

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Pegunigalsidase alfa in einem Volumen von 10 ml oder 5 mg Pegunigalsidase alfa in einem Volumen von 2,5 ml, in einer Konzentration von 2 mg/ml.

Die Stärke gibt die Menge von Pegunigalsidase alfa unter Berücksichtigung der Pegylierung an.

Pegunigalsidase alfa wird in Tabakzellen (*Nicotiana tabacum* BY-2-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

Der Wirkstoff, Pegunigalsidase alfa, ist ein kovalentes Konjugat von prh-alpha-GAL-A mit Macrogol (Polyethylenglycol - PEG).

Die Stärke dieses Arzneimittels sollte nicht mit der eines anderen pegylierten oder nicht pegylierten Proteins derselben therapeutischen Klasse verglichen werden. Für weitere Informationen, siehe Abschnitt 5.1.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 46 mg Natrium.

Jede 2,5-ml-Durchstechflasche enthält 11,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Elfabrio wird angewendet für eine langfristige Enzymersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit bestätigter Morbus Fabry Diagnose (Mangel an α -Galaktosidase).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Elfabrio muss von einem Arzt überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry verfügt.

Bei der Verabreichung von Elfabrio an Patienten, die zum ersten Mal behandelt werden oder bei denen in der Vergangenheit schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Elfabrio aufgetreten sind, sollten geeignete medizinische Unterstützungsmaßnahmen bereitstehen.

Eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden kann für Patienten ratsam sein, bei denen zuvor Überempfindlichkeitsreaktionen auf Elfabrio oder auf eine andere Enzymersatztherapie (ERT) aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Pegunigalsidase alfa beträgt 1 mg/kg Körpergewicht, verabreicht einmal alle zwei Wochen.

Hinweise zur Verdünnung, siehe Abschnitt 6.6.

Patienten, die von einer Behandlung mit Agalsidase alfa oder beta wechseln

In den ersten 3 Monaten (6 Infusionen) der Behandlung mit Elfabrio sollte die Vorbehandlung beibehalten werden, wobei diese je nach entsprechender Verträglichkeit des Patienten schrittweise abgesetzt werden kann.

Besondere Patientengruppen

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elfabrio bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, wurde nicht untersucht, und es können keine alternativen Dosierungsschemata für diese Patienten empfohlen werden. Ältere Patienten können mit der gleichen Dosis wie andere erwachsene Patienten behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elfabrio bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion.

Elfabrio darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Nach der Zubereitung sollte die verdünnte Lösung als intravenöse Infusion verabreicht und durch einen 0,2-µm-Inlinefilter mit geringer Proteinbindung gefiltert werden.

Der Patient sollte nach der Infusion für 2 Stunden auf infusionsbedingte Reaktionen (IRR) überwacht werden; siehe Abschnitt 4.4.

Weitere Einzelheiten zum Umgang mit Elfabrio vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Heiminfusion

Die Heiminfusion von Elfabrio kann in Betracht gezogen werden, sofern der Patient die Infusionen gut verträgt und über mehrere Monate keine mittelschweren oder schweren IRR entwickelt hat.

Die Entscheidung, auf die Heiminfusion des Arzneimittels umzustellen, ist nach Beurteilung und Empfehlung des behandelnden Arztes zu treffen. Der Patient muss medizinisch stabil sein. Für die Heiminfusion müssen entsprechende Infrastruktur, Ressourcen und Verfahren, einschließlich Schulungen, vorhanden bzw. eingerichtet sein und dem medizinischen Fachpersonal, das die Heiminfusion durchführt, zur Verfügung stehen.

Die medizinische Fachkraft muss während der Heiminfusion und für eine bestimmte Zeit nach der Infusion jederzeit erreichbar sein.

Der behandelnde Arzt und/oder das medizinische Fachpersonal muss den Patienten und/oder die Betreuungsperson vor Beginn der Heiminfusion entsprechend schulen. Die im häuslichen Umfeld eingesetzte Dosis und Infusionsgeschwindigkeit sollten denen entsprechen, die zuvor in der Klinik angewendet wurden; sie dürfen nur unter Aufsicht des behandelnden Arztes geändert werden.

