

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эльфабрио, 2 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Пэгунигалзидаза альфа является ковалентным конъюгатом растительной рекомбинантной формы человеческой альфа-галактозидазы А (prh-alpha-GAL-A) с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Пэгунигалзидаза альфа продуцируется клетками табака (*Nicotiana tabacum* BY2) с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: пэгунигалзидаза альфа.

1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 2,0 мг пэгунигалзидазы альфа.

Каждый флакон (10 мл концентрата) содержит 20,0 мг пэгунигалзидазы альфа.

Количество пэгунигалзидазы альфа указано с учетом пегилирования.

Активность данного лекарственного препарата не следует сравнивать с активностью какого-либо другого пегилированного или непегилированного белка из той же фармакотерапевтической группы. Для получения дополнительной информации см. раздел 5.1.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый мл концентрата содержит натрия цитрата дигидрат – 7,67 мг, натрия хлорид – 7,06 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный раствор, практически не содержащий видимых механических включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Эльфабрио показан для длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с подтвержденным диагнозом болезни Фабри (дефицит альфа-галактозидазы А).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Эльфабрио должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт ведения пациентов с болезнью Фабри.

Соответствующие меры медицинской помощи должны быть легко доступны в случае, когда препарат Эльфабрио назначается пациентам, которые ранее не получали лечения, или у которых в прошлом наблюдались тяжелые реакции гиперчувствительности на препарат Эльфабрио.

Премедикация антигистаминными препаратами и/или кортикостероидами может быть рекомендована пациентам, у которых ранее наблюдались реакции гиперчувствительности на препарат Эльфабрио или другие препараты ФЗТ (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза пэгунигалзидазы альфа составляет 1 мг/кг массы тела каждые две недели.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Пациенты, переходящие с терапии агалсидазой альфа или бета

В течение первых трех месяцев (6 инфузий) лечения препаратом Эльфабрио следует продолжить предшествующую схему премедикации с поэтапной ее отменой в зависимости от индивидуальной переносимости.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Не требуется коррекции режима дозирования у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Пациенты пожилого возраста

Безопасность и эффективность применения препарата Эльфабрио у пациентов в возрасте старше 65 лет не оценивались, поэтому для таких пациентов нельзя рекомендовать какие-либо альтернативные режимы дозирования. У пожилых пациентов может применяться тот же режим дозирования, что и у других взрослых пациентов (см. раздел 5.1).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Эльфабрио у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены, поэтому для таких пациентов рекомендации по режиму дозирования в настоящее время отсутствуют.

Способ применения

Только для внутривенных инфузий.

Запрещается вводить препарат Эльфабрио через одну инфузионную систему одновременно с другими лекарственными препаратами.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением представлены в разделе 6.6.

Разведенный раствор следует вводить путем внутривенной инфузии через фильтр с низким уровнем связывания белка, с диаметром пор 0,2 мкм.

Необходимо наблюдать за пациентом в течение 2 часов после завершения инфузии для выявления инфузионных реакций (см. раздел 4.4).

Более подробная инструкция по использованию и обращению с препаратом Эльфабрио представлена в разделе 6.6.

Проведение инфузии в домашних условиях

Возможность инфузионного введения препарата Эльфабрио в домашних условиях может быть рассмотрена для пациентов, которые хорошо переносят инфузии и не имеют в анамнезе случаев развития умеренных или тяжелых инфузионных реакций (ИР) в течение нескольких месяцев.

Решение о переводе пациента на инфузии в домашних условиях должно приниматься после оценки рисков и на основании рекомендации лечащего врача. Состояние пациента при этом должно быть стабильным. Медицинскому работнику должны быть доступны все необходимые средства для проведения инфузии в домашних условиях.

Медицинский работник должен быть доступен на протяжении всего времени проведения домашней инфузии и в течение некоторого времени после инфузии.

