponering för kombinationen. En NOAEL-nivå (ingen observerad biverkningsnivå) kunde inte fastställas för kombinationsgruppen, eftersom endast en kombinationsdos testads.

I en segment III-studie av pre- och postnatal utveckling hos råtta, observerades inga negativa effekter på modern eller på avkommans postnatal utveckling som direkt kan tillskrivas cipaglukosidas alfa eller miglustat. En utvärdering av mjölk hos råttor i gruppen som fick kombinationsbehandling påvisade utsöndring av miglustat och cipaglukosidas alfa. Två och en halv timme efter dosen var kvoten mellan cipaglukosidas alfa i råttmjölk och plasma 0,038.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad behållare

3 år

Rekonstituerat läkemedel

Efter beredning har kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk stabilitet visats i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör det rekonstituerade läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används för spädning omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före spädning, som normalt inte ska överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Utspädd produkt

Efter rekonstitution och spädning har kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk stabilitet visats mellan 0,5 mg/ml och 4 mg/ml i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C följt av 6 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C), för användning vid infusion.

Användning av aseptiska tekniker

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden efter öppnandet, vilka normalt inte ska överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, följt av 6 timmar vid rumstemperatur (upp till 25 °C), för användning vid infusion.

Den rekonstituerade injektionsflaskan eller den utspädda cipaglukosidas alfa-lösningen i infusionspåsen får inte frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

105 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, i injektionsflaska om 20 ml av neutralt genomskinligt borosilikatglas av typ I förseglad med 20 mm gummipropp av klorbutyl och med en aluminiumförslutning med mörkgrå plastknapp.

Förpackningar innehållande 1, 10 och 25 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förberedelse före infusion

Använd aseptisk teknik.

Varje injektionsflaska med Pombiliti är endast avsedd för engångsbruk.

Beräkning av dosen
Bestäm antalet injektionsflaskor med Pombiliti som ska rekonstitueras baserat på patientens kroppsvikt.
1. Patientens kroppsvikt (kg) x dos (mg/kg) = Patientdos (mg)
2. Patientens dos (i mg) delat med 105 (mg per injektionsflaska) = Antal injektionsflaskor att bereda
   - Om antalet injektionsflaskor inkluderar decimaler, avrunda uppåt till nästa heltal.

Exempel: Patienten väger 65 kg och dosen är 20 mg/kg
- Patientdos (mg): 65 kg x 20 mg/kg = 1 300 mg total dos
- Antal injektionsflaskor att bereda: 1 300 delat med 105 mg per injektionsflaska = 12,38 injektionsflaskor och **avrunda uppåt** till 13 injektionsflaskor.
- Dra upp 7,0 ml från var och en av de första 12 injektionsflaskorna; 0,38 injektionsflaska x 7,0 ml = 2,66 ml avrundat till 2,7 ml från den 13:e injektionsflaskan.

Produkter som behövs för rekonstitution och spädning
- Pombiliti 105 mg injektionsflaskor
- Sterilt vatten för injektionsvätskor, med rumstemperatur 20 °C till 25 °C
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning med rumstemperatur 20 °C till 25 °C
  Anmärkning: Välj påsstorlek baserat på patientens kroppsvikt.
- En nål med en **diameter på 18 gauge eller mindre**

Åtgärder före rekonstitution

- Injektionsflaskor med Pombiliti ska tas ut ur kylskåpet (2 °C till 8 °C) och få uppnå rumstemperatur (d.v.s. cirka 30 minuter vid 20 °C till 25 °C).
- Använd inte läkemedlet om det frystorkade pulvret är missfärgat, om förslutningen är skadad eller om knappen på förseglingen är borttagen.

