

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pombiliti 105 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 105 mg Cipagluco­sidase alfa.

Nach der Rekonstitution der Durchstechflasche (siehe Abschnitt 6.6) enthält die konzentrierte Lösung 15 mg Cipagluco­sidase alfa* pro ml.

*Humane saure α -Glucosidase mit bis-phosphorylierten N-Glykanen (bis-M6P) wird in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 10,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver für ein Konzentrat)

Weißes bis leicht gelbliches lyophilisiertes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pombiliti (Cipagluco­sidase alfa) ist eine langfristige Enzymersatztherapie zur Anwendung in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat zur Behandlung von Erwachsenen mit Morbus Pompe (Mangel an saurer α -Glucosidase [GAA]) der späten Verlaufsform (late-onset Pompe disease, LOPD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit Morbus Pompe oder anderen erblichen Stoffwechselerkrankungen oder neuromuskulären Erkrankungen verfügt.

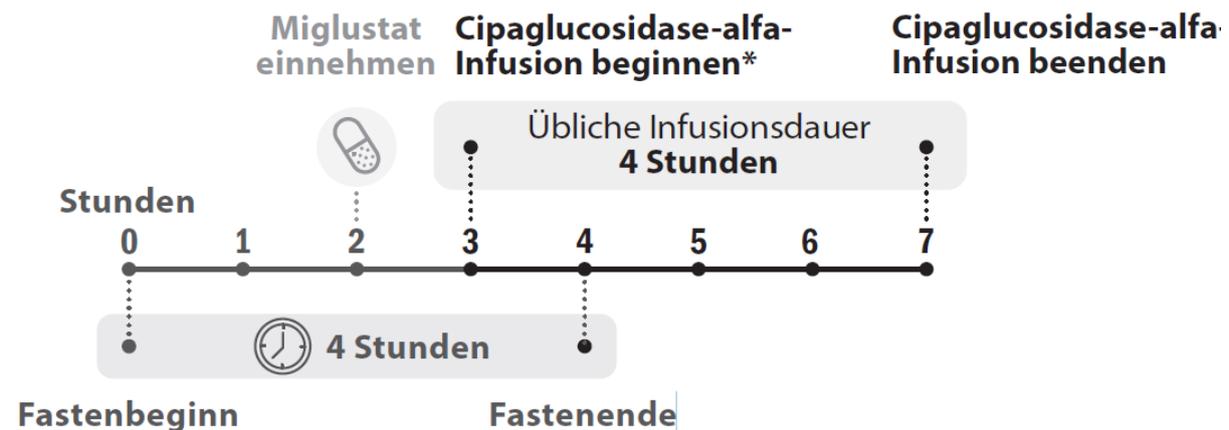
Cipagluco­sidase alfa muss in Kombination mit Miglustat 65 mg Hartkapseln angewendet werden. Aus diesem Grund sind vor der Gabe von Cipagluco­sidase alfa der Zusammenfassung der Merkmale des

Arzneimittels für Miglustat 65 mg Hartkapseln die Anzahl der Kapseln (auf Basis des Körpergewichts), die Einnahmezeit und Anforderungen bezüglich Nüchternzustand zu entnehmen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Cipaglucosidase alfa beträgt 20 mg/kg Körpergewicht jede zweite Woche. Die Pombiliti-Infusion beginnt 1 Stunde nach der Einnahme der Miglustat-Kapseln. Kommt es bei der Infusion zu einer Verzögerung, darf der Beginn der Infusion nicht mehr als 3 Stunden nach der Einnahme von Miglustat liegen.

Abbildung 1. Verabreichungszeitplan



* Die Cipaglucosidase alfa-Infusion beginnt 1 Stunde nach der Einnahme der Miglustat-Kapseln. Kommt es bei der Infusion zu einer Verzögerung, darf der Beginn der Infusion nicht mehr als 3 Stunden nach der Einnahme von Miglustat liegen.

Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sollte regelmäßig basierend auf einer umfassenden Beurteilung aller klinischen Manifestationen der Erkrankung untersucht werden. Bei unzureichendem Ansprechen oder nicht tolerierbaren Sicherheitsrisiken ist ein Abbruch der Behandlung mit Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat zu erwägen, siehe Abschnitt 4.4. Es sind beide Arzneimittel entweder weiter zu verabreichen oder abzusetzen.

Umstellung von Patienten von einer anderen Enzymersatztherapie (ERT)

Wenn der Patient von einer anderen ERT auf eine Behandlung mit Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat umgestellt wird, kann die Cipaglucosidase-alfa-Miglustat-Therapie zum nächsten geplanten Dosierungszeitpunkt (d. h. etwa 2 Wochen nach der letzten ERT-Verabreichung) begonnen werden.

Patienten, die von einer anderen ERT auf eine Behandlung mit Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat umgestellt worden sind, sind anzuweisen, alle Prämedikationen, die bei der vorherigen ERT-Therapie angewendet wurden, weiterhin einzunehmen, um infusionsassoziierte Reaktionen (IARs) zu minimieren. Je nach Verträglichkeit kann die Prämedikation angepasst werden, siehe Abschnitt 4.4.

Versäumte Dosis

Wenn die Cipaglucosidase-alfa-Infusion nicht innerhalb von 3 Stunden nach der oralen Einnahme von Miglustat begonnen werden kann, ist die Behandlung mit Cipaglucosidase alfa und Miglustat um mindestens 24 Stunden nach der Einnahme von Miglustat zu verschieben. Wenn sowohl Cipaglucosidase alfa als auch Miglustat versäumt wurden, sollte die Behandlung so bald wie möglich erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat bei Patienten über 65 Jahren. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitt 5.2.

Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion nicht untersucht. Bei einer Verabreichung alle zwei Wochen ist nicht zu erwarten, dass eine erhöhte Plasma-Miglustat-Exposition infolge einer mittelschweren oder schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörung die Cipagluco­sidase-alfa-Exposition nennenswert beeinflusst, oder die Wirksamkeit und Sicherheit von Cipagluco­sidase alfa in klinisch bedeutsamer Weise beeinträchtigt. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cipagluco­sidase alfa bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung wurden nicht beurteilt; hier kann kein spezielles Dosierungsschema empfohlen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Cipagluco­sidase alfa wird mittels intravenöser Infusion verabreicht.

Die Infusion der Dosis von 20 mg/kg erfolgt üblicherweise über einen Zeitraum von 4 Stunden, wenn vertragen. Die Infusion sollte schrittweise verabreicht werden. Es wird eine anfängliche Cipagluco­sidase-alfa-Infusionsrate von 1 mg/kg/Std. empfohlen. Die Infusionsrate kann schrittweise um 2 mg/kg/Std. etwa alle 30 Minuten erhöht werden, wenn keine Anzeichen von IARs vorliegen, bis eine maximale Infusionsrate von 7 mg/kg/Std. erreicht ist. Die Infusionsrate sollte sich nach den vorherigen Erfahrungen des Patienten während der Infusion richten. Die Infusionsrate kann verlangsamt werden oder die Infusion kann vorübergehend gestoppt werden, wenn leichte bis mittelschwere IARs auftreten. Bei schweren allergischen Reaktionen, Anaphylaxie, schwerwiegenden oder schweren IARs ist die Verabreichung sofort abzubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten, siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Heiminfusion

Eine Heiminfusion von Cipagluco­sidase alfa kann für Patienten in Betracht gezogen werden, die ihre Infusionen gut vertragen und bei denen seit einigen Monaten keine mittelschweren oder schweren IARs aufgetreten sind. Die Entscheidung darüber, ob ein Patient Infusionen zu Hause erhält, sollte nach Beurteilung und Empfehlung durch den behandelnden Arzt getroffen werden. Die zugrundeliegenden Begleiterkrankungen eines Patienten und seine Fähigkeit, die Anforderungen für die Heiminfusion zu erfüllen, sind bei der Entscheidung zu berücksichtigen, ob der Patient für eine Heiminfusion infrage kommt. Die folgenden Kriterien sind zu berücksichtigen:

- Der Patient darf keine gleichzeitige Erkrankung haben, die nach Ansicht des Arztes die Verträglichkeit der Infusion beeinträchtigen könnte.
- Der Patient gilt als medizinisch stabil. Vor Beginn der Heiminfusion muss eine umfassende Beurteilung durchgeführt werden.
- Der Patient muss einige Monate lang Cipagluco­sidase-alfa-Infusionen unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Pompe-Patienten erhalten haben, etwa in einem Krankenhaus oder in einer anderen geeigneten ambulanten Einrichtung. Der Nachweis von regelmäßig gut vertragenen Infusionen ist eine Voraussetzung für den Umstieg auf Heiminfusion.
- Der Patient muss bereit und in der Lage sein, die Verfahren für die Heiminfusion einzuhalten.