Перед началом инфузии в домашних условиях лечащий врач и/или медсестра должны провести соответствующее обучение пациента и/или лица, осуществляющего уход за пациентом. Доза и скорость инфузии, используемые в домашних условиях, должны оставаться такими же, как и в условиях лечебного учреждения; их следует менять только под наблюдением лечащего врача.

Скорость введения и продолжительность инфузии

Таблица 1. Рекомендуемые дозы и продолжительность внутривенного введения препарата Эльфабрио

<i>Начальная инфузия 1 мг/кг массы тела каждые две недели</i>			
Масса тела (кг)	Общий объем (мл)	Время инфузии	Скорость инфузии*
до 70	150 мл	не менее 3 часов	0,83 мл/мин (50 мл/ч)
70 – 100	250 мл	не менее 3 часов	1,39 мл/мин (83,33 мл/ч)
более 100	500 мл	не менее 3 часов	2,78 мл/мин (166,67 мл/ч)
<i>Поддерживающая инфузия</i>			
Целевая продолжительность инфузии может быть достигнута в зависимости от индивидуальной переносимости лечения. Увеличение скорости инфузии следует осуществлять постепенно, начиная со скорости, указанной для начальной инфузии.			
<i>1 мг/кг массы тела каждые две недели</i>			
Масса тела (кг)	Общий объем (мл)	Время инфузии	Скорость инфузии*
до 70	150 мл	не менее 1,5 часов	1,68 мл/мин (100 мл/ч)
70 – 100	250 мл	не менее 1,5 часов	2,78 мл/мин (166,67 мл/ч)
более 100	500 мл	не менее 1,5 часов	5,56 мл/мин (333,33 мл/ч)

*скорость инфузии может быть скорректирована в случае развития инфузионной реакции (см. раздел 4.4).

В случае развития ИР, включая реакции гиперчувствительности или анафилактические реакции, возникающие во время инфузии, введение препарата необходимо немедленно прекратить и начать соответствующее медикаментозное лечение (см. раздел 4.4).

В случае развития нежелательных явлений в ходе инфузии препарата в домашних условиях введение препарата необходимо немедленно прекратить и обратиться за медицинской помощью. Последующие инфузии необходимо проводить в условиях лечебного учреждения.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пэгунигалзидазе альфа или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для более эффективного отслеживания биологических лекарственных препаратов следует четко регистрировать название и номер серии вводимого препарата.

Инфузионные реакции

Инфузионные реакции (ИР) — это любые сопутствующие нежелательные явления, возникающие после начала инфузии или в течение 2 часов после окончания инфузии (см. раздел 4.8). Наиболее часто наблюдаемые симптомы ИР — гиперчувствительность, зуд, тошнота, головокружение, озноб и боль в мышцах.

Лечение ИР определяется тяжестью реакции и включает снижение скорости инфузии и применение лекарственных препаратов, таких как антигистаминные, жаропонижающие и/или кортикостероиды, при реакциях легкой и средней степени тяжести. Премедикация антигистаминными препаратами и/или кортикостероидами может предотвратить развитие инфузионных реакций в тех случаях, когда ранее при введении препарата потребовалось проведение симптоматической терапии. У некоторых пациентов ИР возникали после премедикации (см. раздел 4.2).

Реакции гиперчувствительности

В ходе клинических исследований у пациентов регистрировали реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.8). Как и в случае применения любого белкового продукта для внутривенного введения, у пациентов могут проявляться реакции гиперчувствительности аллергического типа, которые могут включать локальный ангионевротический отек (включая отек лица, рта и горла), бронхоспазм, гипотензию, генерализованную крапивницу, дисфагию, сыпь, одышку, приливы крови, чувство дискомфорта в груди, зуд и заложенность носа. При возникновении тяжелых аллергических или анафилактических реакций рекомендуется немедленное прекращение введения препарата Эльфабрио и проведение мероприятий в соответствии с действующими медицинскими стандартами по оказанию экстренной медицинской помощи.

Пациентам, у которых во время инфузии препарата Эльфабрио наблюдались тяжелые реакции гиперчувствительности, повторное введение препарата следует проводить с особой осторожностью, в таких случаях всегда должны быть доступны соответствующие меры медицинской помощи.

