ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼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 lub 5 mg pegunigalzydazy alfa w objętości 2,5 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 o pojemności 10 mL zawiera 46 mg sodu.
Każda fiolka o pojemności 2,5 mL zawiera 11,5 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 therapie*s, 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 dożylnej.

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 dożylnej 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

Początkowa infuzja w dawce 1 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie			
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.)
Infuzje podtrzymujące 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.			
1 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie			
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 przeciwlekowych (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-rozplemowe 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-rozplemowego 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 46 mg sodu na fiolkę o pojemności 10 mL, co odpowiada 2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.
Produkt leczniczy zawiera 11,5 mg sodu na fiolkę o pojemności 2,5 mL, co odpowiada 1% 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 obsługiwania 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 obsługiwania 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 (≥1/10), często

(≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (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* niedrożność 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		błoniasto-rozplemowe 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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	
	Często	Niezbyt często
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*	
Zaburzenia serca	dodatkowe pobudzenia nadkomorowe	bradykardia* przerost lewej komory serca
W tabeli 2 pogrupowano następujące preferowane terminy: • 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 przeciwlekowe (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 wlewów. 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 pegylowaną 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 globotriaozyloceramidu (Gb3) i globotriaozylosfingozyny (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 globotriaozyloceramidu (Gb3) z kapilar okołocewkowych 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 (≥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 pierwszorzędowego 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 mL/min/1,73 m²/rok dla grupy otrzymującej pegunigalzydazę alfa i -1,748 dla grupy otrzymującej agalzydazę beta (różnica -0,759 [-3,026, 1,507]. W miesiącu 24 mediana spadków eGFR wynosiła -2,514 [-3,788; -1,240]mL/min/1,73 m²/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 $AUC_{0-2tyg.}$ 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 ~116 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 mutagenny produktu leczniczego Elfabrio.

W 6-miesięcznym badaniu toksyczności przewlekłej u 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 małp 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.
Fiolka (przezroczyste szkło 6R) o pojemności 2,5 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 dożylnej. Należy stosować technikę aseptyczną.
Fiolki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Jeśli istnieje podejrzenie zanieczyszczenia, nie wolno używać fiolki. 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 fiolki 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) ÷ 2 = objętość dawki (w mL)
   - Przykład: pacjent o masie ciała 80 kg ÷ 2 = 40 mL (objętość do pobrania).
   - W tym przykładzie potrzebne są 4 fiolki o pojemności 10 mL (lub 16 fiolek o pojemności 2,5 mL).

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

   Wzrokowo ocenić fiolki. Nie używać, jeśli brak jest wieczka lub jest pęknięte. Nie używać, jeśli obecne są cząstki stałe lub wystąpiła zmiana zabarwienia.
   Unikać wstrząsania lub mieszania fiolek.

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 fiolek 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 µm 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
EU/1/23/1724/004
EU/1/23/1724/005
EU/1/23/1724/006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 maja 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Elfabrio w warunkach domowych w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi organami krajowymi treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji oraz inne aspekty programu.
Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Elfabrio jest w obrocie, wszystkie osoby należącego do fachowego personelu medycznego, które mają przepisywać produkt leczniczy Elfabrio, otrzymają pakiet edukacyjny, zawierający następujące elementy:

- broszura dla osób należących do fachowego personelu medycznego, zawierająca odpowiednie informacje dla osób należących do fachowego personelu medycznego, aby przeszkolić pacjenta i (lub) opiekuna w zakresie podawania produktu w domu, opisująca następujące kluczowe elementy:
    - ✓ lista kontrolna z kryteriami kwalifikacji do infuzji w domu;
    - ✓ konieczność przepisywania leków do leczenia IRR oraz informacja, że pacjent/opiekun powinien umieć je stosować;
    - ✓ konieczność premedykacji, jeśli to konieczne (lekami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami) u tych pacjentów, u których konieczne było leczenie objawowe.
    - ✓ szkolenie osoby, która będzie podawać pegunigalzydazę alfa w postaci infuzji, na temat rozpoznawania IRR;
    - ✓ szkolenie osoby, która będzie podawać pegunigalzydazę alfa w postaci infuzji, na temat przygotowania i podawania produktu oraz korzystania z dziennika;
    - ✓ konieczność prowadzenia dziennika i jego funkcja w komunikacji z lekarzem prowadzącym;
    - ✓ opisanie znaczenia obecności opiekuna w przypadku konieczności udzielenia pomocy medycznej w nagłych wypadkach.

