

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

Rymphysia, 500 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
Rymphysia, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rymphysia, 500 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Jedna fiolka zawiera około 500 mg czynnego inhibitora alfa1-proteinazy wytwarzanego z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców.

Roztwór uzyskany po rekonstytucji z użyciem 25 ml jałowej wody do wstrzykiwań zawiera około 20 mg/ml ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy.

Całkowita zawartość białka to 18 – 26 mg/ml na fiolkę.

Rymphysia, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Jedna fiolka zawiera około 1000 mg czynnego inhibitora alfa1-proteinazy wytwarzanego z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców.

Roztwór uzyskany po rekonstytucji z użyciem 50 ml jałowej wody do wstrzykiwań zawiera około 20 mg/ml ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy.

Całkowita zawartość białka to 18 – 26 mg/ml na fiolkę.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy Rymphysia zawiera około 108 mg sodu na fiolkę 25 ml (postać 500 mg) oraz 216 mg sodu na fiolkę 50 ml (postać 1000 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek w kolorze białym lub białawym do lekko żółto-zielonego lub żółtym.

Rozpuszczalnik (jałowa woda do wstrzykiwań) jest przezroczysty i bezbarwny.

Po rekonstytucji pH roztworu wynosi od 7,2 do 7,8.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rymphysia jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy (np. z genotypem PiZZ, PiZ (null), Pi (null,null), PiSZ). Pacjenci powinni być objęci optymalnym leczeniem farmakologicznym i niefarmakologicznym i wykazywać oznaki postępującej choroby płuc (np. przewidywana mniejsza natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV₁), upośledzona zdolność chodzenia lub zwiększona liczba zaostrzeń) w ocenie fachowego personelu medycznego z doświadczeniem w leczeniu niedoboru inhibitora alfa1-proteinazy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pierwsze infuzje produktu leczniczego Rymphysia powinny być podawane pod nadzorem fachowego personelu medycznego z doświadczeniem w leczeniu niedoboru inhibitora alfa1-proteinazy. Kolejne infuzje mogą być podawane przez odpowiednio przeszkolonego pacjenta lub opiekuna, patrz punkt 4.4.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rymphysia to 60 mg/kg masy ciała (mc.) podawane raz na tydzień.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rymphysia u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Dane nie są dostępne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań. Nie można zalecić innego schematu dawkowania dla tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono skuteczności produktu leczniczego Rymphysia u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej) w specjalnie zaplanowanych badaniach klinicznych. Jednak ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w podeszłym wieku wskazują na to, że profil bezpieczeństwa jest porównywalny do pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Rymphysia należy podawać wyłącznie po rekonstytucji w postaci infuzji dożylniej. Do rozpuszczenia proszku należy używać wyłącznie jałowej wody do wstrzykiwań i podawać przy użyciu zestawu do podawania dożylnego. Zalecana szybkość podawania infuzji wynosi 0,08 ml/kg mc./min. Szybkość podawania infuzji można dostosować w zależności od odpowiedzi i tolerancji przez pacjenta, jednak nie powinna przekraczać 0,2 ml/kg mc./min.

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

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Rymphysia jest przeciwwskazany u pacjentów z niedoborem immunoglobuliny A (IgA) z przeciwciałami przeciwko IgA, ze względu na ryzyko ciężkich reakcji nadwrażliwości.

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 nadwrażliwości

Rymphysia może zawierać śladowe ilości immunoglobuliny A (IgA). Pacjenci z potwierdzoną obecnością przeciwciał przeciw IgA, które mogą występować u pacjentów z selektywnym lub ciężkim niedoborem IgA, są narażeni na większe ryzyko wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznych należy przerwać infuzję i zastosować lecznicze doraźne.

Czynniki zakaźne

Standardowe środki ostrożności zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu inaktywacji/usunięcia wirusów. Mimo to, w przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanych lub nowo wykrytych wirusów i innych patogenów.

Podejmowane działania są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), jak również bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A i parwowirusa B19.

U pacjentów przyjmujących regularnie/wielokrotnie produkty zawierające inhibitory proteinaz pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć odpowiednie szczepienia (przeciwko WZW typu A i B).

Leczenie w warunkach domowych i (lub) samodzielne podawanie przez pacjenta

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego w warunkach leczenia domowego i (lub) samodzielnego podawania przez pacjenta.