Кроме того, соответствующие меры медицинской помощи должны быть также обеспечены для пациентов, у которых ранее были зарегистрированы реакции гиперчувствительности при инфузиях препаратами ФЗТ, включая препарат Эльфабрио.

Иммуногенность

В клинических исследованиях у пациентов наблюдалось образование антител к пэгунигалзидазе альфа, обусловленное лечением (см. раздел 4.8).

Наличие антител к пэгунигалзидазе альфа может быть связано с повышенным риском развития ИР, тяжелые ИР чаще развиваются у пациентов с антителами к лекарственному

препарату. Пациенты, у которых развиваются инфузионные или иммунные реакции при лечении препаратом Эльфабрио, должны находиться под наблюдением.

Кроме того, пациенты с положительной реакцией на наличие антител к другим лекарственным препаратам для ФЗТ, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности на препарат Эльфабрио, и пациенты, которые переходят на терапию препаратом Эльфабрио, должны находиться под наблюдением.

Мембранопролиферативный гломерулонефрит

На фоне применения ФЗТ может наблюдаться отложение иммунных комплексов, как проявление иммунного ответа на препарат. В ходе клинической разработки препарата Эльфабрио был зарегистрирован единичный случай развития мембранопролиферативного гломерулонефрита вследствие наличия в почке иммунных отложений (см. раздел 4.8). Это привело к временному снижению почечной функции, которая восстановилась после отмены лекарственного препарата.

Содержание натрия

Данный препарат содержит 2,09 ммоль (или 48 мг) натрия в одном флаконе. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия и исследования метаболизма *in vitro* не проводились. Учитывая особенности метаболизма пэгунигалзидазы альфа, межлекарственные взаимодействия, опосредованные системой цитохрома P450, маловероятны.

Препарат Эльфабрио представляет собой белок, который, как ожидается, будет подвергаться метаболической деградации посредством гидролиза пептидов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению пэгунигалзидазы альфа у беременных женщин ограничены или отсутствуют.

В исследованиях на животных не было выявлено прямых или косвенных неблагоприятных эффектов препарата Эльфабрио в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности желательно избегать применения препарата Эльфабрио во время беременности, кроме случаев, когда это крайне необходимо.

Лактация

Неизвестно, экскретируется ли пэгунигалзидаза альфа или ее метаболиты в грудное молоко человека. Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные исследований на животных подтвердили экскрецию препарата Эльфабрио в молоко (см. в разделе 5.3). Невозможно исключить риск для детей, находящихся на грудном вскармливании. Решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении терапии препаратом Эльфабрио необходимо принять с учетом оценки пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом Эльфабрио для матери.

Фертильность

Исследования по оценке потенциальных эффектов пэгунигалзидазы альфа на фертильность человека не проводились. В исследованиях на животных нарушения фертильности не наблюдались (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

У некоторых пациентов на фоне применения препарата Эльфабрио развивалось головокружение или вертиго (см. раздел 4.8). Таким пациентам следует воздержаться от управления автомобилем или работе с механизмами до прекращения симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями были инфузионные реакции (6,3 % пациентов), а также реакции гиперчувствительности и астения (по 5,6 % пациентов).

В ходе клинических исследований у 5 пациентов (3,5 %) отмечалось развитие серьезных нежелательных реакций, которые были расценены, как связанные с введением препарата Эльфабрио. Четыре из указанных реакций были случаями подтвержденной IgE-опосредованной гиперчувствительности (бронхоспазм, гиперчувствительность), которые возникли при первой инфузии препарата Эльфабрио и разрешились в течение суток после их возникновения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Представленные ниже данные отражают информацию, полученную от 141 пациента с болезнью Фабри, которые в ходе 8 клинических исследований получали терапию препаратом Эльфабрио в дозе 1 мг/кг массы тела каждые две недели или 2 мг/кг массы тела каждые четыре недели (от одной инфузии до лечения в течение 6 лет).

