

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8..

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Elfabrio 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 20 mg пегунигалсидаза алфа (pegunigalsidase alfa) в обем 10 ml или 5 mg пегунигалсидаза алфа (pegunigalsidase alfa) в обем 2,5 ml, при концентрация 2 mg/ml.

Концентрацията показва количеството пегунигалсидаза алфа с оглед на пегилирането.

Пегунигалсидаза алфа се произвежда в тютюневи клетки (*Nicotiana tabacum* BY2 клетки) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Активното вещество - пегунигалсидаза алфа, представлява ковалентен конюгат на prh-alpha-GAL-A с полиетиленгликол (PEG).

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същия терапевтичен клас. За допълнителна информация вижте точка 5.1.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон 10 ml съдържа 46 mg натрий.

Всеки флакон 2,5 ml съдържа 11,5 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Elfabrio е показан за дългосрочна ензимна заместителна терапия при възрастни пациенти с потвърдена диагноза болест на Fabry (дефицит на алфа-галактозидаза).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с пегунигалсидаза алфа трябва да се прилага от лекар с опит в лечението на пациенти с болест на Fabry.

Трябва да има на разположение подходящи мерки за медицинска помощ, когато пегунигалсидаза алфа се прилага при пациенти, които не са били подлагани на лечение преди

това, или които са получили тежки реакции на свръхчувствителност към пегунигалсидаза алфа в миналото.

Препоръчва се премедикация с антихистамини и/или кортикостероиди при пациенти, които преди това са имали реакции на свръхчувствителност към пегунигалсидаза алфа или към други ензимни заместителни терапии (enzyme replacement therapies, ERT) (вж. точка 4.4).

Дозировка

Препоръчителната доза пегунигалсидаза алфа е 1 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Лечението може да се прилага и при доза 2 mg/kg телесно тегло, веднъж на всеки четири седмици, при пациенти, стабилни на лечение с ERT (вж. точка 4.4 Проследяване на лечението).

За указания относно реконституирането вижте точка 6.6.

Пациенти, преминаващи от лечение с агалсидаза алфа или бета

За първите 3 месеца от лечението с пегунигалсидаза алфа схемата за премедикация трябва да се запази, с прекратяване на премедикацията на стъпки въз основа на съответната поносимост на пациентите.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Бъбречната функция трябва да се оценява редовно по време на лечението с пегунигалсидаза алфа (вж. точка 4.4).

Старческа възраст (≥ 65 години)

Безопасността и ефикасността на пегунигалсидаза алфа при пациенти на възраст над 65 години не са оценявани и за тези пациенти не могат да се препоръчат алтернативни схеми на прилагане. Пациентите в старческа възраст може да се лекуват със същата доза като други възрастни пациенти, вижте точка 5.1.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на пегунигалсидаза алфа при деца и юноши на възраст от 0 до 17 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За приложение само чрез интравенозна инфузия.

Пегунигалсидаза алфа не трябва да се влива по една и съща интравенозна линия с други продукти.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

След приготвяне разределеният разтвор трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия и да се филтрира през вграден 0,2 μ m филтър с ниска степен на свързване с протеини.

Пациентът трябва да се наблюдава за реакции, свързани с инфузията (infusion-related reactions, IRR) в продължение на два часа след инфузията; вижте точка 4.4.

За повече подробности относно работата с пегунигалсидаза алфа преди приложение вижте точка 6.6.

Приложение в домашни условия

Инфузия на пегунигалсидаза алфа в домашни условия може да се обмисли, ако пациентът понася добре инфузиите и няма анамнеза за умерени или тежки IRR в продължение на няколко месеца.

Решението за преминаване към инфузия в домашни условия трябва да се вземе след оценка и препоръка от лекуващия лекар. Пациентът трябва да е в стабилно състояние от медицинска гледна точка. Трябва да се установят и да са на разположение средства за инфузия в домашни условия, ресурси и процедури, включително обучение, за медицинския специалист, отговорен за провеждането на инфузията в домашни условия.

Медицинският специалист трябва винаги да е на разположение по време на инфузията в домашни условия и определено време след инфузията.

Лекуващият лекар и/или медицинска сестра трябва да осигури подходящо обучение на пациента и/или болногледача преди започване на инфузия в домашни условия. Дозата и скоростта на инфузията, използвани в домашни условия, трябва да останат същите като тези, използвани в болнична среда; те трябва да се променят само под надзора на лекуващия лекар.

Скорост и продължителност на инфузията

Таблица 1: Препоръчителна доза и време на инфузия при интравенозно приложение на пегунигалсидаза алфа 1 mg/kg телесно тегло на всеки 2 седмици

Първоначална инфузия 1 mg/kg телесно тегло на всеки 2 седмици			
Телесно тегло (kg)	Общ обем (ml)	Време на инфузия	Скорост на инфузия*
< 70	150 ml	≥ 3 часа	0,83 ml/min (50 ml/h)
70-100	250 ml	≥ 3 часа	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
> 100	500 ml	≥ 3 часа	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
Поддържаща инфузия			
Таргетната продължителност на инфузията може да бъде постигната в зависимост от поносимостта на пациента. Увеличаването на скоростта на инфузията трябва да се осъществява постепенно, като се започне от скоростта, зададена при първата инфузия.			
1 mg/kg телесно тегло на всеки 2 седмици			
Телесно тегло (kg)	Общ обем (ml)	Време на инфузия	Скорост на инфузия*
< 70	150 ml	≥ 1,5 часа	1,68 ml/min (100 ml/h)
70-100	250 ml	≥ 1,5 часа	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
> 100	500 ml	≥ 1,5 часа	5,56 ml/min (333,33 ml/h)

*скоростта на инфузия може да се коригира в случай на реакция, свързана с инфузията (вж. точка 4.4)

Таблица 2: Препоръчителна доза и време на инфузия при интравенозно приложение на пегунигалсидаза алфа 2 mg/kg телесно тегло на всеки 4 седмици