Potencjalne zagrożenia związane z leczeniem w warunkach domowych i (lub) samodzielnym podawaniem przez pacjenta są związane z przygotowaniem i podawaniem produktu leczniczego, jak również z postępowaniem w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, a zwłaszcza nadwrażliwości. Należy poinformować pacjentów i opiekunów o objawach nadwrażliwości.

Decyzję, czy dany pacjent lub opiekun może stosować leczenie w warunkach domowych i (lub) samodzielne podawanie, podejmuje lekarz prowadzący, który powinien zapewnić właściwe przeszkolenie (np. dotyczące rekonstytucji i podawania, stosowania techniki aseptycznej, prowadzenia dzienniczka leczenia, rozpoznawania działań niepożądanych i środków, jakie należy zastosować w razie wystąpienia takich działań) oraz regularną kontrolę stosowania produktu.

Palenie tytoniu

Palenie tytoniu jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia i progresji rozedmy płuc. W związku z tym zdecydowanie zaleca się rzucenie palenia i unikania narażenia na dym tytoniowy.

Zawartość sodu

Rymphysia, 500 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Produkt leczniczy zawiera 108 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 5,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Rymphysia, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Produkt leczniczy zawiera 216 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 10,8% 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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących szkodliwego wpływu produktu leczniczego Rymphysia na reprodukcję ani nie określono w kontrolowanych badaniach klinicznych bezpieczeństwa jego stosowania u kobiet w okresie ciąży. Ponieważ inhibitor alfa1-proteinazy jest endogennym ludzkim białkiem, uważa się, że szkodliwe działanie produktu leczniczego Rymphysia na płód podczas podawania w zalecanych dawkach jest mało prawdopodobne. Jednakże produkt leczniczy Rymphysia należy stosować z ostrożnością u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Rymphysia i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie badano przenikania ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy do mleka zwierząt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać/kontynuować karmienie piersią czy przerwać/kontynuować podawanie produktu leczniczego Rymphysia biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia ludzkim inhibitorem alfa1-proteinazy dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Rymphysia na płodność u zwierząt ani nie określono w kontrolowanych badaniach klinicznych jego wpływu na płodność u ludzi. Ponieważ ludzki inhibitor alfa1-proteinazy jest endogennym ludzkim białkiem, nie oczekuje się jego niepożądanego wpływu na płodność podczas podawania w zalecanych dawkach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po podaniu produktu leczniczego Rymphysia mogą wystąpić zawroty głowy. Dlatego produkt leczniczy Rymphysia może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Po podaniu produktu leczniczego Rymphysia zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości.

Podczas badań klinicznych nie zgłoszono żadnych, czasowo związanych ciężkich działań niepożądanych [tj. ciężkich działań niepożądanych, które w ocenie sponsora mogłyby mieć prawdopodobny związek przyczynowy z produktem leczniczym Rymphysia lub ARALAST (nazwa handlowa produktu leczniczego poprzedzającego produkt leczniczy Rymphysia w Stanach Zjednoczonych), a które rozpoczęły się podczas infuzji albo w ciągu 72 godzin (lub 3 dni, gdy czas rozpoczęcia działania niepożądanego jest niedostępny) od zakończenia infuzji].

Najczęstszymi, czasowo związanymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 5\%$ uczestników badań klinicznych produktu leczniczego Rymphysia lub ARALAST były: zapalenie oskrzeli, kaszel / kaszel

produktywny, biegunka, ból głowy, nudności, ból gardła i krtani, wysypka, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz zasinienie w miejscu nakłucia naczynia.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane wymienione poniżej zaobserwowano u 60 uczestników 4 badań klinicznych (ATC 97-01, 460501, 460502 oraz 460503) oraz w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego Rymphysia lub ARALAST do obrotu.