Зарегистрированные нежелательные реакции представлены в таблице 2. Нежелательные реакции классифицированы по системно-органным классам. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата Эльфабрио

Системно-органный класс	Частота	
	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность* Гиперчувствительность I типа*	
Психические нарушения	Ажитация*	Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Парестезия* Головокружение* Головная боль*	Синдром беспокойных ног Периферическая нейропатия Невралгия Чувство жжения Тремор*

Системно-органный класс	Частота	
	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	
Нарушения со стороны сердца	Наджелудочковые экстрасистолы	Брадикардия* Гипертрофия левого желудочка
Нарушения со стороны сосудов		Приливы крови Гипотензия* Гипертензия* Лимфатический отек
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Бронхоспазм* Одышка* Раздражение горла* Заложенность носа* Чихание*
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота* Боль в животе* Диарея Рвота*	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Гастрит Диспепсия Флатуленция
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь* Эритема* Зуд*	Гипогидроз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия Скелетно-мышечная боль*	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Мембранопролиферативный гломерулонефрит Хроническая болезнь почек Протеинурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Боль в сосках
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения* Озноб* Боль в грудной клетке* Боль*	Экстравазация в месте инфузии Отек Гриппоподобное заболевание Боль в месте инфузии

Системно-органный класс	Частота	
	Часто	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные		Повышенная температура тела* Повышение уровня печеночных ферментов Увеличение соотношения белка и креатинина в моче Наличие лейкоцитов в моче Повышение уровня мочевой кислоты в крови Увеличение веса
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Инфузионная реакция*	
В таблице 2 сгруппированы следующие предпочтительные термины: • гиперчувствительность включает: гиперчувствительность к лекарственным препаратам • жажда включает: нервозность • боль в животе включает: дискомфорт в области живота • сыпь включает: макуло-папулезную сыпь и зудящую сыпь • скелетно-мышечная скованность, зарегистрированная как скелетно-мышечная боль, включает: миалгию • астения включает: недомогание и усталость • боль в грудной клетке включает: чувство дискомфорта в груди и некардиальную боль в грудной клетке • боль включает: боль в конечности • периферический отек, зарегистрированный как отек		

* Предпочтительные термины, рассматриваемые в качестве ИР.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции (нежелательные реакции в течение 2 часов после инфузии)

ИР были зарегистрированы у 32 пациентов (22 %): у 26 пациентов (23 %), получавших препарат в дозе 1 мг/кг массы тела каждые две недели, и у 6 пациентов (20 %), получавших препарат в дозе 2 мг/кг массы тела каждые четыре недели. Самыми частыми симптомами ИР при применении препарата в дозе 1 мг/кг массы тела были гиперчувствительность, озноб, головокружение, сыпь и зуд. При применении препарата в дозе 2 мг/кг массы тела самым частым симптомом была боль. В большинстве случаев ИР были легкой или средней степени тяжести и разрешились при продолжении терапии; однако у 5 пациентов (все мужского пола, доза 1 мг/кг массы тела) отмечались 5 случаев серьезных ИР. Четыре из этих случаев были подтвержденными реакциями гиперчувствительности I типа, и 3 случая привели к отмене исследуемой терапии. Еще один пациент выбыл из исследования позже, после развития еще одной ИР средней степени тяжести. Однако, после назначения соответствующей терапии у всех 5 пациентов симптомы гиперчувствительности исчезли в течение суток. ИР, главным образом, возникали в течение первого года лечения препаратом Эльфабрио, и никаких серьезных ИР не наблюдалось в течение второго года и далее.

Иммуногенность

В клинических исследованиях у 17 из 111 пациентов (16 %), получавших препарат Эльфабрио в дозе 1 мг/кг каждые две недели, и у 0 из 30 пациентов, получавших Эльфабрио в дозе 2 мг/кг каждые четыре недели, отмечено образование антител к пэгунигалзидазе альфа.