Първоначална инфузия 2 mg/kg телесно тегло на всеки 4 седмици			
Телесно тегло (kg)	Общ обем (ml)	Време на инфузия	Скорост на инфузия*
< 70	150 ml	≥ 4,5 часа	0,56 ml/min (33,33 ml/h)
70-100	250 ml	≥ 4,5 часа	0,93 ml/min (55,56 ml/h)
> 100	500 ml	≥ 6 часа	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
Поддържаща инфузия			
Таргетната продължителност на инфузията може да бъде постигната в зависимост от поносимостта на пациента. Увеличаването на скоростта на инфузията трябва да се осъществява постепенно, като се започне от скоростта, зададена при първата инфузия.			
2 mg/kg телесно тегло на всеки 4 седмици			
Телесно тегло (kg)	Общ обем (ml)	Време на инфузия	Скорост на инфузия*
< 70	150 ml	≥ 2 часа	1,25 ml/min (75 ml/h)
70-100	250 ml	≥ 2 часа	2,08 ml/min (125 ml/h)
> 100	500 ml	≥ 3 часа	2,78 ml/min (166,67 ml/h)

*скоростта на инфузия може да се коригира в случай на реакция, свързана с инфузията (вж. точка 4.4)

Ако пациентите получат реакции, свързани с инфузията, включително реакции на свръхчувствителност или анафилактични реакции по време на инфузията, инфузията трябва да се спре незабавно и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.4).

Пациентите, които получат нежелани събития по време на инфузията в домашни условия, трябва незабавно да спрат процеса на инфузия и да потърсят помощ от медицински специалист. Може да се наложи последващите инфузии да се направят в клинична обстановка.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Проследяване на лечението

При пациенти, преминали към лечение с пегунигалсидаза алфа 2 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки 4 седмици, трябва да се извършва редовно проследяване (напр. след 3, 6, 12, 18 и 24 месеца). Проследяването трябва да включва най-малкото оценка на нивото на lyso-Gb3, на бъбречните (eGFR, протеинурия), сърдечните (LVMi, NT-proBNP, тропонин или ЕКГ), както и на биохимичните показатели. Промяната в отделен показател трябва да се интерпретира в контекста на общия клиничен статус на пациента, а клинично значимото влошаване трябва да е повод за преоценка на режима на лечение.

Реакции, свързани с инфузията

Има съобщения за реакции, свързани с инфузията (IRR), дефинирани като всякакви свързани нежелани събития с начало след започването на инфузията и до 2 часа след края на инфузията (вж. точка 4.8). Най-често наблюдаваните симптоми на IRR са свръхчувствителност, сърбеж, гадене, замаяване, втрисане и болка в мускулите.

Лечението на IRR трябва да се основава на тежестта на реакцията и да включва понижаване на скоростта на инфузията и лечение с лекарствени продукти, като антихистамини, антипиретици и/или кортикостероиди за леки до умерени реакции. Премедикацията с антихистамини и/или кортикостероиди може да предотврати следващи реакции в случаи, при които се е наложило симптоматично лечение, въпреки че при някои пациенти IRR са възниквали след получаване на премедикация (вж. точка 4.2).

Свръхчувствителност

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност при пациенти в клинични проучвания (вж. точка 4.8). Както при всички интравенозни протеинови продукти, може да се проявят реакции на свръхчувствителност от алергичен тип и те могат да включват локализиран ангиоедем (включително оток на лицето, устата и гърлото), бронхоспазм, хипотония, генерализирана уртикария, дисфагия, обрив, диспнея, зачервяване, дискомфорт в гърдите, пруритус, гадене, втрисане и назална конгестия. Ако възникнат тежки реакции от алергичен или анафилактичен тип, препоръчва се незабавно спиране на пегунигалсидаза алфа и приложение на актуалните медицински стандарти за спешно лечение.

При пациенти, които са получили тежки реакции на свръхчувствителност по време на инфузия с пегунигалсидаза алфа, повторното прилагане трябва да се извършва с повишено внимание и трябва да има на разположение подходящи средства за незабавно оказване на медицинска помощ. Освен това при пациенти, които са получили тежки реакции на свръхчувствителност при инфузия на ERT, включително пегунигалсидаза алфа, трябва да има на разположение подходящи средства за незабавно оказване на медицинска помощ.

Имуногенност

В клинични проучвания е наблюдавано развитие на индуцирани от лечението антилекарствени антитела (ADA - *anti-drug antibodies*) (вж. точка 4.8).

Наличието на ADA към пегунигалсидаза алфа може да бъде свързано с по-висок риск от реакции, свързани с инфузията, и при пациенти с положителен резултат за ADA е по-вероятно да възникнат тежки IRR. Пациенти, които развиват реакции, свързани с инфузията, или имунни реакции при лечение с пегунигалсидаза алфа, трябва да бъдат наблюдавани.

В допълнение, пациенти, които са положителни за ADA към други ензимни заместителни терапии, които са получили реакции на свръхчувствителност към пегунигалсидаза алфа и пациенти, които преминават към лечение с пегунигалсидаза алфа, трябва да бъдат наблюдавани.

Мембранопрролиферативен гломерулонефрит

По време на лечение с ERT потенциално може да се получи отлагане на имунни комплекси като проява на имунологичен отговор към продукта. Има съобщение за единичен случай на мембранопрролиферативен гломерулонефрит по време на клиничното разработване на пегунигалсидаза алфа, вследствие на отлагане на имунни комплекси в бъбреците (вж. точка 4.8). Събитието е довело до временно понижаване на бъбречната функция, която се е подобрила при преустановяване на лекарствения продукт.

Пациенти с бъбречно увреждане

Наличието на значимо бъбречно увреждане ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) може да ограничи бъбречния отговор към ензимната заместителна терапия, което е възможно да се дължи на подлежащи необратими патологични промени. В такива случаи загубата на бъбречна функция остава в очаквания диапазон на естествената прогресия на заболяването. Препоръчва се редовна оценка на промените в изчислената скорост на гломерулна филтрация (estimated glomerular filtration rate, eGFR) по време на лечението с пегунигалсидаза алфа.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 46 mg натрий на флакон 10 ml, които са еквивалентни на 2% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Този лекарствен продукт съдържа 11,5 mg натрий на флакон 2,5 ml, които са еквивалентни на 1% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията и *in vitro* проучвания за метаболизма. Въз основа на метаболизма си, пегунигалсидаза алфа е малко вероятен кандидат за взаимодействия от типа лекарство-лекарство, медирирани от цитохром P450.