Rekonstitution av det frystorkade pulvret

1. Varje injektionsflaska rekonstitueras genom långsam tillsats av 7,2 ml sterilt vatten för injektionsvätskor, droppvis längs med insidan av injektionsflaskan och inte direkt på det frystorkade pulvret. Det sterila vattnet för injektionsvätskor får inte landa hårt på det frystorkade pulvret. Undvik skumbildning.
2. Luta och rulla varje injektionsflaska försiktigt för att lösa upp pulvret. Flaskorna får inte vändas,, snurrar eller skakas. Rekonstitution av det frystorkade pulvret tar vanligtvis 2 minuter.
3. Inspektera de rekonstituerade injektionsflaskorna med avseende på partiklar och missfärgning. Den färdigberedda lösningen är klar till opalskimrande, färglös till svagt gul, fri från främmande partiklar och praktiskt taget fri från partiklar i form av vita till genomskinliga partiklar. Om främmande partiklar observeras vid direkt inspektion eller om lösningen är missfärgad ska den inte användas.
4. Upprepa stegen ovan för det antal injektionsflaskor som behövs för spädning.

Spädning och beredning av infusionspåsen

1. Välj en intravenös (i.v.) påse med tillräcklig volym för en slutlig målkoncentration på 0,5 mg/ml till 4 mg/ml för den utspädda cipaglukosidas alfa-lösningen för i.v. infusion.
2. Avlägsna luften inne i infusionspåsen. Avlägsna en lika stor volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning som ska ersättas med den totala volymen (ml) rekonstituerad cipaglukosidas alfa.
3. Den rekonstituerade volymen möjliggör exakt uppdragning av 7,0 ml (motsvarande 105 mg) från varje injektionsflaska. Använd en spruta med en nåldiameter på högst 18 gauge och dra långsamt upp den rekonstituerade lösningen från injektionsflaskorna, men mindre än 7,0 ml för den sista injektionsflaskan, tills patientens dos har erhållits. Undvik skumbildning i sprutan. Kassera all återstående rekonstituerad lösning i den sista injektionsflaskan.
4. Injicera långsamt den rekonstituerade cipaglukosidas alfa-lösningen direkt i påsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Tillsätt inte direkt i luftvolymen som kan finnas kvar i infusionspåsen.
5. Vänd påsen försiktigt eller kläm på den för att blanda den utspädda lösningen. Skaka eller ruska inte på infusionspåsen. Använd inte rörpostsystem för att transportera infusionspåsen.
6. Upprepa stegen på återstående infusionspåse/påsar för att uppnå den totala volymen (ml) av rekonstituerad cipaglukosidas alfa, som krävs för patientens dos.

Infusionslösningen ska administreras vid rumstemperatur så snart som möjligt efter spädning, se avsnitt 4.2.

Förberedelse för administrering
Om det inte är möjligt att starta infusionen efter spädning är den utspädda lösningen stabil i upp till 24 timmar i kylskåp vid 2 °C-8 °C. Förvaring vid rumstemperatur rekommenderas inte, se förvaringsanvisningar för hållbarhet efter spädning. Får ej frysas eller skakas.

Påsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning som innehåller utspätt cipaglukosidas alfa administreras med hjälp av en infusionspump.

Inspektera infusionspåsen avseende skumbildning före infusion och om skumbildning finns, låt den lösas upp. Undvik skakning och hantera infusionspåsen försiktigt för att förhindra skumbildning.

Ett set för intravenös administrering ska användas med ett 0,2-mikrometers lågproteinbindande inline-filter. Om i.v.-slangen täpps till under infusion ska filtret bytas ut.

Andra läkemedel ska inte infunderas i samma i.v.-slang som den utspädda cipaglukosidas alfa-lösningen.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 mars 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung
WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road, Mashan, Binhu District, WuXi, 214092, Kina

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats
Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Nederländerna

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.
En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Utbildningsmaterial för infusion i hemmet

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehållet i och formatet på utbildningsmaterialet för användning av Pombiliti vid infusion i hemmet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och alla andra aspekter av programmet.

Utbildningsmaterialet för användning av Pombiliti vid infusion i hemmet syftar till att ge vägledning om hur man hanterar risken för infusionsrelaterade reaktioner, inklusive överkänslighetsreaktioner av allergisk typ som inträffar i hemmet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsland där Pombiliti marknadsförs all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare som förväntas förskriva, lämna ut eller använda Pombiliti har tillgång till/är försedda med följande utbildningsmaterial:
- Infusion i hemmet – vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal
- Vägledning för patienter/vårdare, inklusive en infusionsdagbok.