Poniższa tabela jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania na pacjenta określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jest określona jako „nieznana” (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1.: Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego Rymphysia lub ARALAST do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych ^a		
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli Zakażenie górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Zaburzenia smaku Dyskomfort w obrębie głowy Letarg Migrena Senność	
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek Rumień powieki Podrażnienie oczu Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel Ból gardła i krtani	Duszności Kaszel produktywny Nieżyt nosa Podrażnienie gardła	
Zaburzenia żołądka i jelit		Wzdęcia Biegunka Owrzodzenie jamy ustnej Nudności Wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Pokrzywka Pokrzywka zlokalizowana	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy Ból mięśniowy Ból kończyny	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Dyskomfort w klatce piersiowej Ból w klatce piersiowej Zmęczenie Choroba grypopodobna Ból w miejscu infuzji Złe samopoczucie Gorączka Ospałość Zasinienie w miejscu nakłucia naczyń	Oslabienie Samopoczucie inne niż normalne Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne		Nieprawidłowe skurczowe ciśnienie krwi Zwiększona częstość oddechu	

^[a]Działanie niepożądane jest zdefiniowane jako pojawiające się w trakcie leczenia działanie niepożądane, które wystąpiło podczas albo po infuzji produktu leczniczego Rymphysia lub ARALAST i w ocenie sponsora mogłyby mieć prawdopodobny związek przyczynowy z produktem leczniczym Rymphysia lub ARALAST.

Immunogenność

Immunogenność produktu leczniczego Rymphysia oceniono w badaniu popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL). U żadnego z leczonych pacjentów nie wystąpiły przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu Rymphysia.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono skuteczności produktu leczniczego Rymphysia u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej) w specjalnie zaplanowanych badaniach klinicznych. Jednak ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w podeszłym wieku wskazują na to, że profil bezpieczeństwa jest porównywalny do pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Następstwa przedawkowania są nieznane.

W przypadku przedawkowania należy uważnie obserwować pacjenta, czy nie występują działania niepożądane, a w razie potrzeby powinny być dostępne odpowiednie środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwkrwotoczne, inhibitor proteiny, kod ATC: B02AB02

Mechanizm działania

Podawanie produktu leczniczego Rymphysis ma na celu inhibicję proteaz serynowych, takich jak elastaza neutrofilowa (NE) w płucach. W płucach zdrowego człowieka NE jest wytwarzana przez aktywowane neutrofile podczas stanu zapalnego (zakażenie dróg oddechowych, palenie tytoniu), a jej ilość jest regulowana przez inhibitor alfa1-proteiny (alfa1-PI). Zmniejszona inhibicja aktywności NE powoduje zachwianie równowagi proteaza-inhibitor proteiny i może uszkadzać ściany pęcherzyków płucnych, prowadząc do schorzeń, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc lub rozedma płuc u osób z niedoborem alfa1-PI (nazywanym także niedoborem alfa1-antytrypsyny). Niedobór alfa1-PI to zaburzenie dziedziczne autosomalnie, kodominująco, które charakteryzuje się niskimi stężeniami alfa1-PI w surowicy i płucach. Osoby z ciężkim niedoborem alfa1-PI mają bardzo niewielką ochronę przed zwiększonymi stężeniami NE uwalnianymi podczas stanu zapalnego, co prowadzi do postępującej, umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (rozedmy) i ostatecznie manifestuje się objawami klinicznymi w okresie od trzeciej do czwartej dekady życia.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie wspomagające polegające na podawaniu raz na tydzień produktu leczniczego Rymphysis w dawce 60 mg/kg mc. pacjentom z niedoborem alfa1-PI powodowało zwiększenie stężenia alfa1-PI w osoczu oraz w warstwie płynu na powierzchni śródbłonna (ELF), co zostało potwierdzone przy użyciu testu antygenowego. U osób zdrowych stężenia alfa1-PI w osoczu są większe niż 20 µM.

Przeprowadzono otwarte badanie kliniczne w celu oceny wpływu cotygodniowego dożylnego leczenia wspomagającego produktem leczniczym Rymphysis w dawce 60 mg/kg mc. na stężenia alfa1-PI w warstwie płynu na powierzchni śródbłonna (ELF) oraz na aktywność elastazy antyneutrofilowej (ang. antineutrophil elastase capacity, ANEC; czynny alfa1-PI) u uczestników z ciężkim niedoborem alfa1-PI. Łącznie 13 uczestnikom wykonano 8 cotygodniowych infuzji produktu leczniczego Rymphysis z medianą dawki wynoszącą 63 (zakres: od 58 do 67) mg/kg mc. Spośród tych 13 uczestników od 12 pobrano próbki popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych w punkcie początkowym badania oraz po leczeniu, co przedstawia Tabela 2. poniżej.