Infusionsgeschwindigkeit und Dauer der Infusion

Tabelle 1: Empfohlene Dosis und Infusionszeit für die intravenöse Verabreichung von Elfabrio

<i>Erstinfusion 1 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen</i>			
Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen (ml)	Infusionszeit	Infusionsgeschwindigkeit*
unter 70	150 ml	nicht unter 3 Stunden	0,83 ml/min (50 ml/h)
70-100	250 ml	nicht unter 3 Stunden	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
> 100	500 ml	nicht unter 3 Stunden	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
<i>Erhaltungsinfusion</i>			
Die zu erreichende Infusionsdauer hängt von der Verträglichkeit für den Patienten ab. Die Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit sollte schrittweise erfolgen, beginnend mit der bei der Erstinfusion angewendeten Geschwindigkeit.			
<i>1 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen</i>			
Körpergewicht (kg)	Gesamtvolumen (ml)	Infusionszeit	Infusionsgeschwindigkeit*
unter 70	150 ml	nicht unter 1,5 Stunden	1,68 ml/min (100 ml/h)
70-100	250 ml	nicht unter 1,5 Stunden	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
> 100	500 ml	nicht unter 1,5 Stunden	5,56 ml/min (333,33 ml/h)

*Die Infusionsgeschwindigkeit kann im Falle einer Infusionsreaktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4)

Treten bei den Patienten während der Infusion infusionsbedingte Reaktionen auf, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen, muss die Infusion sofort gestoppt und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, bei denen während der Heiminfusion unerwünschte Ereignisse auftreten, müssen die Infusion sofort abbrechen und sich an einen Arzt wenden. Nachfolgende Infusionen müssen unter Umständen in einer Klinik durchgeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Es wurde über infusionsbedingte Reaktionen (IRR) berichtet, definiert als alle mit der Infusion zusammenhängenden unerwünschten Ereignisse, die nach Beginn der Infusion und bis zu 2 Stunden nach Ende der Infusion auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Die am häufigsten beobachteten Symptome von IRR waren Überempfindlichkeit, Juckreiz, Übelkeit, Schwindelgefühl, Schüttelfrost und Muskelschmerzen.

Die Behandlung von IRR muss sich nach dem Schweregrad der Reaktion richten und bei leichten bis mittelschweren Reaktionen eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und eine Behandlung mit Arzneimitteln wie Antihistaminika, Antipyretika und/

oder Kortikosteroiden umfassen. Obwohl bei einigen Patienten nach einer Vorbehandlung IRR auftraten, kann eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden Folgereaktionen in den Fällen möglicherweise verhindern, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war (siehe Abschnitt 4.2).

Überempfindlichkeit

Im Rahmen von klinischen Studien wurden bei Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei jedem intravenös verabreichten Proteinprodukt können allergisch bedingte Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wie lokales Angioödem (einschließlich Schwellung von Gesicht, Mund und Rachen), Bronchospasmus, Hypotonie, generalisierte Urtikaria, Dysphagie, Ausschlag, Dyspnoe, Flush, Brustkorbbeschwerden, Pruritus und verstopfte Nase. Wenn eine schwere allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, wird empfohlen, Elfabrio sofort abzusetzen und die geltenden medizinischen Standards für die Notfallbehandlung zu befolgen.

Bei Patienten, bei denen während der Elfabrio-Infusion schwere Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, ist bei einer erneuten Verabreichung von Elfabrio Vorsicht geboten, und es sollte eine angemessene medizinische Unterstützung unmittelbar bereitstehen. Darüber hinaus sollte für Patienten, bei denen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen nach einer ERT-Infusion, einschließlich Elfabrio, aufgetreten sind, eine angemessene medizinische Unterstützung unmittelbar bereitstehen.