Vägledningen för infusion i hemmet ska innehålla följande viktiga information:
- Utförlig information om beredning och administrering av Pombiliti, inklusive alla steg i förberedelse, beredning, spädning och administrering.
- Vägledning om den medicinska utvärderingen av patienten före administrering av infusionen i hemmet.
- Information om tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner samt rekommenderade åtgärder för hantering av läkemedelsbiverkningar när symtom uppstår.

Vägledningen för patienter/vårdare ska innehålla följande viktiga information:
- Information om tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner samt rekommenderade åtgärder för hantering av läkemedelsbiverkningar när symtom uppstår.
- En infusionsdagbok som kan användas för att registrera infusionerna och dokumentera eventuella infusionsrelaterade reaktioner på läkemedlet, inklusive överkänslighetsreaktioner av allergisk typ före, under eller efter infusionen.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pombiliti 105 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
cipaglukosidas alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 105 mg cipaglukosidas alfa.
Efter beredning innehåller lösningen 15 mg cipaglukosidas alfa per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:
Natriumcitratdihydrat (E331)
Citronsyramonohydrat (E330)
Mannitol (E421)
Polysorbat 80 (E433)
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
10 injektionsflaskor
25 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Intravenös användning efter beredning och spädning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

OBSERVERA: Pombiliti ska endast användas tillsammans med miglustat 65 mg hårda kapslar.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1714/001 1 injektionsflaska
EU/1/22/1714/002 10 injektionsflaskor
EU/1/22/1714/003 25 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pombiliti 105 mg
pulver till koncentrat
cipaglukosidas alfa

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.
I.v. användning efter beredning och spädning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

OBSERVERA: Pombiliti ska endast användas tillsammans med miglustat 65 mg hårda kapslar.

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Pombiliti 105 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
cipaglukosidas alfa

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande
1. Vad Pombiliti är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Pombiliti
3. Hur du får Pombiliti
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pombiliti ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Pombiliti är och vad det används för

Vad Pombiliti är
Pombiliti är en typ av ”enzymersättningsbehandling” som används i behandlingen av sent debuterad Pompes sjukdom hos vuxna. Det innehåller den aktiva substansen ”cipaglukosidas alfa”.

Vad det används för
Pombiliti används alltid tillsammans med ett annat läkemedel som heter miglustat och tas som 65 mg hårda kapslar. Det är mycket viktigt att du även läser bipacksedeln för miglustat 65 mg hårda kapslar.

Om du har några frågor om dina läkemedel, fråga läkare eller apotekspersonal.

Hur Pombiliti fungerar
Personer med Pompes sjukdom har låga nivåer av enzymet surt alfa-glukosidas (GAA). Detta enzym hjälper till att kontrollera mängden glykogen (en typ av kolhydrater) i kroppen.

Vid Pompes sjukdom ansamlas stora mänger glykogen i kroppens muskler. Detta hindrar musklerna, till exempel musklerna som hjälper dig att gå, musklerna under lungorna som hjälper dig att andas och hjärtmuskeln, från att fungera ordentligt.

Pombiliti tränger in i de muskelceller som påverkas av Pompes sjukdom. Inne i cellerna fungerar läkemedlet som surt alfa-glukosidas och hjälper till att bryta ner glykogen och hålla mängden glykogen under kontroll.

2. Vad du behöver veta innan du får Pombiliti

Du ska inte få Pombiliti
- om du någon gång har fått livshotande överkänslighetsreaktioner mot:
  - cipaglukosidas alfa
  - miglustat
  - något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- om en tidigare infusion behövde avbrytas och inte kunde återupptas på grund av livshotande överkänslighetsreaktioner.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Pombiliti.