Мембранопролиферативный гломерулонефрит

В ходе клинической разработки препарата Эльфабрио у 1 пациента из 136 развился тяжелый мембранопролиферативный гломерулонефрит после получения лечения в течение более 2 лет. У данного пациента отмечалось наличие антител к пэгунигалзидазе альфа в начале лечения. Это явление привело к временному снижению расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и повышению уровня протеинурии в отсутствие каких-либо дополнительных признаков или симптомов. Биопсия позволила подтвердить иммунокомплексную природу данного явления. После отмены терапии показатели pСКФ стабилизировались, а гломерулонефрит был зарегистрирован как разрешающийся.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

В ходе клинических исследований случаев передозировки препаратом Эльфабрио не отмечалось. Максимальная изученная доза препарата Эльфабрио составляла 2 мг/кг массы тела каждые две недели и никаких специфических признаков и симптомов после приема высоких доз выявлено не было. Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными реакциями были инфузионные реакции и боль в конечности. В случае подозрения на передозировку необходимо незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и нарушений обмена веществ; ферменты.

Код АТХ: A16AB20.

Механизм действия

Действующим веществом препарата Эльфабрио является пэгунигалзидаза альфа. Пэгунигалзидаза альфа – это пегилированная рекомбинантная форма человеческой альфа-галактозидазы А. Аминокислотная последовательность рекомбинантной формы аналогична таковой естественного фермента человека.

Пэгунигалзидазу альфа используют в дополнение или вместо альфа-галактозидазы А, фермента, который катализирует гидролиз концевых альфа-галактозильных фрагментов олигосахаридов и полисахаридов в лизосоме, уменьшая накопление глоботриаозилцерамида (Gb3) и глоботриаозилсфингозина (Lyso-Gb3).

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность пэгунигалзидазы альфа изучали в группе из 142 пациентов (94 мужчины и 48 женщин), из которых 112 получали пэгунигалзидазу альфа в дозе 1 мг/кг массы тела каждые две недели.

Глоботриаозилцерамид (Gb3) и глоботриаозилсфингозин (Lyso-Gb3).

Анализ образцов биопсии почки у пациентов, впервые получавших терапию пэгунигалзидазой альфа в исследовании I/II фазы, показал снижение содержания глоботриаозилцерамида (Gb3) в перитубулярных капиллярах почек, которое было измерено с помощью системы оценки липидных включений Barisoni (Barisoni Lipid Inclusion Scoring System - BLISS) у 68 % общей популяции (включая пациентов женского пола, а также пациентов мужского пола с классической и неклассической формой заболевания, получавших различные дозы препарата; n=13) после 6 месяцев лечения. Кроме того, у 11 из 13 пациентов, у которых были доступны образцы биопсии почек, наблюдалось значительное снижение (≥ 50 %) показателя BLISS после 6 месяцев лечения. Уровень Lyso-Gb3 в плазме крови снизился на 49 % после 12 месяцев лечения (n=16) и на 83 % после 60 месяцев лечения (n=10). В исследовании III фазы, в котором пациентов перевели с терапии агалсидазой бета на терапию пэгунигалзидазой альфа, уровни Lyso-Gb3 в плазме крови оставались стабильными в течение 24 месяцев лечения (среднее значение +3,3 нМ; n=48).

Функция почек

Функцию почек оценивали с помощью расчетной скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (eGFR – CKD-EPI), ее изменение за год было первичной конечной точкой эффективности в двух исследованиях III фазы у взрослых пациентов с болезнью Фабри, ранее получавших ФЗТ: BALANCE (основное исследование), рандомизированное двойное слепое исследование с прямым сравнением с терапией агалсидазой бета, после перехода с агалсидазы бета на 12-м месяце (первичный анализ) и 24-м месяце, и открытое исследование в одной группе у пациентов после перехода с терапии агалсидазой альфа (в обоих случаях с последующими долгосрочными продолженными исследованиями).