Immunogenität

In klinischen Studien wurde eine behandlungsinduzierte Entwicklung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Das Vorhandensein von ADA gegen Elfabrio kann mit einem höheren Risiko für infusionsbedingte Reaktionen verbunden sein, und schwere IRR treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei ADA-positiven Patienten auf. Patienten, die unter der Behandlung mit Elfabrio infusionsbedingte oder Immunreaktionen entwickeln, sollten überwacht werden.

Außerdem sollten Patienten, die ADA-positiv gegen andere Enzyersatztherapien sind, bei denen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Elfabrio aufgetreten sind, sowie Patienten, die auf Elfabrio umgestellt werden, überwacht werden.

Membranoproliferative Glomerulonephritis

Ablagerungen von Immunkomplexen sind während der Behandlung mit ERT als Ausdruck einer immunologischen Reaktion auf das Arzneimittel möglich. Während der klinischen Entwicklung von Elfabrio wurde ein einziger Fall von membranoproliferativer Glomerulonephritis berichtet, der auf Immunablagerungen in der Niere zurückzuführen war (siehe Abschnitt 4.8). Dieses Ereignis führte zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Nierenfunktion, die sich nach Absetzen des Arzneimittels besserte.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 11,5 mg Natrium pro 2,5-ml-Durchstechflasche, entsprechend 1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen und *In-vitro*-Metabolismusstudien durchgeführt. Pegunigalsidase alfa ist aufgrund seines Metabolismus ein unwahrscheinlicher Kandidat für Cytochrom-P450-vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen.

Elfabrio ist ein Protein und daher wird davon ausgegangen, dass es über die Peptidhydrolyse verstoffwechselt wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Pegunigalsidase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme soll vorzugsweise eine Anwendung von Elfabrio während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Pegunigalsidase alfa / Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxiologischen Daten vom Tier zeigten, dass Elfabrio in die Milch ausgeschieden wird (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Elfabrio verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Elfabrio zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es gibt keine Studien zur Bewertung der möglichen Auswirkungen von Pegunigalsidase alfa auf die menschliche Fertilität. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine eingeschränkte Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).



4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei manchen Patienten wurde Schwindelgefühl oder Vertigo nach der Verabreichung von Elfabrio berichtet. Diese Patienten sollten bis zum Abklingen der Symptome auf das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen verzichten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren infusionsbedingte Reaktionen, gemeldet bei 6,3 % der Patienten, gefolgt von Überempfindlichkeit und Asthenie bei jeweils 5,6 % der Patienten.

In klinischen Studien kam es bei 5 Patienten (3,5 %) zu einer schwerwiegenden Reaktion, die mit Elfabrio in Verbindung gebracht wurde. Bei vier dieser Reaktionen handelte es sich um eine bestätigte IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen (Bronchospasmus, Überempfindlichkeit), die bei der Erstinfusion von Elfabrio auftraten und innerhalb eines Tages nach dem Auftreten abklangen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Folgenden beschriebenen Daten geben die Daten von 141 Patienten mit Morbus Fabry wieder, die Elfabrio in 8 klinischen Studien erhalten haben, wobei die Dosierung von 1 mg/kg alle zwei Wochen oder 2 mg/kg alle vier Wochen für mindestens eine Infusion in bis zu 6 Jahren eingehalten wurde.

Die Nebenwirkungen sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die Daten sind nach Systemorganklasse geordnet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Unter der Elfabrio-Behandlung gemeldete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	
	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit* Typ-1-Allergie*	
Psychiatrische Erkrankungen	Agitiertheit*	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie* Schwindelgefühl* Kopfschmerzen*	Syndrom der ruhelosen Beine periphere Neuropathie Neuralgie Brennen Tremor*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	
Gefäßerkrankungen		Flush Hypotonie* Hypertonie* Lymphödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus* Dyspnoe* Rachenreizung* verstopfte Nase* Niesen*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit* Abdominalschmerz* Diarrhoe Erbrechen*	gastroösophageale Refluxerkrankung Gastritis Dyspepsie Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag* Erythem* Pruritus*	Hypohidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems*	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		membranoproliferative Glomerulonephritis chronische Nierenerkrankung Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Brustwarzenschmerz