- przewodnik dla pacjenta/opiekuna/osób należących do fachowego personelu medycznego dotyczący podawania w domu, który opisuje następujące kluczowe elementy:
    - ✓ instrukcje krok po kroku dotyczące techniki przygotowania i podawania, w tym prawidłowych zasad aseptyki;
    - ✓ dawkowanie i szybkość infuzji, które zostaną określone przez lekarza;
    - ✓ objawy podmiotowe i przedmiotowe IRR i sposób ich leczenia lub kontrolowania;
    - ✓ znaczenie obecności opiekuna w celu obserwacji pacjenta w przypadku konieczności udzielenia pomocy medycznej w nagłych wypadkach;
    - ✓ leki przepisane przez lekarza na IRR lub leki do premedykacji powinny być dostępne w domu i należy je odpowiednio stosować;
    - ✓ dziennik powinien być używany do zapisywania infuzji i wszelkich IRR oraz należy go zabierać na wizyty u lekarza.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elfabrio 2 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
pegunigalzydaza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 20 mg pegunigalzydazy alfa w 10 mL (2 mg/mL)
Jedna fiolka zawiera 5 mg pegunigalzydazy alfa w 2,5 mL (2 mg/mL)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Trisodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy
Sodu chlorek
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

20 mg/10 mL
5 mg/2,5 mL
1 fiolka
5 fiolek
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Elfabrio 2 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
pegunigalzydaza alfa
iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylne

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

20 mg/10 mL
5 mg/2,5 mL

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Elfabrio 2 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
pegunigalzydaza alfa

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Elfabrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Elfabrio
3. Jak podawany jest lek Elfabrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Elfabrio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Elfabrio i w jakim celu się go stosuje

Lek Elfabrio zawiera substancję czynną pegunigalzydaza alfa i jest stosowany jako enzymatyczna terapia zastępcza u dorosłych pacjentów z potwierdzoną chorobą Fabry'ego. Choroba Fabry'ego jest rzadką chorobą genetyczną, która może dotyczyć wielu części ciała. U pacjentów z chorobą Fabry'ego substancja tłuszczowa nie jest usuwana z komórek ciała i gromadzi się w ścianach naczyń krwionośnych, co może powodować niewydolność narządów. Tłuszcz ten gromadzi się w komórkach tych pacjentów, ponieważ nie mają oni wystarczającej ilości enzymu o nazwie α-galaktozydaza-A, odpowiedzialnego za jego rozkład. Lek Elfabrio jest stosowany długotrwale w celu uzupełnienia lub zastąpienia tego enzymu u dorosłych pacjentów, u których potwierdzono chorobę Fabry'ego.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Elfabrio

Nie stosować leku Elfabrio
- jeśli pacjent ma ciężkie uczulenie na pegunigalzydazę alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed zastosowaniem leku Elfabrio należy omówić to z lekarzem.

Jeśli pacjent jest leczony lekiem Elfabrio, w czasie lub bezpośrednio po otrzymaniu wlewu kroplowego (infuzji), stosowanego do podania leku, może wystąpić działanie niepożądane (patrz punkt 4). Jest to tak zwana **reakcja związana z infuzją**, która czasami może być ciężka.