Пегунигалсидаза алфа е протеин и се очаква да се разгражда метаболитно чрез пептидна хидролиза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на пегунигалсидаза алфа при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на пегунигалсидаза алфа по време на бременност, освен ако не е категорично необходима.

Кърмене

Не е известно дали пегунигалсидаза алфа/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на пегунигалсидаза алфа в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с пегунигалсидаза алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма проучвания, оценяващи потенциалния ефект на пегунигалсидаза алфа върху фертилитета при хора.

Проучванията при животни не показват данни за нарушен фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При някои пациенти са наблюдавани замайване, синкоп или световъртеж след приложение на пегунигалсидаза алфа. Такива пациенти трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини, докато симптомите отшумят.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са реакции, свързани с инфузията, съобщавани при 7,8% от пациентите, следвани от гадене и астения - и двете съобщавани при 5,6% от пациентите, и главоболие, съобщавано при 4,2% от пациентите.

В клинични проучвания 5 пациенти (3,5%) са получили сериозна реакция, за която се счита, че е свързана с пегунигалсидаза алфа. Четири от тези реакции са потвърдени IgE-медиирани реакции на свръхчувствителност (бронхоспазъм, свръхчувствителност), които са възникнали при първата инфузия на пегунигалсидаза алфа и са отшумели в рамките на деня след възникването.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Данните, описани по-долу, отразяват данни от 141 пациенти с болест на Fabry, които са получавали пегунигалсидаза алфа в 8 клинични проучвания, с придържане към дозировката 1 mg/kg на всеки две седмици или 2 mg/kg на всеки четири седмици за минимум 1 инфузия, до 7 години.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 3. Информацията е представена по системно-органен клас. Честотите са дефинирани по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Нежелани реакции, съобщавани по време на лечение с пегунигалсидаза алфа

Системо-органен клас	Честота	
	Чести	Нечести
Нарушения на имунната система	свръхчувствителност* свръхчувствителност от тип I*	
Психични нарушения	ажитация*	инсомния
Нарушения на нервната система	парестезии* замайване* главоболие*	синдром на неспокойните крака периферна невропатия невралгия усещане за парене тремор* синкоп*
Нарушения на ухото и лабиринта	световъртеж	
Съдови нарушения		зачервяване хипотония* хипертония* лимфедем
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		бронхоспазъм* кихане* назална конгестия* диспнея* дражнене на гърлото* стягане в гърлото
Стомашно-чревни нарушения	гадене* болка в корема* диария повръщане*	гастроезофагеална рефлуксна болест гастрит диспепсия флатуленция

Системо-органен клас	Честота	
	Чести	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив* еритем* сърбеж*	хипохидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия мускулно-скелетна болка*	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		мембранопролиферативен гломерулонефрит хронично бъбречно заболяване протеинурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		болка в зърната на гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения* втрисане* болка в гърдите* болка*	грипоподобно заболяване екстравазация на мястото на инфузия болка на мястото на инфузия едем
Изследвания		повишена телесна температура* повишено съотношение протеин/креатинин в урината положителен резултат за бели кръвни клетки в урината повишена пикочна киселина в кръвта повишено тегло
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	реакция, свързана с инфузията*	
Сърдечни нарушения	надкамерни екстрасистоли	
Следните предпочитани термини са групирани в Таблица 3: • свръхчувствителност включва: лекарствена свръхчувствителност • ажитация включва: нервност • болка в корема включва: дискомфорт в областта на корема • обрив включва: макулопапулозен обрив и сърбящ обрив • мускулно-скелетна скованост, документирана като мускулно-скелетна болка, включва: миалгия • астения включва: неразположение и умора • болка в гърдите включва: дискомфорт и несърдечна болка в гърдите • болка включва: болка в крайник • периферен едем, документиран като едем		

* Предпочитани термини, считани за IRR, както са описани в раздела по-долу.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Реакции, свързани с инфузията (нежелани лекарствени реакции в рамките на 2 часа след инфузията)

Има съобщения за IRR при общо 36 пациенти (25%): 26 пациенти (23%), лекувани с 1 mg/kg на всеки две седмици и 10 пациенти (34%), лекувани с 2 mg/kg на всеки четири седмици. Най-често съобщаваните симптоми, свързани с IRR, съобщени за доза 1 mg/kg, са: свръхчувствителност, втрисане, замайване, обрив и сърбеж. За дозата 2 mg/kg най-често съобщаваните симптоми са болка, главоболие и гадене. Повечето IRR са били леки или умерени по тежест и са отшумели при продължително лечение; въпреки това 5 пациенти (всички от мъжки пол, с доза 1 mg/kg) са получили 5 тежки IRR. Тези 5 IRR са били също и сериозни. Четири от тези събития са потвърдени реакции на свръхчувствителност от тип I, а 3

са довели до прекратяване на участието в проучването. По-късно участието в проучването на още един пациент е било прекратено след възникване на друга умерена IRR. Всичките 5 пациенти, обаче, са се възстановили в рамките на деня след възникване на събитието, с подходящо лечение. IRR възникват предимно в рамките на първата година от лечението с пегунигалсидаза алфа и не са наблюдавани сериозни IRR по време на втората година и след това.

Имуногенност

В клинични проучвания 17 от 111 пациенти (16%), лекувани с 1 mg/kg пегунигалсидаза алфа на всеки две седмици, и 1 от 30 пациенти (3,4%), лекувани с 2 mg/kg пегунигалсидаза алфа на всеки четири седмици, са развили индуцирани от лечението антилекарствени антитела (ADA).