- Infrastruktur, Ressourcen und Verfahren, einschließlich Schulung für die Heiminfusion müssen vorhanden sein und der medizinischen Fachkraft zur Verfügung stehen. Die medizinische Fachkraft muss während der Heiminfusion und, abhängig von der Toleranz des Patienten vor Beginn der Heiminfusion, für eine bestimmte Zeit nach der Infusion stets verfügbar sein..

Wenn der Patient während der Heiminfusion Nebenwirkungen verzeichnet, sollte der Infusionsvorgang sofort abgebrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4). Nachfolgende Infusionen müssen möglicherweise in einem Krankenhaus oder in einer geeigneten ambulanten Einrichtung stattfinden, bis keine derartigen Nebenwirkungen mehr auftreten. Dosis und Infusionsrate dürfen ohne Rücksprache mit dem verantwortlichen Arzt nicht verändert werden.

Das rekonstituierte Arzneimittel vor der Verdünnung ist eine klare bis opaleszente, farblose bis leicht gelbe Lösung. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, wenn eine Reexposition nicht erfolgreich war, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.
- Gegenanzeige für Miglustat.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Anaphylaxie und infusionsassoziierte Reaktionen

Schwerwiegende Anaphylaxie und IARs traten bei einigen Patienten während der Infusion und nach der Infusion von Cipaglucoisidase alfa auf, siehe Abschnitt 4.8. Eine Prämedikation mit oralen Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroiden kann zur Linderung von Anzeichen und Symptomen im Zusammenhang mit IARs verabreicht werden, die bei einer früheren ERT-Behandlung aufgetreten sind. Für den Umgang mit schweren IARs sind eine Verringerung der Infusionsrate, eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion, eine symptomatische Behandlung mit oralen Antihistaminika oder Antipyretika sowie entsprechende Wiederbelebensmaßnahmen in Betracht zu ziehen. Leichte bis mittelschwere und vorübergehende IARs können durch Verringerung der Infusionsrate oder Unterbrechung der Infusion angemessen behandelt werden; eine medizinische Behandlung oder ein Absetzen von Cipaglucoisidase alfa ist eventuell nicht erforderlich.

Wenn Anaphylaxie oder schwere allergische Reaktionen auftreten, muss die Infusion sofort abgebrochen und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die geltenden medizinischen Standards für die Notfallbehandlung anaphylaktischer Reaktionen sind zu beachten, Ausrüstung für eine kardiopulmonale Reanimation muss bereitstehen. Risiken und Nutzen einer erneuten Verabreichung von Cipaglucoisidase alfa nach einer Anaphylaxie oder schweren allergischen Reaktion müssen sorgfältig abgewogen werden, und es müssen geeignete Wiederbelebensmaßnahmen verfügbar sein, wenn die Entscheidung für eine erneute Verabreichung des Arzneimittels getroffen wird. Tritt bei einem Patienten bei Heimfusion eine Anaphylaxie oder eine schwere allergische Reaktion auf, müssen die nächsten Infusionen in einer klinischen Umgebung erfolgen, die für solche medizinischen Notfälle ausgerüstet ist.

Risiko für akute kardiorespiratorische Insuffizienz bei gefährdeten Patienten

Bei Patienten mit einer akuten respiratorischen Erkrankung oder einer eingeschränkten Herz- und/oder Atemfunktion besteht die Gefahr einer schwerwiegenden Exazerbation ihrer kardialen oder respiratorischen Beeinträchtigung während der Infusionen. Während der Cipagluco­sidase-alfa-Infusion müssen jederzeit geeignete medizinische Unterstützungs- und Überwachungsmaßnahmen verfügbar sein.

Immunkomplex-vermittelte Reaktionen

Bei anderen ERTs wurden bei Patienten mit hohen IgG-Antikörpertitern Immunkomplex-vermittelte Reaktionen berichtet, einschließlich schwerer Hautreaktionen und nephrotischem Syndrom. Ein möglicher Klasseneffekt kann nicht ausgeschlossen werden. Die Patienten sind während der Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat auf klinische Anzeichen und Symptome systemischer Immunkomplex-vermittelter Reaktionen zu überwachen. Wenn Immunkomplex-vermittelte Reaktionen auftreten, sind ein Abbruch der Verabreichung von Cipagluco­sidase alfa in Betracht zu ziehen und eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten. Risiken und Nutzen einer erneuten Verabreichung von Cipagluco­sidase alfa müssen nach einer Immunkomplex-vermittelten Reaktion für jeden einzelnen Patienten erneut abgewogen werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 10,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,52 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Cipagluco­sidase alfa oder von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat durchgeführt. Da es sich bei Cipagluco­sidase alfa um ein rekombinantes humanes Protein handelt, sind Cytochrom-P450- oder P-gP-vermittelte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat und für 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, siehe Abschnitt 5.3. Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, wird die Anwendung des Arzneimittels nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten aus der Anwendung von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat bei Schwangeren vor. Cipagluco­sidase alfa allein hat keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Tierexperimentelle Studien mit Miglustat allein sowie mit Cipagluco­sidase alfa und Miglustat haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, siehe Abschnitt 5.3. Die Anwendung von Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cipagluco­sidase alfa und Miglustat in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass

Cipagluco­si­dase alfa in die Milch aus­ge­schieden wird, siehe Ab­schnitt 5.3. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht aus­ge­schlossen werden. Es muss eine Ent­schieden­darüber getroffen werden, ob das Stillen ab­zubre­chen ist oder ob auf die Be­handlung mit Cipagluco­si­dase alfa in Kombination mit Miglustat ver­zichtet werden soll bzw. die Be­handlung ab­zubre­chen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten bezüglich der Auswirkungen von Cipagluco­si­dase alfa auf die Fertilität vor.

Präklinische Daten zeigten keine signifikanten schädlichen Befunde im Zusammenhang mit Cipagluco­si­dase alfa, siehe Ab­schnitt 5.3.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cipagluco­si­dase alfa hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da Schwindelgefühl, Hypotonie und Somnolenz als Nebenwirkungen gemeldet wurden. Nach der Verabreichung von Cipagluco­si­dase alfa ist beim Führen von Fahrzeugen oder bei der Verwendung von Werkzeugen oder Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, die nur auf Cipagluco­si­dase alfa zurückzuführen waren, waren Schüttelfrost (4,0 %), Schwindelgefühl (2,6 %), Hautrötung mit Hitzegefühl (2,0 %), Somnolenz (2,0 %), Brustkorbbeschwerden (1,3 %), Husten (1,3 %), Schwellung an der Infusionsstelle (1,3 %) und Schmerzen (1,3 %).

Gemeldete schwerwiegende Nebenwirkungen, die nur auf Cipagluco­si­dase alfa zurückzuführen waren, waren Urtikaria (2,0 %), Anaphylaxie (1,3 %), Fieber (0,7 %), Präsynkope (0,7 %), Dyspnoe (0,7 %), pharyngeales Ödem (0,7 %), Giemen (0,7 %) und Hypotonie (0,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung von Nebenwirkungen geht auf Teilnehmer der gepoolten Sicherheitsanalyse der 3 klinischen Studien zurück, die Cipagluco­si­dase alfa in Kombination mit Miglustat erhielten. Die gesamte mittlere Expositionsdauer betrug 17,2 Monate.

Nebenwirkungen aus den klinischen Studien sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse gemäß MedDRA aufgelistet. Die entsprechenden Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Cipaglucosidase-
alfa-behandelten Patienten**

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung (bevorzugte Bezeichnung)
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Anaphylaktische Reaktion ^{†1}
	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl*, Tremor, Somnolenz*, Dysgeusie
	Gelegentlich	Gleichgewichtsstörung, Brennen*, Migräne ⁴ , Parästhesie*, Präsynkope*
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie ⁶
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hautrötung mit Hitzegefühl*
	Gelegentlich	Hypotonie, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe, Husten*
	Gelegentlich	Asthma, oropharyngeale Beschwerden*, pharyngeales Ödem*, Giemen*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerz ⁷ , Flatulenz, Bauch aufgetrieben, Erbrechen
	Gelegentlich	Dyspepsie*, ösophageale Schmerzen*, Ösophagusspasmus, orale Beschwerden*, orale Schmerzen, geschwollene Zunge*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Urtikaria ³ , Ausschlag ² , Pruritus, Hyperhidrosis
	Gelegentlich	Hautverfärbung, Hautödem*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Muskelkrämpfe, Myalgie, muskuläre Schwäche
	Gelegentlich	Arthralgie, Flankenschmerz, Muskelermüdung, muskuloskelettale Steifigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung, Fieber, Schüttelfrost, Brustkorbbeschwerden*, Schwellung an der Infusionsstelle*, Schmerz*
	Gelegentlich	Asthenie, Gesichtsschmerzen, Schmerzen an der Infusionsstelle*, Unwohlsein*, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, periphere Schwellung
Untersuchungen	Häufig	Blutdruck erhöht ⁵
	Gelegentlich	Fluktuation der Körpertemperatur*, Lymphozytenzahl erniedrigt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Hautabschürfung*

* Nur für Cipaglucosidase alfa berichtet

† Siehe „infusionsassoziierte Reaktionen“ unten.

