

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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 pegyierte oder nicht pegyierte 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 angewandten 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 Enzymersatztherapien 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 / toxikologischen 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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie* Schüttelfrost* Brustkorbschmerz* Schmerz*	Extravasat an der Infusionsstelle Ödem grippeähnliche Erkrankung Schmerzen an der Infusionsstelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	
	Häufig	Gelegentlich
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

Die folgenden bevorzugten Begriffe wurden in Tabelle 2 zusammengefasst:

- Überempfindlichkeit umfasst: Arzneimittelüberempfindlichkeit
- Agitiertheit umfasst: Nervosität
- Abdominalschmerz umfasst: abdominale Beschwerden
- Ausschlag umfasst: makulapopulösen Ausschlag und Ausschlag mit Juckreiz
- musculoskelettale 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

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 pegyierte 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 therapienaiver 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 ($\geq 50\%$) 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 Wirksamkeitsendpunkt 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-Steigungen von Pegunigalsidase und dem Vergleichswirkstoff Agalsidase beta von Studienbeginn bis Monat 24 nahe beieinander zu liegen. In Monat 12 betragen die mittleren Steigungen 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 betragen die medianen Steigungen 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_d-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 Vakuolisierung 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 Kupffer-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 embryoföetalen 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) $\div 2 =$ Dosisvolumen (in ml)
- Beispiel: 80-kg-Patient $\div 2 = 40$ 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 verwerfen 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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Einsatz von Elfabrio in jedem Mitgliedsstaat im häuslichen Umfeld muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Elfabrio vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, von denen erwartet wird, dass sie Elfabrio verschreiben, das folgende Schulungspaket erhalten, das Folgendes enthält:

- Eine Broschüre für Angehörige der Gesundheitsberufe, die relevante Informationen für die Schulung des Patienten und/oder der Betreuungsperson für die Heiminfusion des Produkts enthält und die folgenden Hauptelemente beschreibt:
 - ✓ Checkliste mit Eignungskriterien für die Heiminfusion
 - ✓ die Notwendigkeit der Verschreibung von Arzneimitteln zur Behandlung von IRR und dass der Patient/die Betreuungsperson in der Lage sein sollte, die Arzneimittel zu verwenden
 - ✓ die Notwendigkeit einer eventuellen Prämedikation (mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden) bei Patienten, die eine symptomatische Behandlung benötigen
 - ✓ die Schulung der Person, die die Infusion von Pegunigalsidase alfa durchführen wird, hinsichtlich der Erkennung von IRR
 - ✓ die Schulung der Person, die die Infusion von Pegunigalsidase alfa durchführen wird, hinsichtlich der Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels und zur Verwendung des Tagebuchs
 - ✓ die Notwendigkeit des Tagebuchs und seine Funktion in der Kommunikation mit dem behandelnden Arzt
 - ✓ Beschreibung der Bedeutung der Anwesenheit einer Betreuungsperson für den Fall, dass eine medizinische Notfallversorgung erforderlich ist
- Ein Leitfaden für Patient/Betreuungsperson/Arzt für die Heiminfusion, der die folgenden Schlüsselemente beschreibt:
 - ✓ Schritt-für-Schritt-Anweisungen zur Zubereitung und Verabreichung, einschließlich der richtigen aseptischen Technik
 - ✓ die Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit, die durch den behandelnden Arzt festgelegt werden
 - ✓ Anzeichen und Symptome von IRR und wie man sie behandelt oder in den Griff bekommt
 - ✓ die Bedeutung der Anwesenheit einer Betreuungsperson zur Überwachung des Patienten für den Fall, dass eine medizinische Notfallversorgung erforderlich ist
 - ✓ vom behandelnden Arzt verordnete Arzneimittel für IRR oder Prämedikation sollten zu Hause verfügbar sein und entsprechend verwendet werden
 - ✓ das Tagebuch sollte verwendet werden, um die Infusion und jede IRR zu notieren, und es sollte zu den Terminen beim behandelnden Arzt mitgeführt werden

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pegunigalsidase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Pegunigalsidase alfa in 10 ml (2 mg/ml)
Eine Durchstechflasche enthält 5 mg Pegunigalsidase alfa in 2,5 ml (2 mg/ml)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Citronensäure
Natriumchlorid
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

20 mg/10 ml
5 mg/2,5 ml
1 Durchstechflasche
5 Durchstechflaschen
10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. 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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pegunigalsidase alfa
i. v. nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Intravenöse Anwendung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Elfabrio 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Pegunigalsidase alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Elfabrio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Elfabrio verabreicht wird?
3. Wie wird Elfabrio verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Elfabrio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Elfabrio und wofür wird es angewendet?