Мембранопротрофративен гломерулонефрит

По време на клиничното разработване на пегунигалсидаза алфа един пациент от 141 е съобщил за тежко събитие на мембранопротрофративен гломерулонефрит след получаване на лечение в продължение на повече от 2 години. Пациентът е имал положителен резултат за ADA в началото на инфузиите. Събитието е довело до преходно понижаване на eGFR и повишаване на нивото на протеинурия, без допълнителни признаци или симптоми. Биопсия е показала имунокомплекс-медирано естество на това събитие. При прекратяване на лечението стойностите на eGFR са се стабилизирани и гломерулонефритът е докладван като отшумяващ.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за предозиране на пегунигалсидаза алфа по време на клинични проучвания. Максималната изпитвана доза пегунигалсидаза алфа е 2 mg/kg телесно тегло на всеки две седмици и не са установени специфични признаци и симптоми след приложение на по-високите дози. Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции, свързани с инфузията, и болка в крайник. При подозрение за предозиране трябва да се потърси спешна медицинска помощ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, ензими, АТС код: A16AB20.

Механизъм на действие

Активното вещество на Elfabrio е пегунигалсидаза алфа. Пегунигалсидаза алфа е пегилирана рекомбинантна форма на човешка α -галактозидаза-А. Аминокиселинната последователност на рекомбинантната форма е сходна с тази на естествения човешки ензим.

Пегунигалсидаза алфа допълва или замества α -галактозидаза-А - ензима, който катализира хидролизата на терминалните α -галактозни части на олигозахаридите и полизахаридите в лизозомата, намалявайки количеството на натрупваните глоботриаозилцерамид (Gb3) и глоботриаозилсфингозин (Lyso-Gb3).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност

Ефикасността и безопасността на пегунигалсидаза алфа са оценени при 141 пациенти. Сред тях ефикасността е оценена при 111, получаващи пегунигалсидаза алфа 1 mg/kg веднъж на всеки две седмици (E2W), и при 29, получаващи пегунигалсидаза алфа 2 mg/kg телесно тегло веднъж на всеки четири седмици (E4W).

Субстрат, свързан със заболяването

Анализът на бъбречни биопсии от пациенти, лекувани с пегунигалсидаза алфа при доза 1 mg/kg телесно тегло E2W в проучване фаза 1/2, показва понижаване с 68% на нивата на субстрата глоботриаозилцерамид (Gb3) от перитубуларните капиляри, измерени със системата на Barisoni за определяне на скората за липидно включване (Barisoni Lipid Inclusion Scoring System, BLISS), в общата популация (включваща жени, мъже с класическа форма на болестта и мъже с атипична форма с късно начало, с експозиция на различни изпитвани дози; n=13) след 6 месеца на лечение. Освен това 11 от 13 участници с налични биопсии имат значимо намаление ($\geq 50\%$) на BLISS скората след 6 месеца на лечение. Плазмените нива на lyso-Gb3 се понижават с 49% след 12 месеца на лечение (n=16) и с 83% след 60 месеца на лечение (n=10). В проучване фаза 3, в което пациентите преминават от лечение с агалсидаза бета на лечение с пегунигалсидаза алфа при доза 1 mg/kg телесно тегло E2W, стойностите на плазмените нива на lyso-Gb3 остават стабилни след 24 месеца на лечение (средна стойност +3,3 pM, n=48).

В открито проучване фаза 3 при 29 пациенти с болест на Fabry, стабилизирани с ERT (агалсидаза алфа или агалсидаза бета), стойностите на lyso-Gb3 са оценени преди и след преминаването на лечение с пегунигалсидаза алфа при доза 2 mg/kg телесно тегло E4W. Медианата (Q1, Q3) на наблюдаваните плазмени нива на lyso-Gb3 на изходно ниво е 17,2 (12,1; 32,8) pmol/l при пациенти от мъжки пол в проучването (n = 23) и 4,4 (2,9; 5,9) pmol/l при пациентите от женски пол в проучването (n = 6). При мъже медианата (Q1, Q3), промените в нивата на lyso-Gb3 след 1, 2, и 4 години, в сравнение с изходните нива, са съответно +5,1 (0,3; 7,8); +4,5 (-0,1; 9,4) и +2,7 (-2,0; 7,4) pmol/l. При жени медианата (Q1, Q3), промените в нивата на lyso-Gb3 след 1, 2 и 4 години, в сравнение с изходните нива, са съответно -0,1 (-0,4; 0,2); +0,2 (-0,2; 0,7) и -0,3 (-1,0; 1,2) pmol/l.

Бъбречна функция

Бъбречната функция е оценена чрез изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR – уравнение на CKD-EPI) и наклонът на кривата от нейните измервания на годишна база е първичната крайна точка за ефикасност в няколко проучвания фаза 3.

В две проучвания фаза 3 е оценена пегунигалсидаза алфа 1 mg/kg E2W при възрастни пациенти с болест на Fabry, лекувани преди това с ERT: BALANCE (основно проучване), рандомизирано, двойносляпо проучване за директно сравнение с агалсидаза бета, след преминаване от лечение с агалсидаза бета на месец 12 (първичен анализ) и месец 24, и едно открито проучване с едно рамо, след преминаване от лечение с агалсидаза алфа, като и двете проучвания са с последващо дългосрочно продължение на проучването.

Окончателно заключение за не по-малка ефикасност в сравнение с агалсидаза бета въз основа на измерванията на eGFR на годишна база не може да бъде направено от данните от основното проучване, при положение че данните от сравнението по отношение на първичната крайна точка на месец 12 сами по себе си не са достатъчно информативни поради дизайна и големината на изпитването. Въпреки това медианите на наклона на кривата на eGFR от изходно ниво до месец 24 за пегунигалсидаза и компаратора агалсидаза бета изглеждат близки. На месец 12 средните стойности на наклона на кривата на eGFR са -2,5 ml/min/1,73 m²/година за рамото на лечение с пегунигалсидаза алфа и -1,7 за рамото на лечение с агалсидаза бета (разлика -0,8 [-3,0; 1,5]). На месец 24 медианите на наклона на кривата на eGFR са -2,5 [-3,8; -1,2] ml/min/1,73 m²/година за рамото на лечение с пегунигалсидаза алфа и -2,2 [-3,8; -0,5] за рамото на лечение с агалсидаза бета (разлика -0,36 [-2,4; 1,7]).