Leczenie wspomagające produktem leczniczym Rymphysis spowodowało istotne zwiększenie ($p < 0,0001$; $n=12$) średnich stężeń antygenowego i czynnego alfa1-PI w osoczu oraz ELF. Stężenia antygenowego alfa1-PI w ELF zwiększyły się istotnie ($p=0,0195$; $n=10$); jeśli zaś chodzi o stężenia czynnego alfa1-PI w ELF, to po 8 cotygodniowych infuzjach produktu leczniczego Rymphysis tylko u 2 z 12 uczestników wystąpiły mierzalne stężenia czynnego alfa1-PI w ELF w jednym lub obu płatach płucnych, a różnica w porównaniu do stężenia w punkcie początkowym nie osiągnęła istotności statystycznej.

Tabela 2.: Antygenowy i czynny alfa1-PI mierzony w osoczu i ELF po dożylnym leczeniu wspomagającym produktem leczniczym Rymphysis

	Punkt początkowy Średnia ± SD (zakres) (liczba uczestników = 12)	Po leczeniu Średnia ± SD (zakres) (liczba uczestników = 12)
Antygenowy alfa1-PI w osoczu (µM)	4,22 ± 1,08 (od 3,12 do 6,33)	14,56 ± 2,42 (od 11,10 do 18,10)
Czynny alfa1-PI w osoczu (µM)	2,45 ± 0,43 (od 1,62 do 3,05)	11,91 ± 2,40 (od 7,84 do 16,91)
Antygenowy alfa1-PI w ELF (µM)	0,24 ± 0,25 (od 0,02 do 0,81)	1,00 ± 1,62 (od 0,13 do 5,71)

Czynny alfa1-PI w ELF (μM)	$2,70 \pm 3,55$ (od 0,29 do 11,31)	$1,54 \pm 0,37$ (od 1,16 do 1,90)
---	---------------------------------------	--------------------------------------

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rymphysia we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z niedoborem alfa1-proteinazy w leczeniu rozedmy płuc spowodowanej niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne alfa1-PI oceniono w dwóch badaniach klinicznych po dożylnym podaniu produktu leczniczego Rymphysia lub ARALAST (nazwa handlowa produktu poprzedzającego produkt leczniczy Rymphysia w Stanach Zjednoczonych). Pierwsze badanie kliniczne (ARALAST w porównaniu do produktu referencyjnego) przeprowadzono, aby porównać ARALAST do dostępnego w obrocie produktu zawierającego alfa1-PI (produkt referencyjny) u 28 uczestników z niedoborem alfa1-PI i rozedmą płuc, którzy w ciągu sześciu miesięcy poprzedzających badanie nie otrzymywali terapii wspomagającej alfa1-PI. Uczestników randomizowano do grup otrzymujących ARALAST lub produkt referencyjny w dawce 60 mg/kg mc. dożylnie raz na tydzień, przez 10 tygodni z rzędu. Po pierwszych 10 cotygodniowych infuzjach uczestnicy, którzy otrzymywali produkt referencyjny, zaczęli otrzymywać ARALAST, a ci należący do grupy otrzymującej ARALAST otrzymywali go w dalszym ciągu. Tabela 3. zawiera podsumowanie średnich stężeń minimalnych antygenowego i czynnego alfa1-PI w surowicy przed infuzją w stanie stacjonarnym (tygodnie od 8. do 11.).

Tabela 3.: Minimalne stężenia antygenowego i czynnego alfa1-PI w stanie stacjonarnym w surowicy po dożylnej terapii wspomagającej produktem leczniczym ARALAST lub produkt referencyjny