Tala omedelbart med din läkare eller sjuksköterska om detta gäller dig, om du tror att det kan gälla dig eller om du någon gång har fått några sådana reaktioner med en annan enzymersättnings-behandling:
- allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion), se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar” nedan för symtom på livshotande reaktioner
- infusionsrelaterad reaktion medan du får läkemedlet eller inom några timmar efteråt, se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar” nedan för symtom på livshotande reaktioner.

Informera din läkare om du har eller har haft en hjärt- eller lungsjukdom. Dessa tillstånd kan förvärras under eller omedelbart efter din infusion av Pombiliti. Tala omedelbart om för en läkare eller sjuksköterska om du upplever andnöd, hosta, snabba eller oregelbundna hjärtslag eller andra effekter av dessa tillstånd.

Tala om för din läkare om du har svullnad i benen eller utbredd svullnad i kroppen, kraftiga hudutslag eller skummande urin när du kissar. Din läkare kommer att avgöra om infusionen med Pombiliti ska avbrytas och läkaren kommer att ge dig lämplig medicinsk behandling. Din läkare kommer också att avgöra om du kan fortsätta att få Pombiliti.

Läkemedel före behandling
Din läkare kan ge dig andra läkemedel innan du får Pombiliti. Dessa läkemedel är
- antihistaminer och kortikosteroider för att förhindra eller minska infusionsrelaterade reaktioner
- febernedsättande medel.

Barn och ungdomar
Detta läkemedel ska inte ges till patienter som är under 18 år. Detta beror på att effekterna av Pombiliti när det tas tillsammans med miglustat inte är kända för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Pombiliti
Tala om för läkare eller sjuksköterska om du använder, nyligen har använt eller kommer att använda andra läkemedel. Detta omfattar även receptfria läkemedel och (traditionella) växtbaserade läkemedel.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det finns ingen erfarenhet av användning av Pombiliti i kombination med miglustat under graviditet.
- Du ska inte få Pombiliti och/eller ta miglustat 65 mg hårda kapslar om du är gravid. Se till att du omedelbart talar om för din läkare om du blir gravid, tror att du kan vara gravid eller om du planerar att bli gravid. Det kan finnas risker för det ofödda barnet.
- Pombiliti i kombination med miglustat ska inte användas till kvinnor som ammar. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen.

Preventivmedel och fertilitet
Fertila kvinnliga patienter måste använda tillförlitliga preventivmedel under behandlingen och i 4 veckor efter att de har slutat ta båda läkemedlen.

Körförmåga och användning av maskiner
Du kan känna dig yr, sömnig eller få lågt blodtryck efter att du har fått Pombiliti eller förbehandlats med andra läkemedel. Om detta händer ska du inte köra bil eller använda några verktyg eller maskiner.

Pombiliti innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller 10,5 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 0,52 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du får Pombiliti

Pombiliti ges av läkare eller sjuksköterska. Det ges genom ett dropp i en ven. Detta kallas för en intravenös infusion.

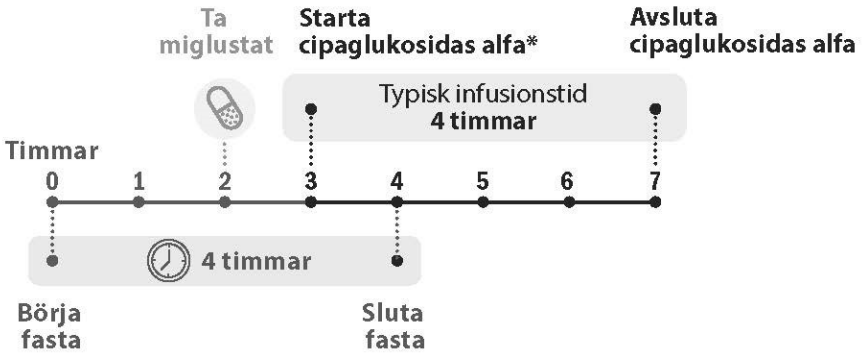
Tala med din läkare om du skulle vilja få behandlingen hemma. Din läkare kommer efter utvärdering att avgöra om det är säkert för dig att få infusioner av Pombiliti i hemmet. Om du får biverkningar under en Pombiliti-infusion kan personalen som ger dig infusionen i hemmet stoppa infusionen och påbörja lämplig medicinsk behandling.