Бъбречната функция е оценена също и чрез наклона на кривата на eGFR на годишна база в проучване фаза 3 за изследване на пегунигалсидаза алфа 2 mg/kg E4W при възрастни пациенти с болест на Fabry, лекувани преди това с ERT: това проучване е открито, с едно рамо, след преминаване от лечение с агалсидаза бета или агалсидаза алфа, с последващо дългосрочно продължение на проучването.

Средната стойност (SD) на наклона на кривата на eGFR на годишна база в популацията за оценка на ефикасността е съответно -1,8 (3,7) и -2,0 (2,1) ml/min/1,73 m²/година на изходното ниво преди лечението и по време на лечението с пегунигалсидаза алфа 2 mg/kg E4W, продължило ≥ 4 години.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Elfabrio в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на болест на Fabry (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Плазменият фармакокинетичен (ФК) профил на пегунигалсидаза алфа е охарактеризиран в хода на клиничното разработване при дози 0,2, 1 и 2 mg/kg, прилагани на всеки две седмици, и 2 mg/kg, прилагани на всеки четири седмици, при възрастни пациенти с болест на Fabry. Фармакокинетичните резултати (некомпартиментен ФК анализ) за всички дозови нива са показали наличност на ензима през целите интервали на прилагане с плазмен полуживот ($t_{1/2}$) в диапазона 53-134 часа в различните дозови групи и дни на визита.

При възрастни пациенти, които преди това не са лекувани с ERT, в ден 1 средните стойности за нормализираните за доза AUC са сходни за всички дозови нива, което показва линейна пропорционалност на дозата в диапазона на изпитваните дози (0,2; 1 и 2 mg/kg на всеки две седмици). На 3-тия, 6-ия и 12-ия месец средните стойности за AUC и C_{last} са се повишили повече от пропорционално на дозата с относително висока интериндивидуална вариабилност в групата с 0,2 mg/kg, а при някои визити - в групите с доза 1 и 2 mg/kg. При пациенти, получавали 1 и 2 mg/kg пегунигалсидаза алфа, е имало повишение на средните стойности на $t_{1/2}$ и AUC_{0-2wk} с увеличаване на продължителността на лечението и съответно намаление на CL и V_z , което предполага насищане на клирънса.

При възрастни пациенти, лекувани преди това с ERT, при схема на приложение 1 mg/kg на всеки две седмици средната C_{max} е в диапазона от 21,2 до 23,3 $\mu\text{g/ml}$, а средната AUC_{last} е в диапазона от 972 до 1 156 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Всички наблюдения на ФК показатели показват последователен ФК профил на пегунигалсидаза алфа в продължение на 2-годишния период на изпитваното лечение.

При схема на приложение 2 mg/kg на всеки четири седмици средната C_{max} е в диапазона от 36 до 47 $\mu\text{g/ml}$, а средната AUC_{last} е в диапазона от 1 648 до 2 179 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Изглежда, че ФК не се променя с времето.

Популационно ФК моделиране показва, че стационарно състояние се достига ефективно в рамките на първия месец на лечението с незначително кумулиране както при лекуваните преди това с ERT, така и при нелекуваните преди това с ERT пациенти, независимо от схемата на приложение.

Пегунигалсидаза алфа е протеин и се очаква да се разгражда метаболитно чрез пептидна хидролиза. Следователно нарушената чернодробна функция не се очаква да засегне фармакокинетиката на пегунигалсидаза алфа по клинично значим начин. Молекулното тегло на пегунигалсидаза алфа е ~116 kDa, което е два пъти над праговата стойност за гломерулна филтрация, изключвайки по този начин филтрация и/или протеолитично разграждане в бъбреците.

Популационният ФК модел показва, че в течение на 4-седмичен интервал AUC и C_{avg} са симулирани като сходни след схема на приложение 1 mg/kg на всеки две седмици или 2 mg/kg на всеки четири седмици, докато C_{max} е симулирана като 2-пъти по-висока, а C_{min} е симулирана като 0,4 пъти по-ниска при схемата на приложение 2 mg/kg на всеки четири седмици. ФК/ФД анализи показват, че не може да бъде изразена количествено ясна връзка между експозицията на пегунигалсидаза алфа и промяната от изходно ниво в lyso-Gb3 на 12-тия месец на лечението, или с наклона на кривата от измерванията на eGFR на годишна база. Въпреки факта, че данните не подкрепят количественото изражение на връзка експозиция-отговор, наблюдавано е препокриване на медианата [Q1, Q3] на концентрациите на lyso-Gb3 на изходно ниво, 24 месеца и 48 месеца след преминаване от ERT на 2 mg/kg E4W (вж. точка 5.1).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма проучвания при животни за оценка на канцерогенния или мутагенния потенциал на пегунигалсидаза алфа.

В 6-месечното проучване за хронична токсичност при мишки е имало повишена честота и/или средна тежест на мултифокална нефропатия и интерстициална лимфоцитна инфилтрация в бъбреците и вакуолизация и некроза на хепатоцитите в черния дроб, ограничени до мъжки и женски животни, при които е прилагана високата доза 40 mg/kg/инжекция (3,2 пъти по-висока от експозицията при хора по отношение на AUC след доза 1 mg/kg); при маймуни е установена повишена честота на хипертрофия на клетките на Kupffer в черния дроб (7,6 пъти над AUC, достигана при хора след доза 1 mg/kg); всички находки са отшумели по време на периода на възстановяване.

Проучванията при животни са показали ниска системна експозиция на фетуса (между 0,005 и 0,025% от системната експозиция на майките) и на сучещите малки (максимум 0,014% в сравнение със системната експозиция на майките) след многократно третиране на майките с пегунигалсидаза алфа. Токсикологичните проучвания за фертилитета и ембриофеталното развитие не показват данни за увреден фертилитет, ембрионална токсичност или тератогенност. Не са провеждани обаче проучвания с пегунигалсидаза алфа за токсичност за пренаталното и постнаталното развитие и рисковете за фетуса и малките по време на късната бременност и лактацията са неизвестни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Тринатриев цитрат дихидрат
Лимонена киселина
Натриев хлорид

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години

Разреден инфузионен разтвор

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 72 часа, както при 2 °C-8 °C, така и под 25 °C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не трябва да превишават 24 часа в хладилник (2 °C-8 °C) или 8 часа, ако се съхранява при температура под 25 °C, освен ако разреждането не се извършва при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C-8 °C).