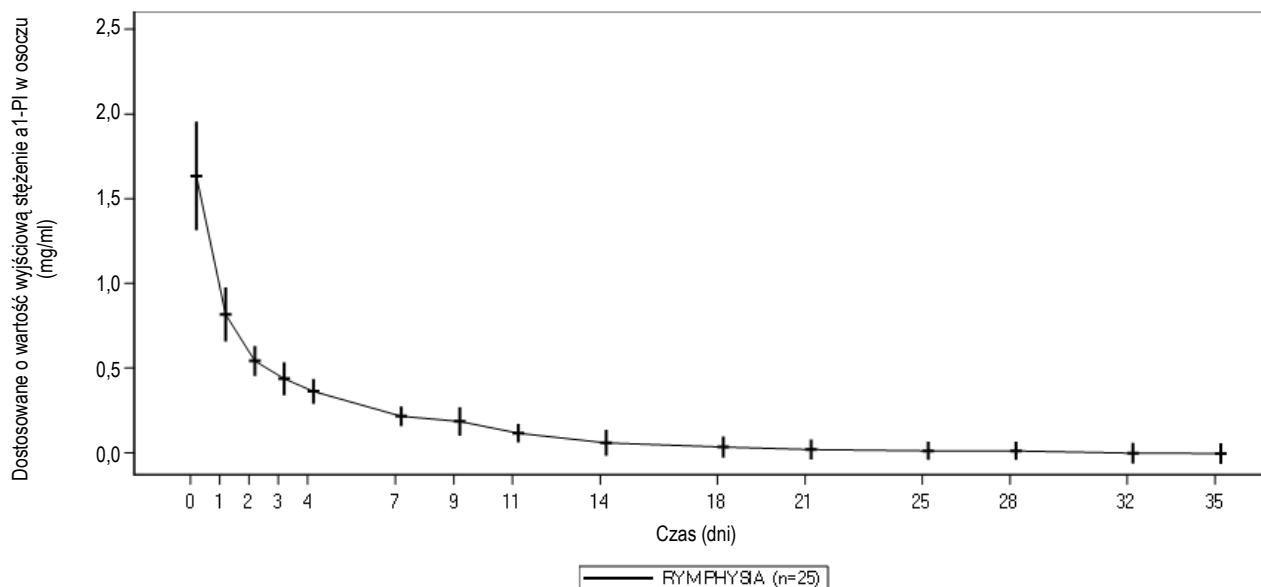
	ARALAST Średnia $\pm$ SD (zakres średnich) (liczba uczestników = 13)	Produkt referencyjny Średnia $\pm$ SD (zakres średnich) (liczba uczestników = 13)
Antygenowy alfa1-PI (μM)	$15,3 \pm 2,5$ (od 14,7 do 15,5)	$16,9 \pm 2,3$ (od 16,2 do 17,2)
Czynny alfa1-PI (μM)	$15,3 \pm 2,4$ (od 14,8 do 15,6)	$15,7 \pm 2,6$ (od 14,4 do 16,4)

Po cotygodniowym leczeniu wspomagającym polegającym na podawaniu produktu leczniczego ARALAST lub produktu referencyjnego zaobserwowano stopniowe zwiększenie szczytowych i minimalnych stężeń alfa1-PI w surowicy, ze stabilizacją po kilku tygodniach. Okres półtrwania produktu leczniczego ARALAST po podaniu dawki pojedynczej wynosił $5,9 (\pm 1,2)$ dni. Minimalne stężenia w surowicy czynnego alfa1-PI zwiększyły się znacząco u wszystkich uczestników w tygodniu 2. i 3., a u większości uczestników przekroczyły $11 \mu\text{M}$. Z kilkoma wyjątkami stężenia w obu grupach objętych leczeniem utrzymywały się powyżej tego stężenia u poszczególnych uczestników w tygodniach od 3. do 24. Mimo że tylko 5 z 14 uczestników (35,7%) otrzymujących ARALAST miało stężenia w popłuczynach BAL spełniające kryteria akceptacji do analizy zarówno w punkcie początkowym jak i tygodniu 7., zaobserwowano statystycznie istotne zwiększenie stężenia antygenowego alfa1-PI w ELF w popłuczynach BAL. Nie wykryto statystycznie istotnego zwiększenia ANEC w ELF. Ustalono, że podtrzymujące leczenie wspomagające, polegające na podawaniu raz w tygodniu dawki 60 mg/kg mc. dożylnie produktów leczniczych ARALAST i Produktu referencyjnego miało podobny wpływ na utrzymanie docelowych minimalnych stężeń alfa1-PI w surowicy i zwiększanie stężeń antygenowego alfa1-PI w ELF.

Porównywalność farmakokinetyczną produktów leczniczych Rymphysia i ARALAST zademonstrowano w randomizowanym, krzyżowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z 25 uczestnikami (mediana wieku: 59 lat; zakres: od 20 do 75 lat) z ciężkim niedoborem alfa1-PI, którzy otrzymali pojedynczą infuzję 60 mg/kg mc. każdego produktu. Rysunek 1. przedstawia średnią $\pm$ odchylenie standardowe (SD) stężeń alfa1-PI w osoczu z korekcją według wartości w punkcie początkowym. Tabela 4. przedstawia

podsumowanie kluczowych parametrów farmakokinetycznych produktów leczniczych Rymphysis i ARALAST. 90% przedział ufności (od 85,8% do 100,2%) dla stosunku średnich geometrycznych $AUC_{0-35d}/dawkę$ dla produktów leczniczych Rymphysis i ARALAST oznaczał, że te dwa produkty są farmakokinetycznie porównywalne.