¹ Anaphylaxie, anaphylaktische Reaktion und anaphylaktoide Reaktion sind unter Anaphylaxie zusammengefasst.

² Ausschlag, erythematöser Hautausschlag und makulöser Hautausschlag werden unter Ausschlag zusammengefasst.

³ Urtikaria, Nesselausschlag und mechanische Urtikaria werden unter Urtikaria zusammengefasst.

⁴ Migräne und Migräne mit Aura werden unter Migräne zusammengefasst.

⁵ Hypertonie und Blutdruck erhöht werden unter Blutdruck erhöht zusammengefasst.

⁶ Tachykardie und Sinustachykardie werden unter Tachykardie zusammengefasst.

⁷ Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch und Schmerzen im Unterbauch werden unter Abdominalschmerz zusammengefasst.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsassoziierte Reaktionen (IARs)

Die folgenden IARs wurden in der Phase-III-Studie während der Cipaglucosidase-alfa-Infusion oder innerhalb von 2 Stunden nach Abschluss dieser Infusion gemeldet: Bauch aufgetrieben, Schüttelfrost, Fieber, Schwindelgefühl, Dysgeusie, Dyspnoe, Pruritus, Ausschlag und Hautrötung mit Hitzegefühl.

Bei 0,7 % der Patienten trat in der Phase-III-Studie bei Erhalt von Cipaglucosidase alfa und Miglustat die schwerwiegende Nebenwirkung Anaphylaxie auf (geprägt von generalisiertem Pruritus, Dyspnoe und Hypotonie). 1,3 % der mit Cipaglucosidase alfa und Miglustat behandelten Patienten brachen die Behandlung aufgrund von IARs (Anaphylaxie und Schüttelfrost) ab. Die meisten IARs waren leicht oder mittelschwer und vorübergehender Natur.

Immunogenität

In der Phase-III-Studie stieg der Prozentsatz der mit Cipaglucosidase alfa behandelten ERT-naiven Teilnehmer mit positivem spezifischen Anti-rhGAA-Antikörpernachweis und messbaren Titern von 0 % zu Studienbeginn auf 87,5 % beim letzten Studienbesuch; der Prozentsatz der ERT-vorbehandelten Teilnehmer mit positivem spezifischen Anti-rhGAA-Antikörpernachweis und messbaren Titern blieb bei den mit Cipaglucosidase alfa behandelten Teilnehmern stabil (83,1 % zu Studienbeginn und 74,1 % beim letzten Studienbesuch).

Die Mehrzahl der mit Cipaglucosidase alfa behandelten ERT-vorbehandelten und ERT-naiven Teilnehmer wies nach der Behandlung neutralisierende Antikörper (nAk) auf. Die Inzidenz der die Enzymaktivität hemmenden nAk war bei den mit Cipaglucosidase alfa oder mit Alglucosidase alfa behandelten Teilnehmern vergleichbar.

Teilnehmer, bei denen nach der Behandlung eine IAR auftrat, wurden nach dem Auftreten der IAR auf Anti-rhGAA-IgE (Immunglobulin E) getestet; es gab beim Auftreten von IARs keinen eindeutigen Trend hinsichtlich der Inzidenz von Anti-rhGAA-IgE oder hinsichtlich Anti-rhGAA-Antikörpern insgesamt.

Alles in allem gab es keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen Immunogenität und Sicherheit, Pharmakokinetik oder pharmakodynamischen Wirkungen. Patienten sollten jedoch auf Anzeichen und Symptome von systemischen Immunkomplex-vermittelten Reaktionen überwacht werden, siehe Abschnitt 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Cipaglucosidase-alfa-Dosen von mehr als 20 mg/kg Körpergewicht untersucht, und es liegen keine Erfahrungen mit einer versehentlichen Überdosierung vor, die für die Behandlung von Überdosierungen herangezogen werden können. Zur Behandlung von Nebenwirkungen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme. ATC Code: A16AB23

Wirkmechanismus

Morbus Pompe wird durch einen Mangel an saurer alpha-Glucosidase (GAA) verursacht, die Glykogen im Lysosom zu Glukose abbaut. Cipaglucosidase alfa soll das fehlende oder beeinträchtigte körpereigene Enzym ersetzen.

Cipaglucosidase alfa wird durch Miglustat stabilisiert, wodurch der Verlust an Enzymaktivität im Blut während der Infusion dieses hydrolytischen glykogenspezifischen Enzyms minimiert wird, das mit bis-M6P-N-Glykanen für eine hochaffine kationunabhängige Mannose-6-Phosphat-Rezeptorbindung (CI-MPR) angereichert ist. Nach der Bindung wird es in das Lysosom internalisiert, wo es einer proteolytischen Spaltung und einem N-Glykan-Trimming unterzogen wird, die beide erforderlich sind, um die reifste und aktivste Form des GAA-Enzyms zu erbringen. Cipaglucosidase alfa übt dann enzymatische Aktivität bei der Spaltung von Glykogen aus, reduziert intramuskuläres Glykogen und vermindert Gewebeschäden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine 52-wöchige randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, internationale, multizentrische klinische Studie der Phase III wurde mit Erwachsenen (≥ 18 Jahre) durchgeführt, bei denen Morbus Pompe diagnostiziert worden war. Die Patienten wurden 2:1 randomisiert und erhielten entweder 20 mg/kg Cipaglucosidase alfa in Kombination mit 195 mg beziehungsweise 260 mg Miglustat auf Basis des Körpergewichts des Teilnehmers oder 20 mg/kg Alglucosidase alfa in Kombination mit Placebo alle zwei Wochen für 52 Wochen. Die Wirksamkeitspopulation umfasste insgesamt 122 Teilnehmer, von denen 95 zuvor eine ERT mit Alglucosidase alfa erhalten hatten (ERT-vorbehandelt) und 27 noch keine ERT erhalten hatten (ERT-naiv).

Demografische Daten, 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) bei Baseline und Prozent der vorhergesagten forcierten Vitalkapazität (FVC) im Sitzen waren in den beiden Behandlungsarmen im Allgemeinen vergleichbar (siehe Tabelle 2). Mehr als zwei Drittel (67 %) der ERT-vorbehandelten Teilnehmer hatten vor Beginn der Phase-III-Studie mehr als 5 Jahre lang eine ERT-Behandlung erhalten (Mittelwert 7,4 Jahre).

Tabelle 2: Demografische und Baseline-Merkmale der Teilnehmer

Baseline-Merkmale	Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat n = 85	Alglucosidase alfa in Kombination mit Placebo n = 37
Alter bei Einwilligungserklärung (Jahre), Mittelwert (SD)	47,6 (13,3)	45,4 (13,4)
Männliches Geschlecht, n %	36 (42,4)	19 (51,4)
Gewicht (kg), Mittelwert (SD)	72,8 (14,7)	79,4 (25,0)
ERT-vorbehandelt, n (%)	65 (76,5)	30 (81,1)
Alter bei erster ERT-Dosis (Jahre), Mittelwert (SD)	40,8 (12,7)	38,7 (15,1)
6MWD (m), Mittelwert (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
FVC% im Sitzen, Mittelwert (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)

6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; ERT: Enzymersatztherapie; FVC%: Prozent der vorhergesagten forcierten Vitalkapazität im Sitzen; SD: Standardabweichung

Zu den wichtigsten Wirksamkeitsendpunkten gehörten die 6MWD (primärer Endpunkt) und Prozent der vorhergesagten FVC im Sitzen. Zu den wichtigsten pharmakodynamischen Endpunkten zählten Serum-Kreatinkinase (CK) und Glukose-Tetrasaccharide (Hex-4) im Urin.