Systemorganklasse	Häufigkeit	
	Häufig	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie* Schüttelfrost* Brustkorbschmerz* Schmerz*	Extravasat an der Infusionsstelle Ödem grippeähnliche Erkrankung Schmerzen an der Infusionsstelle
Untersuchungen		erhöhte Körpertemperatur* erhöhte Leberenzymwerte erhöhter Protein/Creatinin Quotient im Urin Leukozyten im Urin positiv erhöhte Harnsäurewerte im Blut erhöhtes Gewicht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktion (IRR)*	
Herzerkrankungen	supraventrikuläre Extrasystolen	Bradykardie* Linksherzhypertrophie
<p>Die folgenden bevorzugten Begriffe wurden in Tabelle 2 zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit umfasst: Arzneimittelüberempfindlichkeit • Agitiertheit umfasst: Nervosität • Abdominalschmerz umfasst: abdominale Beschwerden • Ausschlag umfasst: makulopapulösen Ausschlag und Ausschlag mit Juckreiz • muskuloskeletale Steifigkeit, die als Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems erfasst wird, umfasst: Myalgie • Asthenie umfasst: Unwohlsein und Ermüdung • Brustkorbschmerz umfasst: Brustkorbbeschwerden und Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs • Schmerz umfasst: Schmerz in einer Extremität • peripheres Ödem als Ödem erfasst 		

* Bevorzugte Begriffe, die als IRR betrachtet werden, wie im folgenden Abschnitt beschrieben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen (Nebenwirkungen innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion)

IRR wurden bei insgesamt 32 Patienten (22 %) gemeldet: 26 Patienten (23 %) wurden mit 1 mg/kg alle zwei Wochen und 6 Patienten (20 %) mit 2 mg/kg alle vier Wochen behandelt. Zu den am häufigsten gemeldeten, mit IRR assoziierten, Symptomen bei einer Dosierung von 1 mg/kg zählten: Überempfindlichkeit, Schüttelfrost, Schwindelgefühl, Ausschlag und Jucken. Bei der Dosis von 2 mg/kg war Schmerz das am häufigsten berichtete Symptom. Die IRR waren meist leicht oder mäßig ausgeprägt und klangen mit fortlaufender Behandlung ab; bei 5 Patienten (alle männlich, Dosis 1 mg/kg) traten jedoch 5 schwere IRR auf. Diese 5 IRR waren auch schwerwiegend. Bei vier dieser Ereignisse handelte es sich um bestätigte Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ I, von denen 3 zum Abbruch der Studie führten. Ein weiterer Patient wurde später aus der Studie ausgeschlossen, nachdem eine weitere mäßige IRR aufgetreten war. Alle 5 Patienten erholten sich jedoch mit entsprechender Behandlung innerhalb eines Tages nach dem Auftreten. Die IRR traten überwiegend innerhalb des ersten Jahres der Behandlung mit Elfabrio auf; im zweiten Jahr und darüber hinaus wurde keine schwerwiegende IRR beobachtet.

Immunogenität

In klinischen Studien entwickelten 17 von 111 Patienten (16 %), die mit Elfabrio in der Dosierung 1 mg/kg alle zwei Wochen behandelt wurden, und 0 von 30 Patienten, die 2 mg/kg alle vier Wochen erhielten, behandlungsinduzierte Anti-Drug-Antikörper (ADA).