- Reakcje związane z infuzją to: zawroty głowy, ból głowy, nudności, niskie ciśnienie tętnicze krwi, zmęczenie i gorączka. Jeśli wystąpi reakcja związana z infuzją, **należy niezwłocznie poinformować lekarza**.
- Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, może on otrzymać dodatkowe leki w celu leczenia lub zapobiegania przyszłym rekcjom. Lekami tymi mogą być: leki stosowane w leczeniu uczuleń (leki przeciwhistaminowe), leki stosowane w leczeniu gorączki (leki przeciwgorączkowe) i leki stosowane do kontrolowania stanów zapalnych (kortykosteroidy).
- Jeśli reakcja związana z infuzją jest ciężka, lekarz natychmiast przerwie infuzję i rozpocznie podawanie odpowiedniego leczenia lub zmniejszy szybkość podawania leku.
- Jeśli reakcje związane z infuzją są ciężkie i (lub) jeśli lek przestaje działać, lekarz zleci wykonanie badania krwi w celu wykrycia przeciwciał, które mogą wpływać na rezultat leczenia.
- Zazwyczaj pacjent nadal może otrzymywać lek Elfabrio, nawet jeśli wystąpi u niego reakcja związana z infuzją.

W bardzo rzadkich przypadkach układ odpornościowy pacjenta może nie być w stanie rozpoznać leku Elfabrio, co prowadzi do immunologicznej choroby nerek (błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek). Podczas badań klinicznych wystąpił tylko jeden przypadek, a jedynymi zgłaszanymi objawami było przejściowe pogorszenie czynności nerek z nadmiarem białka w moczu. Objawy ustąpiły po przerwaniu podawania leku.

Dzieci i młodzież
Leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Elfabrio u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat.

Lek Elfabrio a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią
Pacjentki w ciąży nie powinny stosować leku Elfabrio, ponieważ brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania leku Elfabrio w okresie ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Elfabrio przenika do mleka ludzkiego. Pacjentka powinna powiadomić lekarza, jeśli karmi piersią lub planuje karmienie piersią. Lekarz pomoże w podjęciu decyzji, czy należy przerwać karmienie piersią czy przerwać przyjmowanie leku Elfabrio, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści ze stosowania leku Elfabrio dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Elfabrio może wywoływać zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego lub obwodowego. Jeśli u pacjenta występują zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego lub obwodowego w dniu otrzymania leku Elfabrio, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki pacjent nie poczuje się lepiej.

Lek Elfabrio zawiera sód
Lek zawiera 46 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolce o pojemności 10 mL. Odpowiada to 2% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.
Lek zawiera 11,5 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolce o pojemności 2,5 mL. Odpowiada to 1% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak podawany jest lek Elfabrio

Lek ten jest przeznaczony do stosowania tylko pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu choroby Fabry'ego lub innych podobnych chorób i powinien być podawany tylko przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

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

Lekarz może poinformować pacjenta, że może leczyć się w domu, jeśli pacjent spełnia pewne kryteria. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent chce leczyć się w domu.

Patrz informacje dla osób należących do fachowego personelu medycznego na końcu tej ulotki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych występuje w czasie infuzji lub krótko po niej („reakcja związana z infuzją", patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

W czasie leczenia lekiem Elfabrio u pacjenta mogą wystąpić niektóre z następujących reakcji:

Ciężkie działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- nadwrażliwość i poważna reakcja alergiczna (objawy to: nadmierny i długotrwały skurcz mięśni dróg oddechowych powodujący trudności z oddychaniem (skurcz oskrzeli), obrzęk twarzy, ust i gardła, świszczący oddech, niskie ciśnienie tętnicze krwi, pokrzywka, trudności z przełykaniem, wysypka, duszność, nagłe zaczerwienienie twarzy, dyskomfort w klatce piersiowej, świąd, kichanie i niedrożność nosa)

Jeśli wystąpią takie działania niepożądane, należy natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską i przerwać infuzję. W razie konieczności lekarz poda odpowiednie leczenie.