Rysunek 1.: Profile średnich ($\pm$ SD) stężeń (w zależności od czasu) alfa1-PI w osoczu po pojedynczej dożylniej infuzji Rymphysis (60 mg/kg) u uczestników z niedoborem alfa1-PI



Uwaga: dostosowane o wartość wyjściową stężenie alfa1-PI (średnia $\pm$ SD) w czasie po leczeniu produktem leczniczym RYMPHYSIA

Tabela 4.: Parametry farmakokinetyczne antygenowego alfa1-PI w osoczu u 25 uczestników po jednorazowej dawce 60 mg/kg mc.

Parametr farmakokinetyczny	Rymphysis Średnia $\pm$ SD	ARALAST Średnia $\pm$ SD
$C_{maks.}$ mg/ml	1,6 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,3
$AUC_{0-35d}/dawkę$, dzień*kg/ml	0,0837 $\pm$ 0,0212	0,0897 $\pm$ 0,0204
$t_{1/2}$, dni	4,7 $\pm$ 2,7	4,8 $\pm$ 2,0
CL, ml/dzień	940 $\pm$ 275	862 $\pm$ 206
Vss, ml	5632 $\pm$ 2006	5618 $\pm$ 1618

$C_{maks.}$ = maksymalne zwiększenie stężenia alfa1-PI w osoczu po infuzji;

$AUC_{0-35d}/dawkę$ = pole pod krzywą od czasu 0 do 35 dni podzielone według dawki;

$t_{1/2}$ = okres półtrwania;

CL=klirens;

Vss = objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rymphysis oceniane było w kilku badaniach nieklinicznych prowadzonych na myszach, szczurach, świnkach morskich, królikach i psach. Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu pojedynczym oraz po podaniu wielokrotnym do 1 miesiąca, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań toksyczności przewlekłej, toksyczności rozwojowej ani reprodukcyjnej, jak również badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Takie badania nie są traktowane jako istotne z powodu produkcji przeciwciał przeciwko heterologicznym białkom ludzkim u zwierząt. Ponieważ ludzki alfa1-PI jest białkiem i fizjologicznym składnikiem krwi ludzkiej, nie oczekuje się, aby miał efekty rakotwórcze, genotoksyczne ani teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Sodu chlorek

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Sodu wodorotlenek

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinien on przekraczać 3 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rymphysia, 500 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek: 50 ml fiolka z przezroczystego bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy butylowej powlekanej ETFE oraz aluminiowym kapslem z polipropylenowym wieczkiem typu „flip-off”.

Rozpuszczalnik: 25 ml fiolka z przezroczystego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytej silikonem oraz aluminiowym kapslem z żółtym plastikowym wieczkiem typu „flip-off”.

Każde opakowanie zawiera:

- Jedną fiolkę z proszkiem
- Jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem z 25 ml jałowej wody do wstrzykiwań
- Jedną jałową dwustronną igłę do przenoszenia
- Jeden jałowy filtr o średnicy porów 20 mikronów

Rymphysia, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek: 100 ml fiolka z przezroczystego bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy butylowej powlekanej ETFE oraz aluminiowym kapslem z polipropylenowym wieczkiem typu „flip-off”.

Rozpuszczalnik: 50 ml fiolka z przezroczystego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytej silikonem oraz aluminiowym kapslem z jasnoniebieskim plastikowym wieczkiem typu „flip-off”.