На основании данных исследования BALANCE нельзя сделать окончательный вывод о не меньшей эффективности (non-inferiority) по сравнению с агалсидазой бета, измеряемой по рСКФ за год, учитывая, что данные для сравнения первичной конечной точки на 12-м месяце сами по себе не были достаточно информативными вследствие особенностей дизайна и количества участников исследования. Тем не менее, медианы рСКФ по сравнению с исходным уровнем к 24-му месяцу применения пэгунигалзидазы альфа и агалсидазы бета – препарата сравнения – оказались сходными. На 12-м месяце средние

изменения рСКФ составляли -2,507 мл/мин/1,73 м²/год в группе пациентов, получавших пэгунигалзидазу альфа и -1,748 в группе агалсидазы бета (разница -0,749 [-3,026, 1,507]). На 24-м месяце средние изменения рСКФ составляли - 2,514 [-3,788; -1,240] мл/мин/1,73 м²/год в группе пациентов, получавших пэгунигалзидазу альфа и -2,155 [-3,805; -0,505] в группе агалсидазы бета (разница -0,359 [-2,444; 1,726]).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры пэгунигалзидазы альфа в плазме крови изучали в ходе клинической разработки доз 0,2, 1 и 2 мг/кг массы тела, вводимых каждые две недели у взрослых пациентов с болезнью Фабри. Фармакокинетические исследования всех трех доз показали сохранение уровней фермента в течение 2-недельных интервалов с периодом полувыведения из плазмы крови ($t_{1/2}$) в диапазоне 53–134 часов в зависимости от группы доз и дня визита. Среднее значение $AUC_{0-\infty}$ увеличивалось с увеличением дозы препарата с первого дня и в течение всего исследования. Средние значения $AUC_{0-2\text{нед}}$, нормализованной по дозе, были одинаковыми для всех уровней дозы, что указывает на линейную пропорциональность дозе. У пациентов, которые получали препарат Эльфабрио в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг массы тела, наблюдалось увеличение средних значений $t_{1/2}$ и $AUC_{0-\infty}$ с увеличением продолжительности лечения и соответствующим снижением Cl и V_z , что свидетельствовало о насыщении клиренса.

Пэгунигалзидаза альфа представляет собой белок, который, как ожидается, будет подвергаться метаболической деградации посредством гидролиза пептидов. Соответственно, ухудшение функции печени, по-видимому, не должно оказывать клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Эльфабрио. Молекулярная масса пэгунигалзидазы альфа составляет около 116 кДа, что в два раза больше минимального размера частиц, проходящих через клубочковый фильтр, поэтому фильтрации и/или протеолитической деградации данного препарата в почках не происходит.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследований канцерогенного и мутагенного потенциала Эльфабрио на животных не проводилось.

В ходе 6-месячного исследования хронической токсичности на мышах повышенная частота и/или умеренная тяжесть мультифокальной нефропатии и интерстициальной лимфоцитарной инфильтрации в почках, вакуолизации гепатоцитов и некроза гепатоцитов в печени наблюдались только у самцов и самок, которым вводили высокую дозу 40 мг/кг с помощью инъекции (что в 3,2 раза выше, чем у человека, в пересчете на AUC , после применения дозы 1 мг/кг); у обезьян была отмечена повышенная частота гипертрофии клеток Купфера в печени (в 7,6 раза выше, чем AUC у людей после применения дозы 1 мг/кг) все изменения разрешились в период восстановления.

В исследованиях на животных были показаны низкие значения системной концентрации препарата в тканях плода (в диапазоне от 0,005 до 0,025 % от системной экспозиции в тканях самки) и детенышей, кормящихся молоком (максимум 0,014 % по сравнению с системной экспозицией в тканях самки) после повторного применения пэгунигалзидазы альфа у материнских особей. Исследования репродуктивной/эмбрио-фетальной токсичности не выявили признаков нарушения фертильности, эмбриональной токсичности или тератогенного действия. В то же время пренатальных и постнатальных исследований

токсичности пэгунигалзидазы альфа не проводили, и риски для плода и детенышей на поздних сроках беременности и в период лактации не известны.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия цитрата дигидрат
Лимонная кислота безводная
Натрия хлорид
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

Готовый разбавленный раствор для инфузий

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 72 часов при температуре от 2 до 8 °С и при температуре не выше 25 °С.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре от 2 до 8 °С или 8 часов при температуре не выше 25 °С, если разведение не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (от 2 до 8 °С).