Pombiliti ska användas tillsammans med miglustat. Du får endast använda miglustat 65 mg kapslar tillsammans med cipaglukosidas alfa. Använd **INTE** miglustat 100 mg kapslar (annat läkemedel). Följ läkarens anvisningar och läs bipacksedeln för miglustat 65 mg hårda kapslar för rekommenderad dos.

Hur mycket Pombiliti som ges
Mängden läkemedel som du får är baserad på din vikt. Rekommenderad dos är 20 mg för varje kilo kroppsvikt.

När och hur länge ges Pombiliti
- Du kommer att behandlas med Pombiliti en gång varannan vecka. Miglustat 65 mg kapslar tas samma dag som du får Pombiliti. Se bipacksedeln för miglustat 65 mg hårda kapslar för information om hur du tar miglustat.
- Infusionen med cipaglukosidas alfa ska starta 1 timme efter att du har tagit miglustat 65 mg hårda kapslar.
  - Om det skulle ske en fördröjning får det inte gå mer än 3 timmar efter att du tog miglustat innan Pombiliti-infusionen startar.
- Infusionen av cipaglukosidas alfa varar cirka 4 timmar.

Figur 1. Tidslinje för dos



* Infusionen med cipaglukosidas alfa ska påbörjas 1 timme efter intag av miglustat kapslar. Om det skulle ske en fördröjning får det inte gå mer än 3 timmar efter att du tog miglustat innan Pombiliti-infusionen startar.

Byte från en annan enzymersättningsbehandling
Om du för närvarande behandlas med en annan enzymersättningsbehandling gäller följande:
- Din läkare kommer att tala om för dig när du ska sluta med den andra enzymersättningsbehandlingen innan du börjar med Pombiliti.
- Tala om för din läkare när du tog din sista dos.

Om du har fått för stor mängd av Pombiliti
Om du har svårt att andas, känner dig svullen eller uppsvälld, eller om ditt hjärta rusar, kan du ha fått för mycket Pombiliti. Tala omedelbart om det för din läkare. För snabb infusion av Pombiliti kan leda till symtom på grund av vätskeöverskott i kroppen, t.ex. andfåddhet, snabb puls eller utbredd svullnad av kroppen.

Om du har missat en dos Pombiliti
Om du har missat en infusion ska du kontakta läkare eller sjuksköterska så snart som möjligt för att få en ny tid för när du ska få Pombiliti i kombination med miglustat minst 24 timmar efter att du senast tog miglustat.

Om du slutar att få Pombiliti
Tala med din läkare om du vill avbryta behandlingen med Pombiliti. Symtomen på din sjukdom kan förvärras om du slutar med behandlingen.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Pombiliti används tillsammans med miglustat och biverkningar kan förekomma med båda dessa läkemedel. Biverkningar sågs huvudsakligen medan patienterna fick en infusion med Pombiliti (infusionsrelaterade reaktioner) eller kort därefter. Du måste omedelbart tala om för din läkare om du får en infusionsrelaterad reaktion eller en allergisk reaktion. Vissa av dessa reaktioner kan bli allvarliga och livshotande. Din läkare kan ge dig läkemedel före infusionen för att förhindra dessa reaktioner.

Infusionsrelaterade reaktioner
De flesta infusionsrelaterade reaktioner är lindriga eller måttliga. Symtom på infusionsrelaterade reaktioner kan vara andningssvårigheter, uppsvälldhet, feber, frossa, yrsel, hudrodnad, kliande hud och utslag.