Każde opakowanie zawiera:

- Jedną fiolkę z proszkiem
- Jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem z 50 ml jałowej wody do wstrzykiwań
- Jedną jałową dwustronną igłę do przenoszenia
- Jeden jałowy filtr o średnicy porów 20 mikronów

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ogólne instrukcje

- Produkt leczniczy Rymphysia jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego.
- Rekonstytucję, podawanie i wszelkie czynności z produktem leczniczym Rymphysia należy przeprowadzać z ostrożnością i zachowaniem zasad aseptyki, aby zachować jałowość produktu.
- Przed rekonstytucją pozostawić produkt leczniczy Rymphysia i rozpuszczalnik, aby osiągnęły temperaturę pokojową.
- Produkt leczniczy Rymphysia po rekonstytucji należy przechowywać w temperaturze pokojowej i podać w ciągu trzech (3) godzin od rekonstytucji. Fiolki zużyte częściowo należy wyrzucić i nie pozostawiać do użycia w przyszłości. Roztwór nie zawiera żadnego środka konserwującego.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rekonstytucja

1. Zdjąć wieczka z fiolek z rozpuszczalnikiem i produktem.
2. Przetrzeć odsłonięte powierzchnie korków alkoholem.
3. Zdjąć osłonę z jednego końca dwustronnej igły do przenoszenia. Wprowadzić odsłonięty koniec igły przez środek korka fiolek z rozpuszczalnikiem.
4. Zdjąć plastikową osłonę z drugiego końca dwustronnej igły do przenoszenia, która jest osadzona w korku fiolek z rozpuszczalnikiem. Aby zmniejszyć pienienie, należy odwrócić fiolkę z rozpuszczalnikiem i wprowadzić odsłonięty koniec igły przez środek korka fiolek z produktem pod kątem, upewniając się, że fiołka z rozpuszczalnikiem znajduje się zawsze powyżej fiolek z produktem. Wprowadzenie pod kątem powoduje skierowanie strumienia rozpuszczalnika na ściankę fiolek z produktem. Patrz: Rysunek 2. poniżej. Podciśnienie w fiołce jest wystarczające do przeniesienia całego rozpuszczalnika.



Rysunek 2.

5. Rozłączyć obie fiolki, zdejmując fiolkę z rozpuszczalnikiem z igły do przenoszenia. Dzięki temu jakiegokolwiek niskie ciśnienie powstałe w fiołce z produktem zostanie wyrównane. Następnie wyjąć dwustronną igłę do przenoszenia z fiolek z produktem i wyrzucić igłę do odpowiednio zabezpieczonego pojemnika.
6. Postawić fiolkę i pozostawić do czasu, aż większość zawartości znajdzie się w roztworze, następnie DELIKATNIE obracać fiolką do całkowitego rozpuszczenia proszku. Rekonstytucja trwa nie dłużej

niż pięć (5) minut w przypadku fiolki z 500 mg i nie dłużej niż dziesięć (10) minut w przypadku fiolki z 1000 mg.

Uwaga: Nie wstrząsać zawartością fiolki. Fiolki nie należy odwracać do czasu, gdy wszystko będzie przygotowane w celu pobrania zawartości.

7. Produkt po rekonstytucji jest bezbarwny lub lekko żółty do żółto-zielonego.
8. Sporadycznie w produkcie po rekonstytucji może zostać kilka niewielkich widocznych cząstek. Zostaną one usunięte przez jałowy filtr o średnicy porów 20 mikronów dostarczony z produktem.

Podawanie

1. Przed podaniem sprawdzić produkt po rekonstytucji pod względem obecności cząstek stałych i przebarwień.
2. Zawartość kilku fiolek można przenieść do pustego, jałowego pojemnika na roztwory dożylnie. W tym celu należy stosować technikę aseptyczną i jałową igłę, która nie jest dostarczana z produktem.
3. Aby zmniejszyć ryzyko rozwoju szkodliwych drobnoustrojów, produkt leczniczy Rymphysia należy podać w ciągu trzech (3) godzin od rekonstytucji. Niezużyta zawartość należy wyrzucić.
4. Produkt leczniczy Rymphysia należy podawać oddzielnie, nie mieszając go z żadnymi innymi środkami ani roztworami rozcieńczającymi.

Szybkość podawania infuzji

- Zalecana szybkość podawania infuzji wynosi 0,08 ml/kg masy ciała na minutę. Szybkość podawania infuzji można dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji przez pacjenta, jednak nie powinna przekraczać 0,2 ml/kg mc./min.
- W razie wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć szybkość podawania infuzji albo zatrzymać infuzję. Po ustaniu objawów wznowić infuzję z szybkością tolerowaną przez pacjenta.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rymphysia, 500 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji – pozwolenie nr 27196
Rymphysia, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji – pozwolenie nr 27197

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2023