Membranoproliferative Glomerulonephritis

Während der klinischen Entwicklung von Elfabrio wurde bei einem von 136 Patienten ein schwerer Fall von membranoproliferativer Glomerulonephritis gemeldet, nachdem die Behandlung mehr als 2 Jahre erfolgt war. Der Patient war zu Beginn der Infusionen ADA-positiv. Das Ereignis führte zu einer vorübergehenden Verringerung der eGFR und einer Verstärkung der Proteinurie, ohne dass zusätzliche Anzeichen oder Symptome auftraten. Eine Biopsie ergab, dass dieses Ereignis durch einen Immunkomplex ausgelöst wurde. Nach Absetzen der Behandlung stabilisierten sich die eGFR-Werte, und es wurde berichtet, dass die Glomerulonephritis abgeklungen war.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Berichte über eine Überdosierung von Elfabrio während klinischer Studien. Die untersuchte Höchstdosis von Elfabrio betrug 2 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen und es wurden keine spezifischen Anzeichen und Symptome nach den höheren Dosen identifiziert. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren infusionsbedingte Reaktion und Schmerz in einer Extremität. Bei Verdacht auf Überdosierung ist unverzüglich ein Arzt aufzusuchen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme, ATC-Code: A16AB20.

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff von Elfabrio ist Pegunigalsidase alfa. Pegunigalsidase alfa ist eine pegylierte rekombinante Form der menschlichen α -Galaktosidase A. Die Aminosäuresequenz der rekombinanten Form ähnelt der des natürlich vorkommenden menschlichen Enzyms.

Pegunigalsidase alfa ergänzt oder ersetzt α -Galaktosidase A, das Enzym, das die Hydrolyse der endständigen α -Galaktosylgruppen von Oligosacchariden und Polysacchariden im Lysosom katalysiert, wodurch die Anreicherung von Globotriaosylceramid (Gb3) und Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3) verringert wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegunigalsidase alfa wurden bei 142 Patienten (94 Männer und 48 Frauen) untersucht. 112 von ihnen erhielten Pegunigalsidase alfa 1 mg/kg jede zweite Woche.

Substrat

Die Analysen von Nierenbiopsien therapie-naiver Patienten, die mit Pegunigalsidase alfa in einer Phase-I/II-Studie behandelt wurden, zeigten eine Reduktion des Substrats Globotriaosylceramid (Gb3) aus den peritubulären Kapillaren, gemessen mittels BLISS (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*) von 68 % in der Gesamtpopulation (einschließlich Frauen, klassischer Männer und nicht klassischer Männer, die verschiedene untersuchte Dosen erhielten; n = 13) nach 6 Behandlungsmonaten. Darüber hinaus zeigten 11 von 13 Probanden mit verfügbaren Biopsien nach 6-monatiger Behandlung eine erhebliche Reduktion (≥ 50 %) ihres BLISS-Score. Die Lyso-Gb3-Werte im Plasma sanken nach 12 Monaten Behandlung um 49 % (n = 16) und nach 60 Monaten Behandlung um 83 % (n = 10). In einer Phase-III-Studie, in der Patienten von Agalsidase beta auf Pegunigalsidase alfa umgestellt wurden, blieben die Lyso-Gb3-Werte im Plasma nach 24 Monaten Behandlung stabil (+3,3 nM Mittelwert, n = 48).

Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR – CKD-EPI-Formel) bewertet, und ihre annualisierte Steigung fungierte als der primäre Wirksamkeitseindpunkt in zwei Phase-III-Studien bei zuvor mit ERT behandelten erwachsenen Fabry-Patienten: BALANCE (Hauptstudie), eine randomisierte, doppelblinde Studie mit Head-to-Head-Vergleich zu Agalsidase beta nach der Umstellung von Agalsidase beta in Monat 12 (primäre Analyse) und Monat 24, sowie eine offene einarmige Studie nach der Umstellung von Agalsidase alfa, beide gefolgt von einer Langzeitverlängerungsstudie.

