

▼ 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 bisphosphorylierten 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.

Siehe Abbildung 1

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

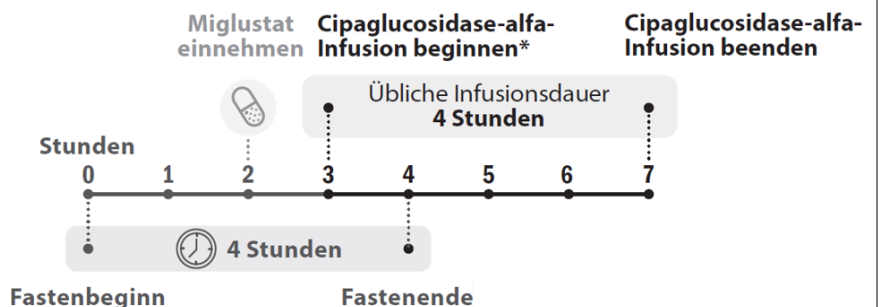
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cipaglucosidase alfa in Kombination mit Miglustat bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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.

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.

Heiminfusion

Eine Heiminfusion von Cipaglusosidase 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 Cipaglusosidase-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 Cipaglusosidase 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 Wiederbelebungsmaßnahmen 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 Cipaglusosidase 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 Cipaglusosidase alfa nach einer Anaphylaxie oder schweren allergischen Reaktion müssen sorgfältig abgewogen werden, und es müssen geeignete Wiederbelebungsmaßnahmen 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 Cipaglusosidase-alfa-Infusion müssen jederzeit geeignete medizinische Unterstützungs- und Überwachungsmaßnahmen verfügbar sein.

Immunkomplex-vermittelte Reaktionen

Bei anderen ERTs wurden bei Patienten mit hohem 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 Cipaglusosidase 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 Cipaglusosidase alfa in Betracht zu ziehen und eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten. Risiken und Nutzen einer erneuten Verabreichung von Cipaglusosidase 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 Cipaglusosidase alfa oder von Cipaglusosidase alfa in Kombination mit Miglustat durchgeführt. Da es sich bei Cipaglusosidase 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 Cipaglusosidase 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 Cipaglusosidase alfa in Kombination mit Miglustat bei Schwangeren vor. Cipaglusosidase alfa allein hat keine Reproduktionstoxizität gezeigt. Tierexperimentelle Studien mit Miglustat allein sowie mit Cipaglusosidase alfa und Miglustat haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, siehe Abschnitt 5.3. Die Anwendung von Cipaglusosidase alfa in Kombination mit Miglustat während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cipaglusosidase alfa und Miglustat in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxiologischen Daten vom Tier zeigten, dass Cipaglusosidase alfa in die Milch ausgeschieden wird, siehe Abschnitt 5.3. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

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, Schwin-

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.

delgefühl, 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-Antikörperrnachweis und messbaren Titern von 0 % zu Studienbeginn auf 87,5 % beim letzten Studienbesuch; der Prozentsatz der ERT-vorbehandelten Teilnehmer mit positivem spezifischen Anti-rhGAA-Antikörperrnachweis 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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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).

Siehe Tabelle 2

Zu den wichtigsten Wirksamkeitseindpunkten 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 Cipaglucosidase 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 Cipaglucosidase 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 Cipaglucosidase 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 Cipaglucosidase alfa/Miglustat entspricht (95 %-KI [1,2, 28,6]).

ERT-naive Teilnehmer, die mit Cipaglucosidase 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 Cipaglucosidase alfa/Miglustat entspricht 95 %-KI (-60,0, 11,7).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

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

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: Enzyersatztherapie; FVC%: Prozent der vorhergesagten forcierten Vitalkapazität im Sitzen; SD: Standardabweichung

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]).

Siehe Tabelle 4

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.

Siehe Tabelle 5

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.

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

| 6MWD (Meter) | Cipaglucosidase 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 | 11,7 (6,4) | |
| Diff. der Mittelwerte (SE) | (-1,0; 24,4) | |
| (95 %-KI) | | |
| 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.

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 | 2,3 (1,1) | |
| Diff. der Mittelwerte (SE) | (0,2; 4,4) | |
| (95 %-KI) | | |

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.

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

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_{tmax-24 h} (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 Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat. Von der Gesamtzahl der Patienten, die in klinischen Studien zur Behandlung von Morbus Pompe der späten Verlaufsform (LOPD) mit Cipaglusidase 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 Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine Studien mit Cipaglusidase alfa in Kombination mit Miglustat bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass die Disposition von Cipaglusidase 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 Cipaglusidase alfa keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

Cipaglusidase 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 Cipaglusidase 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 (Cipaglusidase alfa mit Miglustat) Auswirkungen auf das Muttertier, einschließlich verminderter Nahrungsaufnahme und Körpergewichtszunahme, festgestellt. Kardiovaskuläre Missbildungen und Variationen waren in den Cipaglusidase-alfa-Gruppen ohne Miglustat im Vergleich zu den Kontrollgruppen nicht erhöht. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Kombination aus Cipaglusidase 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 Cipaglusidase alfa allein oder in Kombination mit Miglustat an trächtige Weibchen verabreicht. Dabei wurde erhöhte Mortalität der Muttertiere und der Jungen unter der Kombination aus Cipaglusidase alfa und Miglustat beobachtet; unter Cipaglusidase 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 Cipaglusidase alfa und Miglustat, basierend auf der Plasma-AUC-Exposition. Bei Untersuchung der Milch von Ratten aus der Kombinationsbehandlungsgruppe zeigte sich, dass Miglustat und Cipaglusidase alfa in die Muttermilch ausgeschieden werden. 3 Stunden nach der Dosierung betrug das Verhältnis der Cipaglusidase-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 Cipaglusidase-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) × 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 kg × 20 mg/kg = 1300 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 × 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 Cipagluscosidase-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 Cipagluscosidase 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 höchst-

tens 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 Cipagluscosidase-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 Cipagluscosidase 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 Cipagluscosidase-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:
20. März 2023

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. KONTAKTADRESSE FÜR DEUTSCHLAND & ÖSTERREICH

Amicus Therapeutics GmbH
Willy-Brandt-Platz 3
81829 München
Telefon: 089/2488 798 10
Telefax: 089/2488 798 99

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel behördlich genehmigte Schulungsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim örtlichen Vertreter (siehe Abschnitt 12) angefordert werden. Das für Deutschland behördlich genehmigte Schulungsmaterial finden Sie auch unter der folgenden Internetadresse: <https://www.amicusrx.de/therapiegebiete/morbus-pompe>.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt