

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elfabrio 2 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 20 mg pegunigalzydazy alfa w objętości 10 mL przy stężeniu 2 mg/mL.

Moc wskazuje na ilość pegunigalzydazy alfa z uwzględnieniem pegylacji.

Pegunigalzydaza alfa jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach tytoniu (komórki BY2 *Nicotiana tabacum*).

Substancja czynna, pegunigalzydaza alfa, jest kowalencyjnym koniugatem prh-alfa-GAL-A z glikolem polietylenowym (PEG).

Mocy produktu leczniczego nie należy porównywać z mocą innych białek pegylowanych lub niepegylowanych tej samej klasy terapeutycznej. Więcej informacji, patrz punkt 5.1.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 48 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Elfabrio jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u dorosłych pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Elfabrio musi prowadzić lekarz z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego.

Gdy produkt leczniczy Elfabrio jest podawany pacjentom, którzy nie byli wcześniej leczeni lub u których w przeszłości wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy Elfabrio, odpowiedni sprzęt ratunkowy powinien być łatwo dostępny.

U pacjentów, u których uprzednio wystąpiły reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy Elfabrio lub na inne enzymatyczne terapie zastępcze (ang. *enzyme replacement therapies*, ERT), może być wskazana premedykacja lekami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka pegunigalzydazy alfa to 1 mg/kg masy ciała, podawana raz na dwa tygodnie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji, patrz punkt 6.6.

Pacjenci zmieniający leczenie z agalzydazy alfa lub beta

Przez pierwsze 3 miesiące (6 infuzji) leczenia produktem leczniczym Elfabrio należy zachować schemat wcześniejszego leczenia ze stopniowym jego przerywaniem w zależności od odpowiedniej tolerancji przez pacjentów.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Elfabrio u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i nie można zalecić alternatywnych schematów dawkowania dla tych pacjentów. Pacjentów w podeszłym wieku można leczyć taką samą dawką jak innych dorosłych pacjentów, patrz punkt 5.1.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Elfabrio u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tylko do podawania w infuzji dożylniej.

Produktu leczniczego Elfabrio nie wolno podawać w infuzji przez tą samą linię dożylną z innymi produktami.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Po przygotowaniu rozcieńczony roztwór należy podawać w infuzji dożylniej i filtrować przez zintegrowany filtr 0,2 μm o niskiej zdolności wiązania białek.

Należy obserwować pacjenta w kierunku wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion-related reaction*, IRR) przez dwie godziny od podania infuzji, patrz punkt 4.4.

Więcej informacji na temat sposobu przygotowania produktu leczniczego Elfabrio przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podawanie w domu

Infuzje produktu leczniczego Elfabrio w domu można rozważyć, jeśli pacjent dobrze toleruje infuzje i nie wystąpiły u niego umiarkowane ani ciężkie IRR przez kilka miesięcy.

Decyzję o podawaniu infuzji w warunkach domowych należy podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego. Pacjent powinien być stabilny medycznie. Potrzebny sprzęt, zasoby i procedury infuzji domowej, w tym szkolenia, muszą być stworzone i dostępne dla osoby należącej do fachowego personelu medycznego, odpowiedzialnej za infuzję w warunkach domowych.

Osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna być dostępna przez cały czas trwania infuzji w warunkach domowych oraz przez określony czas po zakończeniu infuzji.

Przed rozpoczęciem infuzji w domu lekarz prowadzący i (lub) pielęgniarka powinni przeprowadzić odpowiednie szkolenie dla pacjenta i (lub) opiekuna. Dawka i szybkość infuzji stosowane w warunkach domowych powinny pozostać takie same jak w warunkach szpitalnych; można je zmienić tylko pod nadzorem lekarza prowadzącego.

Szybkość infuzji i czas trwania infuzji

Tabela 1: Zalecana dawka i czas infuzji w przypadku podawania dożylnego produktu leczniczego Elfabrio

<i>Początkowa infuzja w dawce 1 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie</i>			
Masa ciała (kg)	Objętość całkowita (mL)	Czas infuzji	Szybkość infuzji*
do 70	150 mL	nie krócej niż 3 godziny	0,83 mL/min (50 mL/godz.)
70-100	250 mL	nie krócej niż 3 godziny	1,39 mL/min (83,33 mL/godz.)
>100	500 mL	nie krócej niż 3 godziny	2,78 mL/min (166,67 mL/godz.)
<i>Infuzje podtrzymujące</i>			
Docelowy czas trwania infuzji można osiągnąć w zależności od tolerancji przez pacjenta. Zwiększenie szybkości infuzji powinno następować stopniowo, zaczynając od szybkości podanej przy pierwszej infuzji.			
<i>1 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie</i>			
Masa ciała (kg)	Objętość całkowita (mL)	Czas infuzji	Szybkość infuzji*
do 70	150 mL	nie krócej niż 1,5 godziny	1,68 mL/min (100 mL/godz.)
70-100	250 mL	nie krócej niż 1,5 godziny	2,78 mL/min (166,67 mL/godz.)
>100	500 mL	nie krócej niż 1,5 godziny	5,56 mL/min (333,33 mL/godz.)

*szybkość infuzji można dostosować w przypadku wystąpienia reakcji na infuzję (patrz punkt 4.4)

Jeśli u pacjentów wystąpią reakcje związane z infuzją, w tym reakcje nadwrażliwości lub reakcje anafilaktyczne, podczas infuzji, należy natychmiast przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których wystąpią działania niepożądane podczas infuzji domowej, powinni natychmiast przerwać proces infuzji i zwrócić się do osoby należącej do fachowego personelu medycznego. Kolejne infuzje mogą wymagać przeprowadzenia w warunkach szpitalnych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją

Zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją (IRR), definiowanych jako wszelkie powiązane zdarzenia niepożądane pojawiające się po rozpoczęciu infuzji i do 2 godzin po zakończeniu infuzji (patrz punkt 4.8). Najczęściej obserwowanymi objawami IRR były nadwrażliwość, świąd, nudności, zawroty głowy, dreszcze i ból mięśni.

Leczenie IRR musi być zależne od ciężkości reakcji i obejmować zmniejszenie szybkości infuzji, leczenie takimi produktami leczniczymi, jak leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i (lub) kortykosteroidy, w przypadku łagodnych do umiarkowanych reakcji. Premedykacja lekami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami może zapobiec kolejnym reakcjom w przypadkach, w których konieczne było zastosowanie leczenia objawowego, aczkolwiek u niektórych pacjentów IRR wystąpiły po otrzymaniu premedykacji (patrz punkt 4.2).

Nadwrażliwość

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie u pacjentów reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Jak w przypadku każdego podawanego dożylnie produktu białkowego, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego i mogą obejmować miejscowy obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy, ust i gardła), skurcz oskrzeli, niedociśnienie tętnicze, uogólnioną pokrzywkę, dysfagię, wysypkę, duszność, nagłe zaczerwienienie twarzy, dyskomfort w klatce piersiowej, świąd i niedrożność nosa. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje alergiczne lub reakcje typu anafilaktycznego, zaleca się natychmiastowe przerwanie podawania produktu leczniczego Elfabrio i postępowanie zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi dotyczącymi leczenia przypadków nagłych.

W przypadku pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości podczas infuzji produktu leczniczego Elfabrio, należy zachować ostrożność przy ponownym podaniu oraz odpowiedni sprzęt ratunkowy powinien być łatwo dostępny. Ponadto w przypadku pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości podczas infuzji ERT, w tym produktu leczniczego Elfabrio, odpowiedni sprzęt ratunkowy powinien być łatwo dostępny.

Immunogenność

W badaniach klinicznych obserwowano występowanie wywołanych leczeniem przeciwciał przeciwelekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) (patrz punkt 4.8).

Występowanie ADA przeciwko produktowi leczniczemu Elfabrio może być związane z wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji związanych z infuzją, a występowanie ciężkich IRR jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wynikiem ADA. Należy monitorować pacjentów, u których występują reakcje na infuzję lub reakcje immunologiczne na produkt leczniczy Elfabrio.

Ponadto należy monitorować pacjentów, którzy mają dodatni wynik ADA na inne enzymatyczne terapie zastępcze, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy Elfabrio oraz którzy zmieniają leczenie na produkt leczniczy Elfabrio.

Błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek

Podczas leczenia ERT może potencjalnie dojść do odkładania się kompleksów immunologicznych jako przejaw odpowiedzi immunologicznej na produkt. Podczas rozwoju klinicznego produktu leczniczego Elfabrio zgłoszono pojedynczy przypadek błoniasto-rozplamowego kłębuszkowego zapalenia nerek, spowodowanego odkładaniem się kompleksów immunologicznych w nerkach (patrz punkt 4.8). To zdarzenie prowadziło do przejściowego pogorszenia czynności nerek, które uległo poprawie po przerwaniu podawania produktu leczniczego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 48 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji ani badań metabolizmu *in vitro*. Biorąc pod uwagę metabolizm pegunigalzydazy alfa, jest mało prawdopodobne, aby uczestniczyła ona w interakcjach z innymi lekami, w których pośredniczy cytochrom P450.

Produkt leczniczy Elfabrio jest białkiem i spodziewanym sposobem rozkładu metabolicznego jest hydroliza peptydów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania pegunigalzydazy alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Elfabrio w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pegunigalzydaza alfa/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie produktu leczniczego Elfabrio do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Elfabrio, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak badań oceniających potencjalny wpływ pegunigalzydazy alfa na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały zaburzeń płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów po podaniu produktu leczniczego Elfabrio obserwowano zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego lub obwodowego (błędnikowego). Tacy pacjenci powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją, zgłaszane przez 6,3% pacjentów, następnie nadwrażliwość i astenia, każde z nich zgłaszane przez 5,6% pacjentów.

W badaniach klinicznych u 5 pacjentów (3,5%) wystąpiła ciężka reakcja, którą uznano za związaną z produktem leczniczym Elfabrio. Cztery z tych reakcji były potwierdzoną nadwrażliwością IgE-zależną (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość), która wystąpiła przy pierwszej infuzji produktu leczniczego Elfabrio i ustąpiła w ciągu doby od wystąpienia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane opisane poniżej odzwierciedlają dane uzyskane od 141 pacjentów z chorobą Fabry'ego, którzy otrzymywali produkt leczniczy Elfabrio w 8 badaniach klinicznych, zgodnie z dawkowaniem 1 mg/kg co dwa tygodnie lub 2 mg/kg co cztery tygodnie przez minimum 1 infuzję i do 6 lat.

Działania niepożądane są wymienione w tabeli 2. Informacje są przedstawione według klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane podczas leczenia produktem leczniczym Elfabrio

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	
	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość* nadwrażliwość typu I*	
Zaburzenia psychiczne	pobudzenie*	bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	parestezje* zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego* ból głowy*	zespół niespokojnych nóg neuropatia obwodowa neuralgia uczucie pieczenia drżenie*
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego)	
Zaburzenia naczyniowe		nagłe zaczerwienienie twarzy niedociśnienie tętnicze* nadciśnienie tętnicze* obrzęk limfatyczny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli* duszność* podrażnienie gardła* nieδροżność nosa* kichanie*
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności* ból brzucha* biegunka wymioty*	choroba refluksowa przełyku zapalenie błony śluzowej żołądka dyspepsja wzdęcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka* rumień* świąd*	zmniejszona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów ból mięśniowo-szkieletowy*	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		śliniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek przewlekła choroba nerek białkomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		ból brodawek sutkowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	astenia* dreszcze* ból w klatce piersiowej* ból*	wynaczynienie w miejscu infuzji obrzęk objawy grypopodobne ból w miejscu infuzji
Badania diagnostyczne		podwyższona temperatura ciała* zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwiększenie wskaźnika białko/kreatynina w moczu obecność krwinek białych w moczu zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi zwiększenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcja związana z infuzją*	

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	
	Często	Niezbyt często
Zaburzenia serca	dodatkové pobudzenia nadkomorowe	bradykardia* przerost lewej komory serca
<p>W tabeli 2 pogrupowano następujące preferowane terminy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość obejmuje: nadwrażliwość na lek • pobudzenie obejmuje: nerwowość • ból brzucha obejmuje: uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej • wysypka obejmuje: wysypkę plamisto-grudkową i swędzącą wysypkę • sztywność mięśniowo-szkieletowa odnotowana jako ból mięśniowo-szkieletowy obejmuje: ból mięśni • astenia obejmuje: złe samopoczucie i zmęczenie • ból w klatce piersiowej obejmuje: dyskomfort w klatce piersiowej i niekardiologiczny ból w klatce piersiowej • ból obejmuje: ból kończyny • obrzęk obwodowy odnotowany jako obrzęk 		

* Preferowane terminy uznawane jako IRR zgodnie z opisem w punkcie poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją (działania niepożądane w ciągu 2 godzin od infuzji)

IRR zgłaszano u łącznie 32 pacjentów (22%): 26 pacjentów (23%) leczonych dawką 1 mg/kg co dwa tygodnie i 6 pacjentów (20%) leczonych dawką 2 mg/kg co cztery tygodnie. Najczęściej zgłaszanymi objawami związanymi z IRR dla dawki 1 mg/kg były: nadwrażliwość, dreszcze, zawroty głowy, wysypka i świąd. Dla dawki 2 mg/kg najczęściej zgłaszanym objawem był ból. IRR miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowały podczas kontynuacji leczenia; jednak u 5 pacjentów (wyłącznie mężczyźni, dawka 1 mg/kg) wystąpiło 5 ciężkich IRR. Te 5 reakcji IRR było również poważnych. Cztery z tych zdarzeń były potwierdzonymi reakcjami nadwrażliwości typu I, a 3 doprowadziły do przerwania udziału w badaniu. Kolejny pacjent został później wycofany z badania po wystąpieniu kolejnej umiarkowanej IRR. Niemniej wszystkich 5 pacjentów wyzdrowiało w ciągu doby od wystąpienia dzięki odpowiedniemu leczeniu. IRR występowały głównie w pierwszym roku leczenia produktem leczniczym Elfabrio i nie obserwowano poważnych IRR w drugim roku i później.

Immunogenność

W badaniach klinicznych u 17 ze 111 pacjentów (16%) leczonych dawką 1 mg/kg produktu leczniczego Elfabrio co dwa tygodnie i u 0 z 30 pacjentów leczonych dawką 2 mg/kg produktu leczniczego Elfabrio co cztery tygodnie wystąpiły wywołane leczeniem przeciwciała przeciwekowe (ADA).

Błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek

Podczas rozwoju klinicznego produktu leczniczego Elfabrio u jednego ze 136 pacjentów, który otrzymywał leczenie dłużej niż 2 lata wystąpiło ciężkie zdarzenie w postaci błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek. Pacjent był ADA-dodatni w momencie rozpoczynania wlewo. Zdarzenie to prowadziło do przejściowego obniżenia eGFR i zwiększenia białkomoczu, bez dodatkowych objawów przedmiotowych lub podmiotowych. Biopsja ujawniła zależny od kompleksów immunologicznych charakter tego zdarzenia. Po przerwaniu leczenia wartość eGFR ustabilizowała się, a kłębuszkowe zapalenie nerek zgłoszono jako ustępujące.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano przedawkowania produktu leczniczego Elfabrio podczas badań klinicznych. Maksymalna badana dawka produktu leczniczego Elfabrio wynosiła 2 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie, a po większych dawkach nie stwierdzono żadnych szczególnych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcja związana z infuzją i ból w kończynie. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zwrócić się po natychmiastową pomoc medyczną.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy, kod ATC: A16AB20.

Mechanizm działania

Substancją czynną produktu leczniczego Elfabrio jest pegunigalzydaza alfa. Pegunigalzydaza alfa jest pegylovaną rekombinowaną postacią ludzkiej α -galaktozydazy-A. Sekwencja aminokwasów postaci rekombinowanej jest podobna do naturalnie występującego enzymu ludzkiego.

Pegunigalzydaza alfa uzupełnia lub zastępuje α -galaktozydazę-A, enzym, który katalizuje hydrolizę końcowych grup α -galaktozylowych oligosacharydów i polisacharydów w lizosomie, zmniejszając ilość nagromadzonego globotriaosyloceramidu (Gb3) i globotriaosylosfingozyny (lizo-Gb3).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pegunigalzydazy alfa oceniano u 142 pacjentów (94 mężczyzn i 48 kobiet), z których 112 otrzymywało pegunigalzydazę alfa w dawce 1 mg/kg co drugi tydzień.

Substrat choroby

Analizy biopsji nerek od niepoddawanych uprzednio leczeniu pacjentów leczonych pegunigalzydazą alfa w badaniu fazy I/II wykazały redukcję substratu globotriaosyloceramidu (Gb3) z kapilar okołocerkowych nerek, mierzoną za pomocą BLISS (Barisoni Lipid Inclusion Scoring System) w wysokości 68% w całej populacji (w tym kobiet, klasycznych mężczyzn i nieklasycznych mężczyzn narażonych na różne testowane dawki; n=13) po 6 miesiącach leczenia. Ponadto u 11 z 13 osób z dostępnymi biopsjami nastąpiło znaczne zmniejszenie ($\geq 50\%$) wyniku w skali BLISS po 6 miesiącach leczenia. Wartość lizo-Gb3 w osoczu zmniejszyła się o 49% po 12 miesiącach leczenia (n=16) i o 83% po 60 miesiącach leczenia (n=10). W badaniu fazy III, w której pacjenci przechodzili z agalzydazy beta na pegunigalzydazę alfa, wartości lizo-Gb3 w osoczu pozostawały stabilne po 24 miesiącach leczenia (+3,3 nM wartość średnia, n=48).

Czynność nerek

Czynność nerek była oceniana za pomocą szacunkowego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR – równanie CKD-EPI), a jego roczny spadek był pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w dwóch badaniach fazy III u dorosłych pacjentów z chorobą Fabry'ego, poddawanych uprzednio leczeniu ERT: BALANCE (badanie główne), randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównanie z agalzydazą beta, po przejściu z agalzydazy beta w miesiącu 12 (analiza pierwszorzędowa) i w miesiącu 24, oraz otwarte badanie z pojedynczą grupą, po przejściu z agalzydazy alfa, oba z długoterminowym badaniem przedłużonym.

Na podstawie badania głównego nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących równoważności wobec agalzydazy beta mierzonej rocznym eGFR, ponieważ dane dotyczące porównania pierwszorzędnego punktu końcowego w miesiącu 12 nie były same w sobie wystarczająco informacyjne ze względu na projekt i wielkość badania. Jednak mediany spadku eGFR od punktu początkowego do miesiąca 24 dla pegunigalzydazy i substancji porównawczej agalzydazy beta okazały się zbliżone. W miesiącu 12 średnie spadki eGFR wynosiły $-2,507 \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{rok}$ dla grupy otrzymującej pegunigalzydazę alfa i $-1,748$ dla grupy otrzymującej agalzydazę beta (różnica $-0,749 [-3,026, 1,507]$). W miesiącu 24 mediana spadków eGFR wynosiła $-2,514 [-3,788; -1,240] \text{ mL/min/1,73 m}^2/\text{rok}$ dla grupy otrzymującej pegunigalzydazę alfa i $-2,155 [-3,805; -0,505]$ dla grupy otrzymującej agalzydazę beta (różnica $-0,359 [-2,444, 1,726]$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Elfabrio w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Fabry'ego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podczas rozwoju klinicznego scharakteryzowano profil farmakokinetyczny (PK) pegunigalzydazy alfa w dawce 0,2, 1 i 2 mg/kg, podawanej co dwa tygodnie dorosłym pacjentom z chorobą Fabry'ego. Wyniki farmakokinetyczne dla wszystkich trzech poziomów dawek wykazały, że enzym był dostępny przez okresy 2-tygodniowe z okresem półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) wynoszącym od 53 do 134 godzin we wszystkich grupach dawek i dniach wizyt. Średnia wartość $AUC_{0-\infty}$ zwiększała się wraz ze wzrostem dawki w dniu 1 i przez cały czas trwania badania. Średnie wartości znormalizowanego względem dawki $AUC_{0-2\text{tyg}}$ były podobne dla wszystkich poziomów dawek, co wskazuje na liniową proporcjonalność do dawki. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 1 i 2 mg/kg produktu leczniczego Elfabrio, nastąpił wzrost średniego $t_{1/2}$ i $AUC_{0-\infty}$ wraz z wydłużeniem czasu trwania leczenia i odpowiednie zmniejszenie Cl i V_z , co wskazuje na wysycenie klirensu.

Pegunigalzydaza alfa jest białkiem i spodziewanym sposobem rozkładu metabolicznego jest hydroliza peptydów. W związku z tym nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały na farmakokinetykę produktu leczniczego Elfabrio w sposób istotny klinicznie. Masa cząsteczkowa pegunigalzydazy alfa wynosi $\sim 116 \text{ kDa}$, co stanowi dwukrotność wartości odcięcia dla filtracji kłębuszkowej, co wyklucza filtrację i (lub) rozkład proteolityczny w nerkach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma badań na zwierzętach, które oceniałyby potencjał rakotwórczy lub mutageny produktu leczniczego Elfabrio.

W 6-miesięcznym badaniu toksyczności przewlekłej w myszy zwiększona częstość występowania i (lub) średnie nasilenie wieloogniskowej nefropatii i śródmiąższowego nacieku limfocytarnego w nerkach, wakuolizacja i martwica hepatocytów w wątrobie były ograniczone do samców i samic, którym podawano dużą dawkę 40 mg/kg/wstrzyknięcie (3,2-krotność ekspozycji u ludzi w odniesieniu do AUC po podaniu dawki 1 mg/kg); u małych odnotowano zwiększoną częstość występowania przerostu komórek Kupffera w wątrobie (7,6-krotnie powyżej AUC osiągniętego u ludzi po podaniu dawki 1 mg/kg); wszystkie zmiany ustąpiły w okresie regeneracji.

Badania na zwierzętach wykazały niską ekspozycję ogólnoustrojową u płodu (pomiędzy 0,005 a 0,025% ekspozycji ogólnoustrojowej u matek) i karmionych młodych (maksymalnie 0,014% w porównaniu z ekspozycją ogólnoustrojową u matek) po wielokrotnym leczeniu matek pegunigalzydazą alfa. Badania płodności i toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu nie wykazały dowodów na zaburzenia płodności, działanie toksyczne na zarodek lub działanie teratogenne. Nie przeprowadzono jednak badań toksycznego wpływu na rozwój w okresie przedurodzeniowym i pourodzeniowym z pegunigalzydazą alfa i nie są znane zagrożenia dla płodu i młodych w okresie późnej ciąży i laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trisodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy
Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Rozcieńczony roztwór do infuzji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przygotowanego roztworu przez 72 godziny w temperaturze 2°C-8°C oraz poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania produktu, który nie powinien zazwyczaj być dłuższy niż 24 godzin w lodówce (2°C-8°C) lub 8 godzin w przypadku przechowywania w temperaturze poniżej 25°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (przezroczyste szkło 15R) o pojemności 10 mL, zamknięta powlekanym korkiem gumowym i aluminiowym zrywanym wieczkiem.

Opakowania po 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Elfabrio jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylniej. Należy stosować technikę aseptyczną.

Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Jeśli istnieje podejrzenie zanieczyszczenia, nie wolno używać fiolek. Należy unikać wstrząsania lub mieszania tego produktu leczniczego.

Podczas przygotowywania infuzji nie wolno używać igieł filtrujących.

Należy określić liczbę fiolek do rozcieńczenia na podstawie masy ciała danego pacjenta i wyjąć potrzebne fioleki z lodówki, aby mogły osiągnąć temperaturę pokojową (w ciągu około 30 minut).

Rozcieńczenie

- 1) Określić całkowitą liczbę fiolek potrzebnych do infuzji.

Liczba potrzebnych fiolek zależy od całkowitej dawki wymaganej dla każdego pacjenta i wymaga obliczenia dawkowania opartego na masie ciała.

Przykładowe obliczenie dawki całkowitej u pacjenta o masie ciała 80 kg, któremu przepisano 1 mg/kg, to:

- Masa ciała pacjenta (w kg) \div 2 = objętość dawki (w mL)
- Przykład: pacjent o masie ciała 80 kg \div 2 = 40 mL (objętość do pobrania).
- Zakładając, że z każdej fiołki można pobrać 10 mL, w tym przykładzie potrzebne są 4 fiołki.

- 2) Pozostawić wymaganą liczbę fiolek do osiągnięcia temperatury pokojowej przed rozcieńczeniem (około 30 minut).

Wzrokowo ocenić fiołki. Nie używać, jeśli brak jest wieczka lub jest pęknięte. Nie używać, jeśli obecne są cząstki stałe lub wystąpiła zmiana zabarwienia.

Unikać wstrząsania lub mieszania fiołek.

- 3) Z worka infuzyjnego pobrać i odrzucić taką samą objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji jak obliczona w kroku 1.
- 4) Pobrać wymaganą objętość roztworu produktu leczniczego Elfabrio z fiołek i rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji, do całkowitej objętości opartej na masie ciała pacjenta, określonej w tabeli 4 poniżej.

Tabela 4: Minimalna całkowita objętość infuzji dla pacjentów według masy ciała

Masa ciała pacjenta	Minimalna całkowita objętość infuzji
<70 kg	150 mL
70-100 kg	250 mL
>100 kg	500 mL

Wstrzyknąć produkt leczniczy Elfabrio bezpośrednio do worka infuzyjnego.

NIE wstrzykiwać w przestrzeń powietrzną worka infuzyjnego.

Delikatnie odwrócić worek infuzyjny w celu wymieszania roztworu, unikając energicznego wstrząsania i mieszania.

Rozcieńczony roztwór należy podawać przy użyciu zintegrowanego filtra 0,2 μ m o niskiej zdolności wiązania białek.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Włochy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1724/001

EU/1/23/1724/002

EU/1/23/1724/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04.05.2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.