Aus der Hauptstudie lässt sich keine endgültige Schlussfolgerung zur Nichtunterlegenheit gegenüber Agalsidase beta, gemessen an der annualisierten eGFR, ableiten, da die Daten für den Vergleich des primären Endpunkts in Monat 12 aufgrund des Studiendesigns und der Größe der Studie allein nicht aussagekräftig genug waren. Dennoch schienen die medianen eGFR-Steigerungen von Pegunigalsidase und dem Vergleichswirkstoff Agalsidase beta von Studienbeginn bis Monat 24 nahe beieinander zu liegen. In Monat 12 betrug die mittlere Steigerung der eGFR $-2,507$ ml/min/1,73 m²/Jahr für den Pegunigalsidase-alfa-Arm und $-1,748$ für den Agalsidase-beta-Arm (Differenz $-0,759$ [-3,026; 1,507]). In Monat 24 betrug die mediane Steigerung der eGFR $-2,514$ [-3,788; -1,240] mL/min/1,73 m²/Jahr für den Pegunigalsidase-alfa-Arm und $-2,155$ [-3,805; -0,505] für den Agalsidase-beta-Arm (Differenz $-0,359$ [-2,444; 1,726]).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Elfabrio eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Morbus Fabry gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Laufe des klinischen Entwicklungsprogramms wurden die pharmakokinetischen (PK) Plasmaprofile von Pegunigalsidase alfa in einer Dosierung von 0,2, 1 und 2 mg/kg alle zwei Wochen bei erwachsenen Patienten mit Morbus Fabry untersucht. Die pharmakokinetischen Ergebnisse für alle drei Dosisstufen zeigten, dass das Enzym während der gesamten zweiwöchigen Intervalle mit einer Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) von 53-134 Stunden über alle Dosisgruppen und Besuchstermine hinweg vorhanden war. Der Mittelwert der $AUC_{0-\infty}$ stieg mit zunehmender Dosis an Tag 1 und während der gesamten Studie an. Die Mittelwerte für die dosisnormierte AUC_{0-2wk} ähnelten sich in allen Dosisstufen, was auf eine lineare Dosisproportionalität hinweist. Bei Patienten, die 1 und

2 mg/kg Elfabrio erhielten, nahmen die mittlere $t_{1/2}$ und die $AUC_{0-\infty}$ mit zunehmender Behandlungsdauer zu und die Cl - und V_z -Werte entsprechend ab, was auf eine gesättigte Clearance hindeutet.

Pegunigalsidase alfa ist ein Protein und daher wird davon ausgegangen, dass es über die Peptidhydrolyse verstoffwechselt wird. Es ist daher nicht zu erwarten, dass eine eingeschränkte Leberfunktion die Pharmakokinetik von Elfabrio in klinisch signifikanter Weise beeinflusst. Das Molekulargewicht von Pegunigalsidase alfa liegt bei ca. 116 kDa, was dem Doppelten des Cut-off-Werts für die glomeruläre Filtration entspricht, so dass eine Filtration und/oder ein proteolytischer Abbau in den Nieren ausgeschlossen ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung des kanzerogenen oder mutagenen Potenzials von Elfabrio durchgeführt.

In der 6-Monats-Studie zur chronischen Toxizität an Mäusen wurde eine Zunahme der Inzidenz und/oder des mittleren Schweregrades der multifokalen Nephropathie und der interstitiellen lymphozytären Infiltration in den Nieren sowie der hepatozytären Vaakuolisierung und der Hepatozytennekrose in der Leber nur bei männlichen und weiblichen Tieren festgestellt, denen die hohe Dosis von 40 mg/kg/Injektion verabreicht wurde (das 3,2-Fache der Humanexposition, in Bezug auf die AUC, nach einer Dosis von 1 mg/kg); bei Affen wurde eine erhöhte Inzidenz von Kupfer-Zell-Hypertrophie in der Leber festgestellt (7,6-fach über der beim Menschen erreichten AUC nach einer Dosis von 1 mg/kg). Alle Befunde gingen während der Erholungsphase zurück.

In tierexperimentellen Studien wurde eine geringe systemische Exposition des Fötus (zwischen 0,005 und 0,025 % der systemischen Exposition der trächtigen Weibchen) und der gesäugten Jungtiere (maximal 0,014 % im Vergleich zur systemischen Exposition der Mutter) nach wiederholter Behandlung der trächtigen Weibchen oder Muttertiere mit Pegunigalsidase alfa nachgewiesen. Studien zur Fertilität und zur embryofötalen Entwicklungstoxizität ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Allerdings wurden keine Studien zur pränatalen und postnatalen Entwicklungstoxizität mit Pegunigalsidase alfa durchgeführt, und die Risiken für Fötus und Jungtier während der späten Schwangerschaft und Laktation sind nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat (Ph.Eur.)