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 10 ml (прозрачно стъкло 15R), затворен с гумена запушалка с покритие и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Флакон 2,5 ml (прозрачно стъкло 6R), затворен с гумена запушалка с покритие и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Опаковки от 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пегунигалсидаза алфа е само за интравенозна инфузия. Трябва да се използва асептична техника.

Флаконите са само за еднократна употреба.

При съмнение за контаминация флаконът не трябва да се използва. Разклащането или енергичното разтръскване на този лекарствен продукт трябва да се избягва.

Не трябва да се използват филтърни игли по време на приготвянето на инфузията.

Броят на флаконите, които трябва да бъдат разреждени, трябва да се определи въз основа на теглото на отделния пациент, като необходимите флакони трябва да се извадят от хладилника, за да могат да достигнат стайна температура (след приблизително 30 минути).

Разреждане

- 1) Определете общия брой флакони, които са необходими за инфузията.

Броят на необходимите флакони се основава на общата доза, необходима за всеки отделен пациент, и налага изчисляване на дозата, базирана на теглото.

Примерно изчисление на общата доза при пациент с тегло 80 kg, на когото е предписана доза 1 mg/kg, е както следва:

- Тегло на пациента (в kg) ÷ 2 = обем на дозата (в ml)
- Пример: 80 kg пациент ÷ 2 = 40 ml (обем, който трябва да се изтегли).
- В този пример са необходими 4 флакона от 10 ml (или 16 флакона от 2,5 ml).

Примерно изчисление на общата доза при пациент с тегло 80 kg, на когото е предписана доза 2 mg/kg, е както следва:

- Тегло на пациента (в kg) = обем на дозата (в ml).
- Пример: 80 kg пациент = 80 ml (обем, който трябва да се изтегли).
- В този пример са необходими 8 флакона от 10 ml (или 32 флакона от 2,5 ml).

- 2) Оставете необходимия брой флакони да достигнат стайна температура преди разреждане (приблизително за 30 минути).

Огледайте флаконите. Не ги използвайте, ако капачето липсва или е счупено. Не ги използвайте, ако съдържат частици или ако цветът е променен.

Избягвайте разклащане или енергично разтръскване на флаконите.

- 3) Извадете и изхвърлете същия обем като изчисления в стъпка 1 натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор от инфузионния сак.
- 4) Изтеглете необходимия обем разтвор на пегунигалсидаза алфа от флаконите и разредете с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор до общ обем на базата на теглото на пациента, посочен в Таблица 4 по-долу.

Таблица 4: Минимален общ инфузионен обем за пациенти според телесното тегло

Тегло на пациента	Минимален общ инфузионен обем
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Инжектирайте разтвора на пегунигалсидаза алфа директно в инфузионен сак.

НЕ инжектирайте във въздушното пространство в инфузионния сак.

Обърнете внимателно инфузионния сак, за да смесите разтвора, като избягвате енергично разклащане и разтръскване.

Разреденият разтвор трябва да се приложи с използване на вграден 0,2 µm филтър с ниска степен на свързване с протеини.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1724/001
EU/1/23/1724/002
EU/1/23/1724/003
EU/1/23/1724/004
EU/1/23/1724/005
EU/1/23/1724/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 май 2023 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Protalix Ltd.
2 Snunit St., Science Park,
Carmiel 2161401
Израел

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди използване на Elfabrio за приложение в домашни условия във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува с Националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Elfabrio се пуска на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Elfabrio, са получили следния обучителен комплект, който съдържа:

- Брошура за медицинския специалист, предоставяща подходяща информация за медицинския специалист за обучение на пациента и/или болногледача как да прилагат продукта у дома, с описание на следните ключови елементи:
 - ✓ контролен списък с критериите за допустимост за инфузия в домашни условия
 - ✓ необходимостта от предписване на лекарства за лечение на IRR и че пациентът/болногледачът трябва да е способен да ги използва
 - ✓ необходимостта от премедикация, ако е нужно (с антихистамини и/или кортикостероиди) при пациентите, при които се налага симптоматично лечение.
 - ✓ обучението на лицето, което ще провежда инфузията на пегунигалсидаза алфа, как да установява IRR
 - ✓ обучението на лицето, което ще провежда инфузията на пегунигалсидаза алфа, за приготвянето и приложението на продукта и употребата на регистрационния дневник
 - ✓ нуждата от регистрационния дневник и неговата функция при комуникация с лекуващия лекар
 - ✓ описание на важността на наличието на болногледач в случай на нужда от спешна медицинска помощ
- Ръководство за пациента/болногледача/медицинския специалист за приложение в домашни условия, което описва следните ключови елементи:
 - ✓ Указания „стъпка по стъпка“ за техниката на приготвяне и приложение, включително подходяща асептична техника
 - ✓ дозировката и скоростта на инфузия, които ще бъдат определени от лекуващия лекар
 - ✓ признаци и симптоми на IRR и как да се лекуват или овладяват
 - ✓ важността на наличието на болногледач, който да наблюдава пациента в случай на нужда от спешна медицинска помощ
 - ✓ лекарството, предписано от лекуващия лекар за IRR, или за премедикация трябва да бъде налично у дома и да се използва съгласно указанията
 - ✓ регистрационният дневник трябва да се използва за записване на инфузията и всякакви IRR и да се носи при посещенията при лекуващия лекар

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Elfabrio 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
пегунигалсидаза алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 20 mg пегунигалсидаза алфа в 10 ml (2 mg/ml).
Един флакон съдържа 5 mg пегунигалсидаза алфа в 2,5 ml (2 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Тринатриев цитрат дихидрат
Лимонена киселина
Натриев хлорид
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