Motorische Funktion

6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) nach 52 Wochen

Alle Teilnehmer (ERT-vorbehandelte und ERT-naive), die mit Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat behandelt wurden, wiesen eine durchschnittliche Verbesserung der Gehstrecke von 20,0 Metern gegenüber der Baseline im Vergleich zu denjenigen, die mit Alglucosidase alfa und Placebo behandelt wurden mit durchschnittlich 8,3 Metern auf, was für Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat einem Behandlungseffekt von 11,7 Metern entspricht (95 %-KI [-1,0, 24,4]; $p = 0,07$) (Tabelle 3).

ERT-vorbehandelte Teilnehmer, die mit Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat behandelt wurden ($n = 65$), wiesen eine durchschnittliche Verbesserung der Gehstrecke von 15,9 Metern gegenüber der Baseline im Vergleich zu einem Mittelwert von 1,0 Meter bei Alglucosidase alfa in Kombination mit Placebo ($n = 30$) auf, was einem Behandlungseffekt von 14,9 Metern für Cipaglusidase alfa/Miglustat entspricht (95 %-KI [1,2, 28,6]).

ERT-naive Teilnehmer, die mit Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat behandelt wurden ($n = 20$), wiesen eine durchschnittliche Verbesserung der Gehstrecke von 28,5 Metern gegenüber der Baseline im Vergleich zu 52,7 Metern bei Alglucosidase alfa in Kombination mit Placebo ($n = 7$) auf, was einem Behandlungseffekt von -24,2 Metern für Cipaglusidase alfa/Miglustat entspricht (95 %-KI (-60,0, 11,7)).

Tabelle 3: Zusammenfassung der 6MWD bei allen Patienten nach 52 Wochen

6MWD (Meter)	Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat	Alglucosidase alfa in Kombination mit Placebo
Baseline		
n	n = 85	n = 37
Mittelwert (SD)	357,9 (111,8)	351,0 (121,3)
Median	359,5	365,5
Veränderung zu Woche 52 gegenüber Baseline		
n	n = 85	n = 37
Mittelwert (SD)	20,0 (3,5)	8,3 (5,3)
(95 %-KI)	(13,1; 26,9)	(-2,2; 18,8)
Veränderung bis Woche 52		
Diff. der Mittelwerte (SE)	11,7 (6,4)	
(95 %-KI)	(-1,0; 24,4)	
zweiseitiger p-Wert	p = 0,07*	

KI: Konfidenzintervall; Diff.: Differenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Die berichteten Daten basieren auf einer MMRM(gemischtes Modell mit wiederholten Messungen)-Analyse mit dem tatsächlichen Zeitpunkt der Bewertungen (ITT-OBS-Population) ohne Ausreißer in der ITT-Population.

* Primärer Endpunkt erreichte keine Überlegenheit.

Lungenfunktion

Prozent der vorhergesagten FVC im Sitzen nach 52 Wochen

Alle Teilnehmer (ERT-vorbehandelt und ERT-naiv), die mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat behandelt wurden, wiesen eine durchschnittliche Veränderung der FVC% von -1,4 % gegenüber Baseline auf, im Vergleich zu -3,7 % bei Teilnehmern, die mit Alglucosidase alfa/Placebo behandelt wurden, was einem Behandlungseffekt von 2,3 % für Cipagluco­sidase alfa/Miglustat entspricht (95 %-KI [0,2, 4,4]) (Tabelle 4).

ERT-vorbehandelte Teilnehmer, die mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat behandelt wurden (n = 65), wiesen eine durchschnittliche Veränderung der FVC% von -0,2 % gegenüber Baseline auf im Vergleich zu -3,8 % bei Teilnehmern, die mit Alglucosidase alfa in Kombination mit Placebo behandelt wurden (n = 30), was einem Behandlungseffekt von 3,6 % für Cipagluco­sidase alfa/Miglustat entspricht (95 %-KI [1,3, 5,9]).

ERT-naive Teilnehmer, die mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat behandelt wurden (n = 20), wiesen eine durchschnittliche Veränderung der FVC% von -5,2 % gegenüber Baseline auf, im Vergleich zu -2,4 % bei Teilnehmern, die mit Alglucosidase alfa/Placebo behandelt wurden (n = 7), was vergleichbaren Rückgangsraten mit einer Differenz von -2,8 % entspricht (95 %-KI [-7,8, 2,3]).

Tabelle 4: Zusammenfassung Prozent der vorhergesagten FVC bei allen Teilnehmern nach 52 Wochen

Prozent der vorhergesagten FVC im Sitzen	Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat	Alglucosidase alfa in Kombination mit Placebo
Baseline		
n	n = 85	n = 37
Mittelwert (SD)	70,7 (19,6)	69,7 (21,5)
Median	70,0	71,0
Veränderung in Woche 52 gegenüber Baseline		
n	n = 85	n = 37
Mittelwert (SD)	-1,4 (0,6)	-3,7 (0,9)
(95 %-KI)	(-2,5; -0,3)	(-5,4; -2,0)
Veränderung bis Woche 52		
Diff. der Mittelwerte (SE)		2,3 (1,1)
(95 %-KI)		(0,2; 4,4)

KI: Konfidenzintervall; Diff.: Differenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Die berichteten Daten basieren auf einer MMRM(gemischtes Modell mit wiederholten Messungen)-Analyse mit dem tatsächlichen Zeitpunkt der Bewertungen (ITT-OBS-Population) ohne Ausreißer in der ITT-Population.

Sekundäre Endpunkte

Die beobachteten Effekte für die sekundären Endpunkte stützten die Schlussfolgerungen, die aus 6MWD und Prozent der vorhergesagten FVC im Sitzen gezogen wurden.

Patienten, die jede zweite Woche mit 20 mg/kg Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit dem Enzymstabilisator Miglustat behandelt wurden, wiesen nach 52 Wochen eine durchschnittliche Reduktion der CK um -22,4 % im Vergleich zu einem durchschnittlichen Anstieg von +15,6 % bei den mit Alglucosidase alfa und Placebo behandelten Teilnehmern auf, und eine durchschnittliche Reduktion von -31,5 % bei Hex-4 im Vergleich zu einem durchschnittlichen Anstieg von +11,0 % bei den mit Alglucosidase alfa und Placebo behandelten Teilnehmern.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cipagluco­sidase alfa eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Glykogenose Typ II (Morbus Pompe) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Cipagluco­sidase alfa wurde mit und ohne Miglustat bei 11 ambulanten ERT-vorbehandelten Patienten mit LOPD untersucht. Die Spitzenkonzentrationen waren etwa am Ende der 4-stündigen i.v. Infusion erreicht und der Spiegel sank biphasisch bis 24 Stunden nach Beginn der Infusion ab.

Tabelle 5: Pharmakokinetische Zusammenfassung bei klinischer Dosis

PK Parameter	Cipagluco­sidase alfa 20 mg/kg in Kombination mit Miglustat 260 mg	Cipagluco­sidase alfa 20 mg/kg
C_{max} (µg/ml)	345 (18,5)	325 (13,5)
AUC_{0-∞} (µg*h/ml)	1812 (20,8)	1410 (15,9)

AUC_{0-∞} = Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt 0 bis unendlich; C_{max} = beobachtete maximale Plasmakonzentration

Verteilung

Es ist nicht zu erwarten, dass Cipagluco­sidase alfa an Plasmaproteine bindet. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen von Cipagluco­sidase alfa lag zwischen 2,0 und 4,7 l. Die Verteilungshalbwertszeit war nach der gemeinsamen Anwendung von Cipagluco­sidase alfa und Miglustat um 48 % erhöht. Dementsprechend sank die Plasma-Clearance um 27 %.

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von Miglustat 260 mg in Kombination mit Cipagluco­sidase alfa 20 mg/kg bei nüchternen Erwachsenen mit Morbus Pompe in einer Phase-I/II-Studie stieg die partielle AUC_{t_{max}-24h} (Zeit der maximalen Konzentration am Ende der Infusion bis 24 Stunden nach Beginn der Infusion) im Vergleich zu Cipagluco­sidase alfa 20 mg/kg allein um 44 % an.

Cipagluco­sidase alfa passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht.

Elimination

Cipagluco­sidase alfa wird hauptsächlich in der Leber durch proteolytische Hydrolyse eliminiert. Die mittlere terminale Halbwertszeit für Cipagluco­sidase alfa lag zwischen 1,6 und 2,6 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht, ältere Patienten und ethnische Zugehörigkeit

Auf Basis einer gepoolten populationspharmakokinetischen Analyse hatten Geschlecht, Alter (18 bis 74 Jahre) und ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Exposition gegenüber Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat. Von der Gesamtzahl der Patienten, die in klinischen Studien zur Behandlung von Morbus Pompe der späten Verlaufsform (LOPD) mit Cipagluco­sidase alfa in Kombination mit Miglustat behandelt wurden, waren 17 (11 %) 65 bis 74 Jahre alt und keiner war 75 Jahre oder älter.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine Studien mit Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass die Disposition von Cipaglucosidase alfa durch eine Nierenfunktionsstörung beeinträchtigt wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Mutagenität lassen die präklinischen Daten zu Cipaglucosidase alfa keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat hatte keinen Einfluss auf die Spermatogenese bei Ratten.