Citronensäure

Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Verdünnte Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung wurde für 72 Stunden sowohl bei 2 °C-8 °C als auch bei unter 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C-8 °C) oder 8 Stunden bei Lagerung unter 25 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Durchstechflasche (15R Klarglas), verschlossen mit einem überzogenen Gummistopfen und versiegelt mit einer abnehmbaren Schutzkappe aus Aluminium.

2,5-ml-Durchstechflasche (6R Klarglas), verschlossen mit einem überzogenen Gummistopfen und versiegelt mit einer abnehmbaren Schutzkappe aus Aluminium.

Packungsgrößen zu 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Elfabrio ist ausschließlich zur intravenösen Infusion bestimmt. Eine aseptische Technik ist zu verwenden.

Die Durchstechflaschen sind zur einmaligen Verwendung bestimmt.

Bei vermuteter Verunreinigung darf eine Durchstechflasche nicht verwendet werden. Schütteln oder Rühren dieses Arzneimittels sind zu vermeiden.

Bei der Zubereitung der Infusion dürfen keine Filternadeln verwendet werden.

Die Anzahl der Durchstechflaschen, die verdünnt werden müssen, sollte auf der Grundlage des individuellen Patientengewichts bestimmt werden. Die benötigten Durchstechflaschen sollten aus dem Kühlschrank entnommen werden, damit sie Raumtemperatur annehmen können (nach etwa 30 Minuten).

Verdünnung

1) Bestimmen Sie die Gesamtzahl der für die Infusion benötigten Durchstechflaschen.

Die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen richtet sich nach der Gesamtdosis, die für jeden einzelnen Patienten benötigt wird; die Ermittlung der Gesamtdosis basiert auf einer gewichtsabhängigen Dosierung.

Ein Beispiel für die Berechnung der Gesamtdosis bei einem 80 kg schweren Patienten, dem 1 mg/kg verschrieben wurde, lautet wie folgt:

- Patientengewicht (in kg) ÷ 2 = Dosisvolumen (in ml)
- Beispiel: 80-kg-Patient ÷ 2 = 40 ml (zu entnehmendes Volumen).
- In diesem Beispiel werden 4 Durchstechflaschen zu je 10 ml (oder 16 Durchstechflaschen zu je 2,5 ml) benötigt.

2) Lassen Sie die benötigte Anzahl Durchstechflaschen vor der Verdünnung Raumtemperatur annehmen (ca. 30 Minuten).

Führen Sie eine Sichtprüfung der Durchstechflaschen durch. Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Schutzkappe fehlt oder beschädigt ist. Das Arzneimittel nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind. Die Durchstechflaschen nicht schütteln oder rühren.

3) Entnehmen Sie dem Infusionsbeutel die gleiche Menge 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung wie in Schritt 1 berechnet und werfen Sie diese.

4) Entnehmen Sie das erforderliche Volumen der Elfabrio-Lösung aus den Durchstechflaschen und verdünnen Sie sie mit 0,9% (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung auf das in der nachfolgenden Tabelle 4 angegebene Gesamtvolumen, basierend auf dem Patientengewicht.

Tabelle 4: Mindest-Gesamtinfusionsvolumen für Patienten nach Körpergewicht

Patientengewicht	Mindest-Gesamtinfusionsvolumen
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Spritzen Sie die Elfabrio-Lösung direkt in den Infusionsbeutel.

Die Lösung darf NICHT in den Luftraum innerhalb des Infusionsbeutels injiziert werden.

Drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um die Lösung zu mischen, und vermeiden Sie starkes Schütteln und Rühren. Die verdünnte Lösung sollte unter Verwendung eines 0,2-µm-Inlinefilters mit geringer Proteinbindung verabreicht werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Chiesi GmbH
Ludwig-Erhard-Straße 34
20459 Hamburg
Telefon: 040 89724-0
Telefax: 040 89724-212
E-Mail: info.de@chiesi.com