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл препарата во флаконе из бесцветного стекла (гидролитический класс I), укупоренном пробкой из хлорбутилового каучука, обжатом алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой из полипропилена.

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с держателем для флакона(-ов).

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Препарат Эльфабрио предназначен для внутривенного инфузионного введения с соблюдением правил асептики.

Каждый флакон предназначен только для однократного применения.

При подозрении на контаминацию флакон не использовать. Избегать встряхивания.

При приготовлении раствора для инфузии не использовать иглы с фильтром.

Количество флаконов для разведения определяется с учетом массы тела пациента. Необходимое количество флаконов следует извлечь из холодильника, чтобы они нагрелись до комнатной температуры (примерно в течение 30 минут).

Инструкция по разведению препарата

1. Определите количество флаконов препарата, необходимое для проведения инфузии.
Количество флаконов, требующееся для проведения инфузии, зависит от общей дозы препарата, которая рассчитывается исходя из массы тела пациента.
Пример расчета общей дозы для пациента весом 80 кг, которому назначили препарат в дозе 1 мг/кг массы тела:
 - Масса тела пациента (в кг) ÷ 2 = объем дозы (в мл)
 - Пример: 80 кг (масса тела пациента) ÷ 2 = 40 мл (объем препарата, который необходимо набрать)
 - Учитывая, что в каждом флаконе 10 мл, то в данном примере потребуется 4 флакона.
2. Перед разведением необходимому количеству флаконов дайте нагреться до комнатной температуры (примерно в течение 30 минут).
Оцените флаконы визуально.
Не используйте флакон, если защитный колпачок отсутствует или сломан.
Не используйте флакон, если в нем видны механические включения или есть изменение цвета раствора.
Не встряхивайте флаконы.
3. Из инфузионного пакета, содержащего 9 мг/мл (0,9 %) раствор натрия хлорида, извлеките и удалите раствор натрия хлорида в объеме, равном добавляемому объему концентрата Эльфабрио для приготовления раствора для инфузий (см. этап 1: определение количества флаконов препарата для проведения инфузии).
4. Осторожно извлеките рассчитанный объем препарата Эльфабрио из соответствующего количества флаконов и разведите его в 9 мг/мл (0,9 %) растворе натрия хлорида до рекомендуемого общего объема инфузии, исходя из массы тела пациента (см. таблицу 3).

Таблица 3. Минимальный общий объем инфузии в зависимости от массы тела пациента

Масса тела пациента	Минимальный общий объем инфузии
Менее 70 кг	150 мл
70 – 100 кг	250 мл
Более 100 кг	500 мл

Вводить препарат Эльфабрио следует непосредственно в инфузионный пакет с 9 мг/мл (0,9 %) раствором натрия хлорида.

Не вводите препарат в воздушное пространство инфузионного пакета.

Аккуратно переверните инфузионный пакет, чтобы перемешать раствор, избегая сильного встряхивания.

Разведенный раствор препарата Эльфабрио рекомендуется вводить через фильтр с низким уровнем связывания белка, с диаметром пор 0,2 мкм.

В связи с природой препарата раствор может содержать некоторое количество белковых частиц в виде тонких белых нитей или полупрозрачных волокон, которые будут удалены с помощью фильтра во время инфузии.

Утилизация

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Къези Фармацевтичи С.п.А.

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Виа Палермо 26/А, 43122 Парма, Италия

Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italy

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Къези Фармасьютикалс»

127055, г. Москва, ул. Лесная, д. 43

Тел.: +7 495 9671212

Факс: +7 495 9671211

Электронная почта: compliance.ru@chiesi.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эльфабрио доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.