In einer Segment-II-Studie zur embryofötalen Entwicklung wurden bei trächtigen Ratten oder deren Nachkommen bis zu einem Expositionsabstand (Exposure Margin) des 15,5-Fachen bzw. 3,4-Fachen für Cipaglucosidase alfa und Miglustat, basierend auf der Plasma-AUC-Exposition, keine schädlichen Befunde beobachtet. Bei Kaninchen dagegen wurden sowohl in der Miglustat- als auch in der Kombinationsgruppe (Cipaglucosidase alfa mit Miglustat) Auswirkungen auf das Muttertier, einschließlich verminderter Nahrungsaufnahme und Körpergewichtszunahme, festgestellt. Kardiovaskuläre Missbildungen und Variationen waren in den Cipaglucosidase-alfa-Gruppen ohne Miglustat im Vergleich zu den Kontrollgruppen nicht erhöht. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Kombination aus Cipaglucosidase alfa und Miglustat bei Kaninchen bei Dosen des 8,8-Fachen bzw. 4,8-Fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen (MRHD) basierend auf mg/kg oder des 12,1-Fachen bzw. 2,6-Fachen der MRHD, basierend auf der Plasma-AUC nach einer einmaligen Exposition, oder des 84-Fachen bzw. 18,5-Fachen der MRHD, basierend auf der kumulativen Exposition für entsprechende Dosierungsschemata bei Menschen und Tieren, zu vermehrten kardiovaskulären Fehlbildungen (Atresie des Truncus pulmonalis, Ventrikelseptumdefekt und Dilatation des Aortenbogens) führte.

In einer Segment-III-Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurde Cipaglucosidase alfa allein oder in Kombination mit Miglustat an trächtige Weibchen verabreicht. Dabei wurde erhöhte Mortalität der Muttertiere und der Jungen unter der Kombination aus Cipaglucosidase alfa und Miglustat beobachtet; unter Cipaglucosidase alfa allein war die Mortalität der Jungtiere ebenfalls erhöht. Es bestand kein No-observed-adverse-effect level (NOAEL) für die Kombination bei Expositionsabständen bis zum 15,5-Fachen bzw. 3,4-Fachen für Cipaglucosidase alfa und Miglustat, basierend auf der Plasma-AUC-Exposition.. Bei Untersuchung der Milch von Ratten aus der Kombinationsbehandlungsgruppe zeigte sich, dass Miglustat und Cipaglucosidase alfa in die Muttermilch ausgeschieden werden. 3 Stunden nach der Dosisgabe betrug das Verhältnis der Cipaglucosidase-alfa-Exposition in der Milch der Ratten zum Plasma 0,038.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E 331)
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnetes Behältnis

3 Jahre

Rekonstituiertes Arzneimittel

Nach der Rekonstitution wurde eine chemische, physikalische und mikrobiologische Gebrauchsstabilität über 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das rekonstituierte Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort zur Verdünnung verwendet, liegen die Zeiträume und Bedingungen der Gebrauchsaufbewahrung vor der Verdünnung in der Verantwortung des Anwenders. Das rekonstituierte Arzneimittel ist in der Regel höchstens 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

Verdünntes Arzneimittel

Nach der Verdünnung im Anschluss an die Rekonstitution wurde eine chemische, physikalische und mikrobiologische Gebrauchsstabilität zwischen 0,5 mg/ml und 4 mg/ml über 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C belegt, gefolgt von einer Standzeit von 6 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) für die Infusion.

Anwendung aseptischer Methoden

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort verwendet, liegen die Zeiträume und Bedingungen der Gebrauchsaufbewahrung in der Verantwortung des Anwenders. Das Arzneimittel ist in der Regel höchstens 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren, gefolgt von einer Standzeit von 6 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) für die Infusion.

Die rekonstituierte Durchstechflasche oder die verdünnte Cipaglucosidase-alfa-Lösung im Infusionsbeutel darf nicht eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

105 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 20-ml-Durchstechflasche aus neutralem, klarem Borosilikatglas Typ I, verschlossen mit einem 20-mm-Chlorbutylkautschuk-Stopfen und Aluminium-Überbördelung mit dunkelgrauer Kunststoffscheibe.

Packungen mit 1, 10 und 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung vor der Infusion

Aseptische Arbeitsweise anwenden.

Jede Durchstechflasche Pombiliti ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Berechnung der Dosis

Berechnen Sie die Anzahl der zu rekonstituierenden Pombiliti-Durchstechflaschen auf Basis des Körpergewichts des Patienten.

1. Körpergewicht des Patienten (kg) x Dosis (mg/kg) = Patientendosis (mg)
2. Patientendosis (in mg) geteilt durch 105 (mg pro Durchstechflasche) = Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen
 - Ergibt die Berechnung keine ganze Zahl, runden Sie die Anzahl der Durchstechflaschen auf die nächste ganze Zahl auf.

Beispiel: bei einem 65 kg schweren Patienten und einer Dosis von 20 mg/kg

- Patientendosis (mg): $65 \text{ kg} \times 20 \text{ mg/kg} = 1300 \text{ mg}$ Gesamtdosis
- Anzahl der Durchstechflaschen zur Rekonstitution: 1300 geteilt durch 105 mg pro Durchstechflasche = $12,38$ Durchstechflaschen, **aufgerundet** auf 13 Durchstechflaschen.
- Entnehmen Sie aus den ersten 12 Durchstechflaschen jeweils $7,0$ ml; $0,38$ Durchstechflaschen x $7,0$ ml = $2,66$ ml, gerundet auf $2,7$ ml, aus der 13 . Durchstechflasche.

Was Sie für die Rekonstitution und Verdünnung benötigen

- Pombiliti 105 mg Durchstechflaschen
- Steriles Wasser für Injektionszwecke mit Raumtemperatur von 20 °C bis 25 °C
- 9 mg/ml ($0,9$ %) Natriumchlorid-Infusionslösung mit Raumtemperatur von 20 °C bis 25 °C
Hinweis: Wählen Sie eine Beutelgröße auf Basis des Körpergewichts des Patienten.
- Eine Nadel mit **18 Gauge oder weniger Durchmesser**

Was Sie vor der Rekonstitution tun müssen

- Pombiliti Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank (2 – 8 °C) nehmen und Raumtemperatur annehmen lassen (in etwa 30 Minuten bei 20 °C bis 25 °C).
- Nicht verwenden, wenn das lyophilisierte Pulver verfärbt ist, der Verschluss beschädigt ist oder die Kunststoffscheibe von der Überbördelung entfernt wurde.

Rekonstitution des lyophilisierten Pulvers

1. Rekonstituieren Sie jedes Fläschchen durch langsame tropfenweise Zugabe von $7,2$ ml sterilem Wasser für Injektionszwecke an der Innenseite der Durchstechflasche und nicht direkt auf das

lyophilisierte Pulver. Vermeiden Sie ein Aufprallen des sterilen Wassers für Injektionszwecke auf das lyophilisierte Pulver sowie Schaumbildung.

2. Kippen und drehen Sie jede Durchstechflasche vorsichtig, um das Pulver aufzulösen. Nicht umdrehen, schwenken oder schütteln. Die Rekonstitution des lyophilisierten Pulvers dauert normalerweise 2 Minuten.
3. Prüfen Sie die rekonstituierten Durchstechflaschen auf Partikel und Verfärbung. Die rekonstituierte Menge erscheint als klare bis opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Lösung, frei von Fremdpartikeln und praktisch frei von weißen bis durchscheinenden Partikeln. Sie darf nicht verwendet werden, wenn bei der unmittelbaren Inspektion Fremdpartikel gefunden werden oder wenn die Lösung verfärbt ist.
4. Wiederholen Sie die obigen Schritte mit der für die Verdünnung benötigten Anzahl von Durchstechflaschen.