Inne działania niepożądane

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- reakcje związane z infuzją
- osłabienie
- nudności
- wysypka
- ból brzucha
- zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
- ból
- ból w klatce piersiowej
- ból głowy
- ból mięśni i stawów
- odczucia jak drętwienie, mrowienie, kłucie (paraestezje)
- świąd
- biegunka
- wymioty
- dreszcze
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- uczucie wirowania (zawroty głowy pochodzenia obwodowego), pobudzenie, drażliwość lub dezorientacja

- zmiana normalnego rytmu pracy serca
- pobudzenie

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)
- drżenie
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie)
- skurcz oskrzeli (skurcz mięśni oskrzeli powodujący zablokowanie dróg oddechowych) i trudności z oddychaniem
- podrażnienie gardła
- podwyższona temperatura ciała
- trudność ze snem (bezsenność)
- zespół niespokojnych nóg
- uszkodzenie nerwów w rękach i nogach powodujące ból lub drętwienie, pieczenie i mrowienie (neuropatia obwodowa)
- nerwoból (neuralgia)
- uczucie pieczenia
- nagłe zaczerwienienie twarzy
- choroba, w której kwas żołądkowy przedostaje się do przełyku (choroba refluksowa przełyku)
- zapalenie błony śluzowej żołądka (dyspepsja)
- niestrawność
- gazy (wzdęcie)
- zmniejszone pocenie się (zmniejszona potliwość)
- immunologiczna choroba nerek powodująca nadmiar białka w moczu i nieprawidłową czynność nerek (błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek)
- przewlekła choroba nerek
- obecność białka w moczu (białkomocz)
- uszkodzenie tkanek, gdy lek, który normalnie jest podawany w postaci infuzji do żyły, wycieknie lub zostanie przypadkowo podany w postaci infuzji do otaczającej tkanki (wynaczynienie w miejscu infuzji)
- obrzęk podudzi lub dłoni (obrzęk)
- obrzęk ramion lub nóg
- objawy grypopodobne
- niedrożność nosa i kichanie
- ból w miejscu infuzji
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia kwasu moczowego we krwi, zwiększenie stosunku białka do kreatyniny w moczu, obecność białych krwinek w moczu, zgodnie z wynikami badań laboratoryjnych
- zwiększenie masy ciała
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie tętnicze krwi)
- wolna akcja serca (bradykardia)
- zgrubienie ściany w obrębie komory serca

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Elfabrio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Po rozcieńczeniu należy natychmiast zużyć rozcieńczony roztwór. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, rozcieńczony roztwór należy przechowywać nie dłużej niż przez 24 godziny w lodówce (2°C-8°C) lub nie dłużej niż przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C).

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki stałe lub przebarwienie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Elfabrio
- Substancją czynną leku jest pegunigalzydaza alfa. Każda fiolka zawiera 20 mg pegunigalzydazy alfa w 10 mL lub 5 mg pegunigalzydazy alfa w 2,5 mL (2 mg/mL)
- Pozostałe składniki to: trisodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy i sodu chlorek (patrz punkt 2 „Elfabrio zawiera sód”).

Jak wygląda lek Elfabrio i co zawiera opakowanie
Przezroczysty i bezbarwny roztwór w fiolce z przezroczystego szkła z korkiem gumowym zamkniętej aluminiowym zrywanym wieczkiem.

Wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България
Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Česká republika
Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Lietuva
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg
Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország
Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

Nederland
Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge
Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska
Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Rozcieńczenie (z zastosowaniem zasad aseptyki)

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) ÷ 2 = objętość dawki (w mL)
   - Przykład: pacjent o masie ciała 80 kg ÷ 2 = 40 mL (objętość do pobrania).
   - W tym przykładzie potrzebne są 4 fiolki o pojemności 10 mL (lub 16 fiolek o pojemności 2,5 mL).

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

   Wzrokowo ocenić fiolki. Nie używać, jeśli brak jest wieczka lub jest pęknięte. Nie używać, jeśli obecne są cząstki stałe lub wystąpiła zmiana zabarwienia.
   Unikać wstrząsania lub mieszania fiolek.

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 Elfabrio z fiolek i rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji, do całkowitej objętości opartej na masie ciała pacjenta, określonej w poniższej tabeli.

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 µm o niskiej zdolności wiązania białek.