Allergiska reaktioner
Allergiska reaktioner kan ge symtom som utslag på olika ställen på kroppen, svullna ögon, långvariga andningssvårigheter, hosta, svullnad av läppar, tunga eller svalg, kliande hud och nässelutslag.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- Huvudvärk

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- Allvarliga, livshotande allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner)
- Yrsel
- Darrningar, skakningar (tremor)
- Sömnighet
- Smakstörningar
- Känslor såsom domningar, krypningar och stickningar (parestesi)
- Hög puls
- Hudrodnad
- Lågt blodtryck

- Andnöd
- Hosta
- Diarré
- Illamående (nausea)
- Magsmärta
- Gaser i magen
- Uppsvälldhet
- Kräkningar
- Nässelutslag
- Klåda
- Utslag
- Kraftiga svettningar
- Smärtsamma muskelsammandragningar
- Muskelsmärta
- Muskelsvaghet
- Ledvärk
- Trötthet
- Feber
- Frossa
- Obehagskänsla i bröstet
- Svullnad i det kroppsområde där nålen fördes in
- Smärta
- Svullnad i händer, fötter, anklar, ben
- Ökat blodtryck

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- Allergiska reaktioner
- Problem med att hålla eller upprätthålla balansen
- Brännande känsla
- Migrän
- Svimningskänsla
- Ovanlig blekhet i huden
- Astma
- Väsande andning
- Obehag i mun och svalg
- Svullnad i svalget
- Matsmältningsbesvär
- Smärta eller smärtsamma sammandragningar i matstrupen
- Smärta eller obehag i munnen
- Svullen tunga
- Hudmissfärgning
- Hudsvullnader
- Smärta i området mellan höft och revben
- Muskeltrötthet
- Muskelstelhet
- Svaghet
- Smärta i kinder, tandkött, läppar, haka
- Smärta i det kroppsområde där nålen fördes in
- Allmän sjukdomskänsla
- Bröstsmärtor
- Svullnader i ansiktet
- Förändrad kroppstemperatur
- Rivmärken eller skador på huden

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Pombiliti ska förvaras

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska ansvarar för förvaringen av detta läkemedel och för att öppnade injektionsflaskor kasseras på rätt sätt. Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnade injektionsflaskor: Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter spädning rekommenderas omedelbar användning. Förvaring av infusionspåsen med Pombiliti har dock påvisats i 6 timmar vid 20 °C-25 °C och 24 timmar vid 2 °C-8 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
Den aktiva substansen är cipaglukosidas alfa. En injektionsflaska innehåller 105 mg cipaglukosidas alfa. Efter rekonstitution (upplösning) innehåller lösningen i injektionsflaskan 15 mg cipaglukosidas alfa per ml. Den rekommenderade slutkoncentrationen av cipaglukosidas alfa utspädd i den intravenösa påsen är mellan 0,5 mg/ml och 4 mg/ml.

Övriga innehållsämnen är
- Natriumcitratdihydrat (E331)
- Citronsyramonohydrat (E330)
- Mannitol (E421)
- Polysorbat 80 (E433)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pombiliti är ett vitt till svagt gulaktigt pulver. Efter rekonstitution är det en klar till opalskimrande, färglös till svagt gul lösning, fri från främmande partiklar och praktiskt taget fri från partiklar i form av vita till genomskinliga partiklar. Den rekonstituerade lösningen måste spädas ytterligare i en intravenös infusionspåse.

Pombiliti är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning i en injektionsflaska.

Förpackningar om 1 injektionsflaska, 10 injektionsflaskor eller 25 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+32) 0800 89172
MedInfo@amicusrx.com

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

Česká republika
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+420) 800 142 207
MedInfo@amicusrx.com

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

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

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

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

España
Amicus Therapeutics S.L.U.
Tel: (+34) 900 941 616

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

Luxembourg/Luxemburg
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tél/Tel: (+352) 800 27003
MedInfo@amicusrx.com

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

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

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

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

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

Polska
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel.: (+48) 0080 012 15475

MedInfo@amicusrx.com

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

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

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

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

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

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

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

MedInfo@amicusrx.com

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

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

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

Slovenská republika
Amicus Therapeutics Europe Limited
Tel: (+421) 0800 002 437
MedInfo@amicusrx.com

Suomi/Finland
Amicus Therapeutics Europe Limited
Puh/Tel: (+358) 0800 917 780
MedInfo@amicusrx.com

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Amicus Therapeutics, UK Limited
Tel: (+44) 08 0823 46864
MedInfo@amicusrx.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning – rekonstitution, spädning och administrering

Pombiliti måste beredas med vatten för injektionsvätskor, sedan spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning och sedan administreras genom intravenös infusion. Rekonstitution och spädning ska göras enligt god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptik.