Verdünnung und Vorbereitung des Infusionsbeutels

1. Wählen Sie einen intravenösen (i.v.) Beutel mit ausreichendem Volumen für eine Endkonzentration im Bereich von 0,5 mg/ml bis 4 mg/ml für die verdünnte Cipaglusidase-alfa-Lösung zur i.v. Infusion.
2. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel. Entnehmen Sie so viel 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung, wie das Gesamtvolumen (ml) von rekonstituiertem Cipaglusidase alfa ausmacht.
3. Das rekonstituierte Volumen ermöglicht die exakte Entnahme von 7,0 ml (entsprechend 105 mg) aus jeder Durchstechflasche. Unter Verwendung einer Spritze mit einem Nadeldurchmesser von höchstens 18 Gauge ziehen Sie langsam die rekonstituierte Lösung aus den Durchstechflaschen, einschließlich der weniger als 7,0 ml aus der nicht zur Gänze benötigten Durchstechflasche, bis die Patientendosis erreicht ist. Vermeiden Sie Schaumbildung in der Spritze. Verwerfen Sie die verbleibende rekonstituierte Lösung in der letzten Durchstechflasche.
4. Injizieren Sie langsam die rekonstituierte Cipaglusidase-alfa-Lösung direkt in den Beutel mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung. Nicht direkt in die eventuell im Infusionsbeutel verbliebene Luft spritzen.
5. Den Beutel vorsichtig umdrehen oder massieren, um die verdünnte Lösung zu mischen. Den Infusionsbeutel nicht schütteln oder zu stark bewegen. Der Infusionsbeutel darf nicht über eine Rohrpostanlage transportiert werden.

Die Infusionslösung sollte so bald wie möglich nach der Zubereitung der Verdünnung bei Raumtemperatur verabreicht werden, siehe Abschnitt 4.2.

Vorbereitung für die Verabreichung

Wenn die Infusion nicht nach der Verdünnung begonnen werden kann, ist die verdünnte Lösung bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gekühlt stabil. Eine Lagerung bei Raumtemperatur wird nicht empfohlen, siehe Aufbewahrungsbedingungen für die Gebrauchsstabilität. Nicht einfrieren oder schütteln.

Der verdünnte Cipaglusidase alfa enthaltende Beutel mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung wird mittels Infusionspumpe verabreicht.

Prüfen Sie den Infusionsbeutel vor der Infusion auf etwaige Schaumbildung und warten Sie gegebenenfalls, bis der Schaum weg ist. Vermeiden Sie jedes Schütteln und handhaben Sie den Infusionsbeutel vorsichtig, um Schaumbildung zu vermeiden.

Es sollte ein intravenöses Verabreichungsset mit einem 0,2-µm-Inline-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität verwendet werden. Wechseln Sie bei einer Blockade des intravenösen Zugangs während der Infusion den Filter.

Andere Arzneimittel dürfen nicht über denselben intravenösen Zugang wie die verdünnte Cipaglicosidase-alfa-Lösung infundiert werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

WuXi Biologics Co., Ltd.

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.

Neptunus 12, Heerenveen, 8448CN, Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Schulungsmaterialien für die Heiminfusion

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss Inhalt und Format des Schulungsmaterials für die Verwendung von Pombiliti zur Heiminfusion, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Schulungsmaterialien für die Verwendung von Pombiliti zur Heiminfusion sollen einen Leitfaden für den Umgang mit dem Risiko infusionsassoziiertter Reaktionen bieten, einschließlich allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Verabreichung zuhause.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Pombiliti vermarktet wird, allen Angehörigen von Gesundheitsberufen und Patienten/Betreuern, bei denen erwartet wird, dass sie Pombiliti verordnen, abgeben und/oder anwenden, die folgenden Schulungsunterlagen zugänglich sind bzw. sie diese erhalten:

- Leitfaden für die Heiminfusion für medizinisches Fachpersonal
- Leitfaden für Patienten/Betreuer, einschließlich Infusionstagebuch

Der Leitfaden für die Heiminfusion soll folgende Schlüsselemente enthalten:

- Einzelheiten zur Zubereitung und Verabreichung von Pombiliti, einschließlich aller Schritte der Vorbereitung, Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung;
- Anleitung zur medizinischen Beurteilung des Patienten vor der Verabreichung der Infusion zu Hause;
- Informationen über Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit IARs und empfohlene Maßnahmen für den Umgang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs), wenn Symptome auftreten.

Der Leitfaden für Patienten/Betreuer soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Informationen über Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit IARs und empfohlene Maßnahmen für den Umgang mit UAWs, wenn Symptome auftreten.
- Ein Infusionstagebuch, das zur Aufzeichnung der Infusionen und zur Dokumentation aller produktbezogenen IARs, einschließlich allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen vor, während oder nach der Infusion verwendet werden kann.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pombiliti 105 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Cipaglucoxidase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 105 mg Cipaglucoxidase alfa.
Nach der Rekonstitution enthält die Lösung 15 mg Cipaglucoxidase alfa pro ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E 331)
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Mannitol (Ph.Eur.)(E 421)
Polysorbat 80 (E 433)
Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche
10 Durchstechflaschen
25 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

ACHTUNG: Pombiliti nur mit Miglustat 65 mg Hartkapseln anwenden.

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1714/001 1 Durchstechflasche
EU/1/22/1714/002 10 Durchstechflaschen
EU/1/22/1714/003 25 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pombiliti 105 mg
Pulver für ein Konzentrat
Cipaglucoxidase alfa

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung.
i.v.-Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ACHTUNG: Pombiliti nur mit Miglustat 65 mg Hartkapseln anwenden.

Im Kühlschrank lagern. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Pombiliti 105 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Cipaglucosidase alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Pombiliti und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Pombiliti beachten?
3. Wie wird Pombiliti verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pombiliti aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Pombiliti und wofür wird es angewendet?

Was ist Pombiliti?

Pombiliti ist eine Enzymersatztherapie (ERT), die bei Erwachsenen zur Behandlung von Morbus Pompe der späten Verlaufsform angewendet wird. Es enthält den Wirkstoff Cipaglucosidase alfa.

Wofür wird es angewendet?

Pombiliti wird immer zusammen mit einem anderen Arzneimittel mit der Bezeichnung Miglustat 65 mg Hartkapseln angewendet. Es ist sehr wichtig, dass Sie auch die Gebrauchsinformation von Miglustat 65 mg Hartkapseln lesen.

Wenn Sie Fragen zu Ihren Arzneimitteln haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wie Pombiliti wirkt

Menschen mit Morbus Pompe haben zu wenig von dem Enzym saure alpha-Glucosidase (GAA). Dieses Enzym ist an der Regulierung der Menge an Glykogen (eine Art von Kohlenhydraten) im Körper beteiligt.

Bei Morbus Pompe sammeln sich in der Körpermuskulatur große Glykogenmengen an. Dadurch können Muskeln, z. B. die Muskeln, die Sie zum Gehen brauchen, die Muskeln unter der Lunge, die Sie zum Atmen brauchen, und der Herzmuskel, nicht mehr richtig arbeiten.

Pombiliti gelangt in die Muskelzellen, die von Morbus Pompe betroffen sind. In den Zellen wirkt das Arzneimittel wie GAA, es unterstützt den Abbau von Glykogen und die Regulierung der Glykogenmengen.

2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Pombiliti beachten?

Sie dürfen Pombiliti nicht erhalten

- Wenn Sie jemals lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen hatten auf:
 - Cipaglucosidase alfa
 - Miglustat
 - einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels.
- Wenn eine frühere Infusion abgebrochen werden musste und aufgrund von lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktionen nicht wieder aufgenommen werden konnte.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Pombiliti anwenden.

Sprechen Sie sofort mit einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn diese auf Sie zutreffen, wenn Sie vermuten, dass diese auf Sie zutreffen könnten, oder wenn Sie jemals solche Reaktionen bei einer anderen Enzyersatztherapie (ERT) hatten:

- allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion) – Symptome lebensbedrohlicher Reaktionen siehe Abschnitt 4 unten unter ‘Welche Nebenwirkungen sind möglich?’
- infusionsassoziierte Reaktion während der Gabe des Medikaments oder in den Stunden danach – Symptome lebensbedrohlicher Reaktionen siehe Abschnitt 4 unten unter ‘Welche Nebenwirkungen sind möglich?’

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen in der Vorgeschichte zu einer Herz- oder Lungenerkrankung gekommen ist. Diese Erkrankungen können sich während oder unmittelbar nach der Pombiliti-Infusion verschlechtern. Geben Sie einem Arzt oder dem Pflegepersonal unverzüglich Bescheid, wenn es bei Ihnen zu Kurzatmigkeit, Husten, raschem oder unregelmäßigem Herzschlag oder anderen Symptomen dieser Erkrankungen kommt.