20 mg/10 ml
5 mg/2,5 ml
1 флакон
5 флакона
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1724/001
EU/1/23/1724/002
EU/1/23/1724/003
EU/1/23/1724/004
EU/1/23/1724/005
EU/1/23/1724/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Elfabrio 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
пегунигалсидаза алфа
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/10 ml
5 mg/2,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Elfabrio 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор пегунигалсидаза алфа (pegunigalsidase alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Elfabrio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Elfabrio
3. Как се прилага Elfabrio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Elfabrio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Elfabrio и за какво се използва

Elfabrio съдържа активното вещество пегунигалсидаза алфа и се използва като ензимна заместителна терапия при възрастни пациенти с потвърдена болест на Фабри. Болестта на Фабри е рядко генетично заболяване, което може да засегне много части от тялото. При пациенти с болест на Фабри едно мастно вещество не се отстранява от клетките на тялото и се натрупва по стените на кръвоносните съдове, което може да причини органна недостатъчност. Това мастно вещество се натрупва в клетките на тези пациенти, тъй като те нямат достатъчно количество от един ензим, наречен α -галактозидаза-А - ензимът, отговорен за разграждането му. Elfabrio се използва дългосрочно за допълване или заместване на този ензим при възрастни пациенти, които имат потвърдена болест на Фабри.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Elfabrio

Не използвайте Elfabrio

- ако имате тежка алергия към пегунигалсидаза алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Elfabrio.

Ако се лекувате с Elfabrio, може да получите нежелана реакция по време на или непосредствено след вливането (инфузията) за прилагане на лекарството (вижте точка 4). Тя е известна като **реакция, свързана с инфузията**, и понякога може да бъде тежка.

- Реакциите, свързани с инфузията, включват замайване, главоболие, гадене, ниско кръвно налягане, умора и повишена температура. Ако получите реакция, свързана с инфузията, **трябва веднага да кажете на Вашия лекар**.
- Ако имате реакция, свързана с инфузията, може да Ви се дадат допълнителни лекарства за лечение и за предотвратяване на бъдещи реакции. Тези лекарства може да включват лекарства, използвани за лечение на алергии (антихистамини), лекарства, използвани за лечение на повишена температура (антипиретици) и лекарства за овладяване на възпалението (кортикостероиди).
- Ако реакцията, свързана с инфузията, е тежка, Вашият лекар веднага ще спре инфузията и ще започне да Ви дава подходящо лечение или ще намали скоростта на инфузията.
- Ако реакциите, свързани с инфузията, са тежки и/или има загуба на ефект от това лекарство, Вашият лекар ще направи кръвно изследване за проверка за антитела, които биха могли да повлияят на резултата от лечението Ви.
- През повечето време Вие все пак може да получавате Elfabrio, дори ако получите реакция, свързана с инфузията.

В много редки случаи имунната Ви система може да не е в състояние да разпознае Elfabrio, което да доведе до имунологично бъбречно заболяване (мембранопротрофиеративен гломерулонефрит). По време на клиничните проучвания е възникнал само един случай и единствените съобщени симптоми са били временно влошаване на бъбречната функция с прекомерно количество протеини в урината. Симптомите са отшумели при преустановяване на лечението.

Проследяване на лечението

При пациенти, преминали на лечение с Elfabrio 2 mg/kg телесно тегло, прилаган веднъж на всеки 4 седмици, трябва да се извършва редовно проследяване (напр. след 3, 6, 12, 18 и 24 месеца). Проследяването трябва да включва най-малкото оценка на нивото на lyso-Gb3, на бъбречните (eGFR, протеинурия), сърдечните (LVMi, NT-proBNP, тропонин или ЕКГ), както и на биохимичните показатели. Промяната в отделен показател трябва да се интерпретира в контекста на общия клиничен статус на пациента, а клинично значимото влошаване трябва да е повод за преоценка на режима на лечение.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се използва при деца и юноши. Безопасността и ефикасността на Elfabrio при деца и юноши на възраст 0-17 години все още не са установени.

Други лекарства и Elfabrio

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Не трябва да използвате Elfabrio, ако сте бременна, тъй като няма опит с Elfabrio при бременни жени. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви се приложи това лекарство.

Не е известно дали Elfabrio се отделя в кърмата. Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. В такъв случай Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете кърменето или да спрете терапията с Elfabrio, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от Elfabrio за Вас.

Шофиране и работа с машини

Elfabrio може да причини замайване или световъртеж. Ако чувствате замайване или световъртеж, или получите внезапна краткотрайна загуба на съзнание (синкоп) в деня на лечението с Elfabrio, не шофирайте и не работете с машини, докато се почувствате по-добре.

Elfabrio съдържа натрий

Това лекарство съдържа 46 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон 10 ml. Това количество е еквивалентно на 2% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Това лекарство съдържа 11,5 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон 2,5 ml. Това количество е еквивалентно на 1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как се прилага Elfabrio

Това лекарство трябва да се използва само под наблюдението на лекар с опит в лечението на болестта на Фабри или други подобни заболявания и трябва да се прилага само от медицински специалист.

Препоръчителната доза е 1 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици.

Лечението може да се прилага и при доза 2 mg/kg телесно тегло на всеки четири седмици при пациенти, стабилизирани с лечение с ERT.

Вашият лекар може да Ви посъветва дали може да се лекувате у дома, при условие че отговаряте на определени критерии. Моля, свържете се с Вашия лекар, ако желаете да се лекувате у дома.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Бъбречната функция трябва да се оценява редовно по време на лечението с Elfabrio.

Наличието на значимо бъбречно увреждане ($eGFR < 60 \text{ ml/min}$) може да ограничи бъбречния отговор към ензимната заместителна терапия, което е възможно да се дължи на подлежащи необратими патологични промени. В такива случаи загубата на бъбречна функция остава в очаквания диапазон на естествената прогресия на заболяването. Препоръчва се редовна оценка на промените в изчислената скорост на гломерулна филтрация (estimated glomerular filtration rate, $eGFR$) по време на лечението с Elfabrio.

Вижте информацията за медицински специалисти в края на тази листовка.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции възникват по време на инфузията или скоро след нея (реакции, свързани с инфузията, вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).