Eftersom detta läkemedel är ett protein kan det bildas partiklar i den rekonstituerade lösningen och i de slutligt utspädda infusionspåsarna. Därför bör ett lågproteinbindande inline-filter på 0,2 mikrometer användas för administrering. Det har visats att användning av ett in-line-filter på 0,2 mikrometer avlägsnar synliga partiklar utan att leda till någon uppenbar förlust av protein eller aktivitet.

Bestäm antalet injektionsflaskor som ska beredas baserat på den enskilda patientens dosregim (mg/kg) och ta ut de injektionsflaskor som behövs ur kylskåpet för att låta dem uppnå rumstemperatur (cirka 30 minuter). Varje injektionsflaska med Pombiliti är endast avsedd för engångsbruk.

Använd aseptisk teknik.

Rekonstitution

Varje injektionsflaska med 105 mg Pombiliti rekonstitueras med 7,2 ml vatten för injektionsvätskor med hjälp av en spruta med en nåldiameter på högst 18 gauge. Tillsätt vattnet för injektionsvätskor genom att långsamt låta det droppa längs insidan av injektionsflaskan och inte direkt ner på det frystorkade pulvret. Luta och rulla varje injektionsflaska försiktigt. Flaskorna får inte vändas, snurras eller skakas. Den färdigberedda lösningen är klar till opalskimrande, färglös till svagt gul lösning, fri från främmande partiklar och praktiskt taget fri från partiklar i form av vita till genomskinliga partiklar. Inspektera omedelbart de beredda injektionsflaskorna med avseende på partiklar och missfärgning. Använd inte om andra främmande partiklar än de som beskrivs ovan observeras vid omedelbar inspektion eller om den beredda lösningen är missfärgad. Den rekonstituerade lösningen har ett pH-värde på cirka 6,0.

Efter rekonstitution rekommenderas omedelbar spädning av injektionsflaskorna (se nedan).

Spädning

Efter rekonstitution enligt ovan innehåller den färdigberedda lösningen i injektionsflaskan 15 mg cipaglukosidas alfa per ml. Den rekonstituerade volymen möjliggör exakt uppdragning av 7,0 ml (motsvarande 105 mg) från varje injektionsflaska. Detta ska sedan spädas ytterligare enligt följande: Dra långsamt upp den rekonstituerade lösningen från varje injektionsflaska, men mindre än 7,0 ml för den sista injektionsflaskan, tills volymen för patientens dos erhållits. Använd en spruta med en nåldiameter på högst 18 gauge. Den rekommenderade slutliga koncentrationen av cipaglukosidas alfa i infusionspåsarna är mellan 0,5 mg/ml och 4 mg/ml. Avlägsna luften inne i infusionspåsen. Avlägsna även en lika stor mängd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, som kommer att ersättas med rekonstituerat Pombiliti. Injicera långsamt rekonstituerat Pombiliti direkt i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Vänd infusionspåsen försiktigt eller kläm på den för att blanda den utspädda lösningen. Skaka eller ruska inte på infusionspåsen.

Den slutliga infusionslösningen ska administreras så snart som möjligt efter spädning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Administrering

Infusionen med Pombiliti ska starta 1 timme efter att miglustatkapslarna tagits. Om infusionen skulle bli fördröjd ska den inte påbörjas senare än 3 timmar efter intaget av miglustat.

Rekommenderad dos Pombiliti är 20 mg/kg kroppsvikt administrerat en gång varannan vecka som intravenös infusion.

Infusioner ska administreras i stegvist ökande takt. Det rekommenderas att infusionen inleds med en initial hastighet på 1 mg/kg/timme och gradvis ökas med 2 mg/kg/timme var 30:e minut om inga tecken på infusionsrelaterade reaktioner föreligger, tills en högsta hastighet på 7 mg/kg/timme har uppnåtts.