Teilen Sie Ihrem Arzt auch mit, wenn bei Ihnen eine Schwellung der Beine oder eine ausgedehnte Schwellung des Körpers, ein schwerer Hautausschlag oder schaumiger Urin beim Wasserlassen auftritt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob die Pombiliti-Infusion beendet wird, und Sie angemessen medizinisch behandeln. Er wird auch entscheiden, ob Sie Pombiliti weiter erhalten können.

Arzneimittel für die Vorbehandlung

Ihr Arzt kann Ihnen andere Arzneimittel geben, bevor Sie Pombiliti erhalten. Zu diesen Arzneimitteln gehören:

- Antihistaminika und Kortikosteroide zur Vermeidung oder Verringerung infusionsbezogener Reaktionen.
- Fiebersenkende Mittel.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht an Patienten unter 18 Jahren verabreicht werden. Der Grund dafür ist, dass die Wirkungen von Pombiliti in Verbindung mit Miglustat in dieser Altersgruppe nicht bekannt sind.

Anwendung von Pombiliti zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Dies gilt auch für rezeptfreie und pflanzliche Arzneimittel.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, sondern fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels sofort Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Pombiliti in Kombination mit Miglustat während der Schwangerschaft vor.

- Sie dürfen Pombiliti nicht erhalten und/oder Miglustat 65 mg Hartkapseln einnehmen, wenn Sie schwanger sind. Sprechen Sie unbedingt sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger werden, vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Es können Risiken für das ungeborene Kind bestehen.
- Pombiliti in Kombination mit Miglustat darf nicht an stillende Frauen verabreicht werden. Es muss entschieden werden, ob die Behandlung oder das Stillen abgebrochen werden soll.

Empfängnisverhütung und Fertilität

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während und für 4 Wochen nach Absetzen beider Arzneimittel zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie können sich nach dem Erhalt von Pombiliti oder Vorbehandlung schwindelig oder schläfrig fühlen oder niedrigen Blutdruck (Hypotonie) haben. Wenn dies der Fall ist, dürfen Sie kein Fahrzeug lenken und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Pombiliti enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 10,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche, entsprechend 0,52 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie wird Pombiliti verabreicht?

Pombiliti wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal verabreicht. Es wird durch eine Tropfinfusion in eine Vene verabreicht. Dies wird als intravenöse Infusion bezeichnet.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine Behandlung zu Hause wünschen. Ihr Arzt wird nach einer Überprüfung entscheiden, ob die Pombiliti-Infusion zu Hause für Sie sicher ist. Wenn bei Ihnen während einer Infusion von Pombiliti Nebenwirkungen auftreten, kann das Fachpersonal für die Heiminfusion die Infusion unterbrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einleiten.

Pombiliti wird zusammen mit Miglustat angewendet. Sie können nur Miglustat 65 mg Kapseln mit Cipaglucosidase alfa anwenden. Miglustat 100 mg Kapseln (anderes Produkt) dürfen **NICHT** angewendet werden. Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes und entnehmen Sie die empfohlene Dosis der Packungsbeilage von Miglustat 65 mg Hartkapseln.

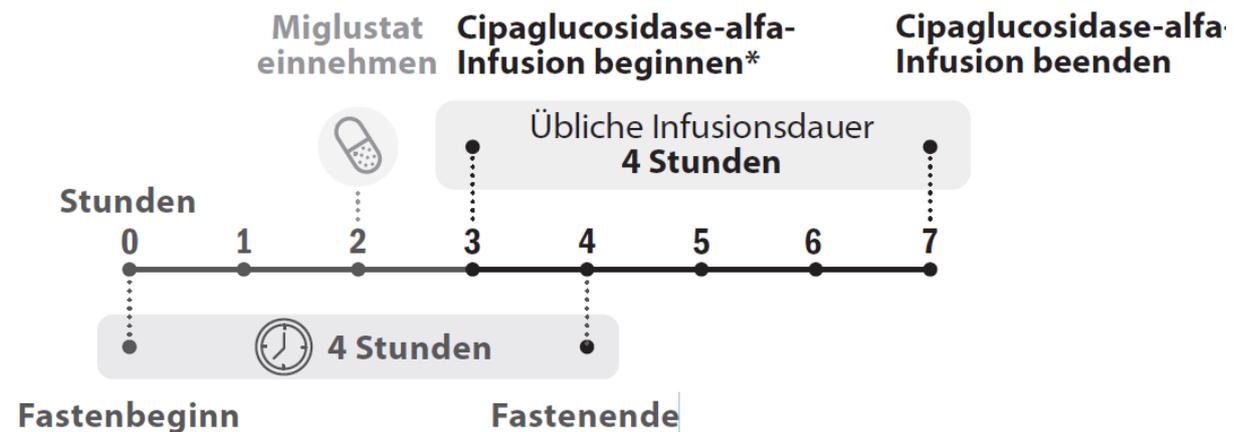
Wie viel Pombiliti erhalten Sie?

Wie viel Sie von dem Arzneimittel erhalten, hängt von Ihrem Körpergewicht ab. Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Wann und wie lange wird Pombiliti verabreicht?

- Sie werden Pombiliti einmal alle zwei Wochen erhalten. Miglustat 65 mg Kapseln werden am Tag der Verabreichung von Pombiliti eingenommen. Wie Sie Miglustat einnehmen, entnehmen Sie der Packungsbeilage von Miglustat 65 mg Hartkapseln.
- Die Cipaglucosidase alfa-Infusion beginnt 1 Stunde nach der Einnahme von Miglustat 65 mg Hartkapseln.
 - Kommt es zu einer Verzögerung, darf der Beginn der Infusion nicht mehr als 3 Stunden nach der Einnahme von Miglustat liegen.
- Die Infusion von Cipaglucosidase alfa dauert etwa 4 Stunden.

Abbildung 1. Verabreichungszeitplan



* Die Cipaglucosidase alfa-Infusion beginnt 1 Stunde nach der Einnahme der Miglustat-Kapseln. Kommt es bei der Infusion zu einer Verzögerung, darf der Beginn der Infusion nicht mehr als 3 Stunden nach der Einnahme von Miglustat liegen.

Umstellung von einer anderen Enzyersatztherapie (ERT)

Wenn Sie derzeit eine andere ERT erhalten:

- Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wann Sie die andere ERT absetzen müssen, bevor Sie mit Pombiliti beginnen.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wann Sie Ihre letzte Dosis erhalten haben.

Wenn Sie eine größere Menge von Pombiliti angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie Atembeschwerden haben, sich angeschwollen oder aufgebläht fühlen oder Ihr Herz rast, haben Sie möglicherweise zu viel Pombiliti erhalten, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Eine zu schnelle Infusion von Pombiliti kann zu Symptomen führen, die auf ein Übermaß an Flüssigkeit im Körper zurückgehen, wie z. B. Kurzatmigkeit, schneller Herzschlag oder ausgedehnte Schwellungen des Körpers.

Wenn Sie die Anwendung von Pombiliti versäumt haben

Wenn Sie eine Infusion versäumt haben, kontaktieren Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, damit Sie Pombiliti in Kombination mit Miglustat 24 Stunden nach der letzten Einnahme von Miglustat erhalten.

Wenn Sie die Anwendung von Pombiliti abbrechen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Behandlung mit Pombiliti beenden möchten. Die Symptome Ihrer Krankheit können sich verschlimmern, wenn Sie die Behandlung beenden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Pombiliti wird zusammen mit Miglustat angewendet, und bei beiden Arzneimitteln können Nebenwirkungen auftreten. Nebenwirkungen traten hauptsächlich während der Infusion von Pombiliti (infusionsbezogene Wirkungen) oder kurz danach auf. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn eine infusionsassoziierte Reaktion oder eine allergische Reaktion auftritt. Einige dieser Reaktionen können schwerwiegend und lebensbedrohlich werden. Ihr Arzt kann Ihnen vor Ihrer Infusion Arzneimittel geben, um diese Reaktionen zu verhindern.

Infusionsassoziierte Reaktionen

Die meisten infusionsassoziierten Reaktionen sind leicht oder mittelschwer. Zu den Symptomen von infusionsassoziierten Reaktion gehören Atembeschwerden, Blähungen, Fieber, Schüttelfrost, Schwindelgefühl, Rötung der Haut, juckende Haut und Ausschlag.