Докато сте на лечение с Elfabrio, може да получите някои от следните реакции:

Сериозни нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- свръхчувствителност и сериозна алергична реакция (симптоми, включващи прекомерна и продължителна контракция на мускулите на дихателните пътища, което причинява затруднено дишане (bronхоспазъм), оток на лицето, устата и гърлото, хрипове, ниско кръвно налягане, уртикария, затруднено преглъщане, обрив, задух, зачервяване, дискомфорт в гърдите, сърбеж, гадене, втрисане, кихане и запушен нос)

Ако възникнат тези нежелани реакции, незабавно потърсете медицинска помощ и спрете инфузията. Вашият лекар ще Ви осигури лечение, ако е необходимо.

Други нежелани реакции включват

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- реакции, свързани с инфузията
- слабост
- гадене
- обрив
- болка в корема
- замайване
- болка
- болка в гърдите
- главоболие
- болка в мускулите и ставите
- усещания като изтръпване, мравучкане или боцкане (парестезии)
- сърбеж (пруритус)
- диария
- повръщане
- втрисане
- зачервяване на кожата (еритем)
- световъртеж (вертиго), възбуда, раздразнителност или обърканост
- промяна на нормалния сърдечен ритъм
- възбуда

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- треперене (тремор)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- бронхоспазъм (контракция на бронхиалните мускули, причиняваща запушване на дихателните пътища) и затруднено дишане
- дразнене на гърлото
- стягане в гърлото
- повишена телесна температура
- безсъние (инсомния)
- синдром на неспокойните крака
- неврологично нарушение в ръцете и краката, причиняващо болка или изтръпване, усещане за парене и мравучкане (периферна невропатия)
- болка по хода на нерв (невралгия)
- усещане за парене
- синкоп
- зачервяване
- заболяване, при което стомашните киселини се качват нагоре в хранопровода (гастро-езофагеален рефлукс)

- възпаление на лигавицата на стомаха (диспепсия)
- нарушено храносмилане
- отделяне на газове (флатуленция)
- понижено изпотяване (хипохидроза)
- имунологично бъбречно заболяване, причиняващо прекомерно количество протеини в урината и нарушено функциониране на бъбреците (мембранопролиферативен гломерулонефрит)
- хронично бъбречно заболяване
- прекомерно количество протеини в урината (протеинурия)
- тъканно увреждане, тъй като лекарството, което нормално се влива във вена, изтича или инцидентно се влива в околната тъкан (екстравазация на мястото на вливане)
- подуване на долната част на краката или ръцете (оток)
- подуване на ръцете или краката
- грипоподобно заболяване
- запушен нос и кихане
- болка на мястото на инфузия
- повишена пикочна киселина в кръвта, повишено съотношение протеин/креатинин в урината, бели кръвни клетки в урината, според лабораторни изследвания
- повишено тегло
- ниско кръвно налягане (хипотония)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Elfabrio

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C-8 °C).

След разреждане разреденият разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, разреденият разтвор трябва да се съхранява не по-дълго от 24 часа в хладилник (2 °C-8 °C) или не по-дълго от 8 часа при стайна температура (под 25 °C).

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици или промяна на цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Elfabrio

- Активно вещество: пегунигалсидаза алфа. Всеки флакон съдържа 20 mg пегунигалсидаза алфа в 10 ml или 5 mg пегунигалсидаза алфа в 2,5 ml (2 mg/ml).
- Други съставки: тринатриев цитрат дихидрат, лимонена киселина и натриев хлорид (вижте точка 2 „Elfabrio съдържа натрий“).

Как изглежда Elfabrio и какво съдържа опаковката

Бистър и безцветен разтвор в прозрачен стъклен флакон с гумена запушалка, с алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Видове опаковки: 1, 5 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

Производител

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.

Тел.: +359 87 663 1858

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Magyarország

ExCEEd Orphan Distribution d.o.o.

Tel.: +36 70 612 7768

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 934948000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +48 799 090 131

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Разреждане (с използване на асептична техника)

- 1) Определете общия брой на флаконите, които са необходими за инфузията.

Броят на необходимите флакони се основава на общата доза, необходима за всеки отделен пациент, и налага изчисляване на дозата, базирана на теглото.

Примерно изчисление на общата доза при пациент с тегло 80 kg, на когото е предписана доза 1 mg/kg, е както следва:

- Тегло на пациента (в kg) $\div$ 2 = обем на дозата (в ml)
- Пример: 80 kg пациент $\div$ 2 = 40 ml (обем, който трябва да се изтегли).
- В този пример са необходими 4 флакона от 10 ml (или 16 флакона от 2,5 ml).

Примерно изчисление на общата доза при пациент с тегло 80 kg, на когото е предписана доза 2 mg/kg, е както следва:

- Тегло на пациента (в kg) = обем на дозата (в ml).
- Пример: 80 kg пациент = 80 ml (обем, който трябва да се изтегли).
- В този пример са необходими 8 флакона от 10 ml (или 32 флакона от 2,5 ml).

- 2) Оставете необходимия брой флакони да достигнат стайна температура преди разреждане (приблизително за 30 минути).

Огледайте флаконите. Не ги използвайте, ако капачето липсва или е отчупено. Не ги използвайте, ако съдържат частици или ако цветът е променен.

Избягвайте разклащане или енергично разтръскване на флаконите.

- 3) Извадете и изхвърлете същия обем, като изчисления в стъпка 1, натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор от инфузионния сак.
- 4) Изтеглете необходимия обем разтвор Elfabrio от флаконите и разредете с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор до общ обем на базата на теглото на пациента, посочен в таблицата по-долу.

Минимален общ инфузионен обем за пациенти според телесното тегло

Тегло на пациента	Минимален общ инфузионен обем
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Инжектирайте разтвора Elfabrio директно в инфузионен сак.

НЕ инжектирайте във въздушното пространство в инфузионния сак.

Обърнете внимателно инфузионния сак, за да смесите разтвора, като избягвате енергично разклащане и разтръскване.

Разреденият разтвор трябва да се приложи с използване на вграден 0,2 μ m филтър с ниска степен на свързване с протеини.