Allergische Reaktionen

Bei allergischen Reaktionen können Symptome wie Ausschlag irgendwo am Körper, geschwollene Augen, anhaltende Atembeschwerden, Husten, Schwellung von Lippen, Zunge oder Rachen, juckende Haut und Quaddeln auftreten.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Husten
- Plötzliche Rötung von Gesicht, Hals oder oberem Brustkorb
- Schmerzen in der Brust
- Hautausschlag, Juckreiz
- Anstieg des Blutdrucks
- Schwitzen
- Blähungen
- Darmwinde
- Weicher, wässriger Stuhl
- Erbrechen
- Übelkeit
- Fieber oder Schüttelfrost
- Quaddeln
- Schwellung oder Schmerzen in jener Körperregion, wo die Nadel eingeführt wurde
- Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Muskelschwäche
- Unwillkürliches Zittern in einem oder mehreren Körperteilen
- Vermehrtes Schwitzen
- Schmerz
- Veränderter Geschmackssinn
- Ständige Müdigkeit oder Schläfrigkeit
- Kurzatmigkeit

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Atembeschwerden, die Husten, ein pfeifendes Geräusch (Giemen) beim Ausatmen und Kurzatmigkeit (Asthma) auslösen
- Allergische Reaktion
- Schwellung der Hände, Füße, Knöchel, Beine
- Schwellung der Haut
- Verdauungsstörung
- Bauchschmerzen
- Ständiges Gefühl von Müdigkeit
- Entzündeter oder gereizter Rachen
- Schmerzhaft und abnorme Verkrampfungen des Rachens
- Reizung im Mund
- Schmerzen im Mund oder Beschwerden im hinteren Mundbereich
- Schmerzen in der Wange, an Zahnfleisch, Lippen, Kinn
- Kraft- und Energieverlust, Schwächegefühl
- Unbehagen, allgemeines Trägheitsgefühl
- Brennen
- Kratzer an oder Schädigung der Haut
- Veränderungen der Körpertemperatur
- Abnahme einer Art der weißen Blutkörperchen – in Untersuchungen nachgewiesen
- Benommenheit
- Schwindelgefühl

- Schmerzen in Gelenken
- Schmerzen im Bereich zwischen Hüfte und Rippen
- Muskelermüdung
- Erhöhte Steifigkeit der Muskeln
- Unfähigkeit, das Gleichgewicht zu halten
- Niedriger Blutdruck
- Gefühl der Beinahe-Ohnmacht
- Schmerzen in einer oder beiden Seiten des Kopfes, pochende Schmerzen, Aura, Augenschmerzen, Lichtempfindlichkeit (Migräne)
- Hautverfärbung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Pombiliti aufzubewahren?

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal ist für die korrekte Aufbewahrung dieses Arzneimittels und Beseitigung von geöffneten Durchstechflaschen verantwortlich. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht angebrochene Durchstechflaschen: Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Verdünnung wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Bei Lagerung des Infusionsbeutels mit Pombiliti ist jedoch Stabilität für 6 Stunden bei 20 °C–25 °C und 24 Stunden bei 2 °C–8 °C belegt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Arzneimittel zu entsorgen sind, wenn Sie sie nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Pombiliti enthält

Der Wirkstoff ist Cipaglucoxidase alfa. Eine Durchstechflasche enthält 105 mg Cipaglucoxidase alfa. Nach der Rekonstitution enthält die Lösung in der Durchstechflasche 15 mg Cipaglucoxidase alfa pro ml. Die empfohlene Endkonzentration von im Infusionsbeutel verdünnter Cipaglucoxidase alfa liegt zwischen 0,5 und 4 mg/ml.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E 331)
- Citronensäure-Monohydrat (E 330)
- Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
- Polysorbat 80 (E 433)

Wie Pombiliti aussieht und Inhalt der Packung

Pombiliti ist ein weißes bis leicht gelbliches Pulver. Nach der Rekonstitution erscheint es als klare bis opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Lösung, frei von Fremdpartikeln und praktisch frei von weißen bis durchscheinenden Partikeln. Die rekonstituierte Lösung muss im Infusionsbeutel weiter verdünnt werden.

Pombiliti ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche

Packungen mit 1 Durchstechflasche, 10 Durchstechflaschen oder 25 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amicus Therapeutics GmbH

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Amicus Therapeutics BV

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel: (+31) 20 235 8510 / (+31) 0800 022 8399
E-Mail: MedInfo@amicusrx.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Gebrauchsanweisung – Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung

Pombiliti muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, dann mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt und schließlich über intravenöse Infusion verabreicht werden. Die Rekonstitution und Verdünnung sind in Übereinstimmung mit den Regeln der guten Praxis durchzuführen, insbesondere zur Einhaltung der Asepsis.

Da es sich bei diesem Arzneimittel um ein Protein handelt, kann es zur Partikelbildung in der rekonstituierten Lösung und im fertig verdünnten Infusionsbeutel kommen. Daher ist für die Verabreichung ein 0,2-µm-Inlinefilter mit geringer Proteinbindungskapazität zu verwenden. Es wurde gezeigt, dass die Verwendung eines 0,2-µm-Inlinefilters sichtbare Partikel entfernt und zu keinem ersichtlichen Verlust von Protein oder Aktivität führt.

Ermitteln Sie die Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen auf der Grundlage des individuellen Dosisschemas des Patienten (mg/kg) und nehmen Sie die erforderlichen Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank, damit sie Raumtemperatur annehmen können (in etwa 30 Minuten). Jede Durchstechflasche Pombiliti ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Aseptische Arbeitsweise anwenden.

Rekonstitution

Rekonstituieren Sie die 105 mg pro Durchstechflasche Pombiliti mit einer Spritze mit einem Nadeldurchmesser von höchstens 18 Gauge mit jeweils 7,2 ml Wasser für Injektionszwecke. Geben Sie das Wasser für Injektionszwecke tropfenweise an der Innenseite der Durchstechflasche zu, geben Sie es nicht direkt auf das lyophilisierte Pulver. Kippen und drehen Sie jede Durchstechflasche vorsichtig. Die Durchstechflasche nicht umdrehen, schwenken oder schütteln. Das entnehmbare Volumen erscheint als klare bis opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Lösung, frei von Fremdpartikeln und praktisch frei von weißen bis durchscheinenden Partikeln. Prüfen Sie die rekonstituierten Durchstechflaschen unmittelbar auf Partikel und Verfärbung. Nicht verwenden, wenn bei der unmittelbaren Inspektion andere als die oben beschriebenen Partikel gefunden werden oder wenn die rekonstituierte Lösung verfärbt ist. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt etwa 6,0.

Es wird empfohlen, die Durchstechflaschen sofort nach der Rekonstitution zu verdünnen (siehe unten).

Verdünnung

Nach der oben beschriebenen Rekonstitution enthält die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche 15 mg Cipaglucoaldase alfa pro ml. Das rekonstituierte Volumen ermöglicht die exakte Entnahme von 7,0 ml (entsprechend 105 mg) aus jeder Durchstechflasche. Diese werden wie folgt weiterverdünnt: Nehmen Sie eine Spritze mit einem Nadeldurchmesser von höchstens 18 Gauge und ziehen Sie langsam die rekonstituierte Lösung aus jeder Durchstechflasche, einschließlich der weniger als 7,0 ml aus der nicht zur Gänze benötigten Durchstechflasche, bis die Patientendosis erreicht ist. Die empfohlene Endkonzentration von Cipaglucoaldase alfa im Infusionsbeutel liegt zwischen 0,5 und 4 mg/ml. Entfernen Sie Luft aus dem Infusionsbeutel. Entnehmen Sie auch so viel 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung, wie rekonstituiertes Pombiliti in den Infusionsbeutel kommt. Injizieren Sie langsam das rekonstituierte Pombiliti direkt in die 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung. Den Infusionsbeutel vorsichtig umdrehen oder massieren, um die verdünnte Lösung zu mischen. Den Infusionsbeutel nicht schütteln oder zu stark bewegen.

Die fertige Infusionslösung ist möglichst bald nach der Zubereitung zu verabreichen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Verabreichung

Die Pombiliti-Infusion beginnt 1 Stunde nach der Einnahme von Miglustat-Kapseln. Kommt es bei der Infusion zu einer Verzögerung, darf der Beginn der Infusion nicht mehr als 3 Stunden nach der Einnahme von Miglustat liegen.

Die empfohlene Pombiliti-Dosis beträgt 20 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion.

Die Infusionen sind mit ansteigender Rate zu verabreichen. Es wird empfohlen, die Infusion mit einer anfänglichen Rate von 1 mg/kg/Std. zu beginnen und schrittweise um 2 mg/kg/Std. alle 30 Minuten zu erhöhen, wenn keine Anzeichen von IARs (infusionsassoziierten Reaktionen) vorliegen, bis eine maximale Rate von 7 mg/kg/Std. erreicht ist.