Elfabrio enthält den Wirkstoff Pegunigalsidase alfa und wird als Enzymersatztherapie bei erwachsenen Patienten mit bestätigtem Morbus Fabry eingesetzt. Morbus Fabry ist eine seltene Erbkrankheit, die viele Teile des Körpers betreffen kann. Bei Patienten mit Morbus Fabry wird eine Fettsubstanz nicht aus den Körperzellen abtransportiert und lagert sich stattdessen in den Wänden der Blutgefäße ab, was zu Organversagen führen kann. Bei betroffenen Patienten lagert sich das Fett in den Zellen ab, weil sie nicht genug von dem Enzym α-Galaktosidase A haben, das für den Fettabbau verantwortlich ist. Elfabrio wird langfristig zur Ergänzung oder zum Ersatz dieses Enzyms bei erwachsenen Patienten mit bestätigtem Morbus Fabry eingesetzt.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Elfabrio verabreicht wird?

Elfabrio darf nicht angewendet werden

- wenn Sie stark allergisch gegen Pegunigalsidase alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Elfabrio angewendet wird.

Wenn Sie mit Elfabrio behandelt werden, kann während oder unmittelbar nach der Infusion (Tropfinfusion), über die das Arzneimittel verabreicht wird, eine Nebenwirkung auftreten (siehe

Abschnitt 4). Diese wird als **infusionsbedingte Reaktion** bezeichnet und sie kann manchmal schwer sein.

- Zu den infusionsbedingten Reaktionen gehören Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit, niedriger Blutdruck, Müdigkeit und Fieber. Wenn bei Ihnen eine infusionsbedingte auftritt, **müssen Sie sofort Ihren Arzt informieren**.
- Wenn bei Ihnen eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, erhalten Sie möglicherweise zusätzliche Arzneimittel zur Behandlung oder zur Vorbeugung künftiger Reaktionen. Zu diesen Arzneimitteln können Arzneimittel zur Behandlung von Allergien (Antihistaminika), Arzneimittel zur Behandlung von Fieber (Antipyretika) und Arzneimittel zur Kontrolle von Entzündungen (Kortikosteroide) gehören.
- Ist die infusionsbedingte Reaktion schwer, wird Ihr Arzt die Infusion sofort stoppen und Ihnen eine angemessene medizinische Behandlung zukommen lassen oder die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamen.
- Wenn die infusionsbedingten Reaktionen schwer sind und/oder die Wirkung dieses Arzneimittels nachlässt, wird Ihr Arzt eine Blutuntersuchung durchführen, um nach Antikörpern zu suchen, durch die das Ergebnis Ihrer Behandlung beeinflusst werden könnte.
- In den meisten Fällen kann Ihnen Elfabrio auch dann noch verabreicht werden, wenn Sie eine infusionsbedingte Reaktion zeigen.

In sehr seltenen Fällen wird Elfabrio vom Immunsystem nicht erkannt, was zu einer immunologisch bedingten Nierenerkrankung (membranoproliferative Glomerulonephritis) führen kann. In klinischen Studien zu Elfabrio trat nur ein einziger Fall auf, und die einzigen Symptome, über die berichtet wurde, waren eine vorübergehende Verschlechterung der Nierenfunktion mit überschüssigem Eiweiß im Urin. Die Symptome klangen nach Absetzen der Behandlung wieder ab.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elfabrio bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-17 Jahren ist nicht erwiesen.

Anwendung von Elfabrio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten Elfabrio nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, da es keine Erfahrungen mit Elfabrio bei schwangeren Frauen gibt. Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor dem Erhalt dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Elfabrio in die Muttermilch ausgeschieden wird. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen. Ihr Arzt wird Ihnen dann bei der Entscheidung helfen, ob Sie mit dem Stillen aufhören oder die Anwendung von Elfabrio beenden sollen. Dabei berücksichtigt er sowohl den Nutzen des Stillens für Ihr Kind als auch den Nutzen von Elfabrio für Sie.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Erfahrungswerte mit Elfabrio zeigen, dass Elfabrio eine Veränderung des Gehirns verursachen kann, was zu Schwindel und Drehbeschleunigung führt. Wenn Sie während der Behandlung mit Elfabrio Schwindel oder Drehbeschleunigung aufweisen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis es Ihnen wieder besser geht.

Erbabrio enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 10-ml-Durchstechflasche. Dies entspricht 2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Dieses Arzneimittel enthält 11,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 2,5-ml-Durchstechflasche. Dies entspricht 1 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie wird Elfabrio verabreicht?

Dieses Arzneimittel darf nur unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Morbus Fabry oder ähnlichen Krankheiten erfahrenen Arztes angewendet werden und sollte nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

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

Ihr Arzt kann Ihnen eine Behandlung bei Ihnen zu Hause vorschlagen, sofern Sie bestimmte Kriterien erfüllen. Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie zu Hause behandelt werden möchten.

Sie finden die Informationen für medizinisches Fachpersonal am Ende dieser Packungsbeilage.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen treten während oder kurz nach der Infusion auf (sogenannte „infusionsbedingte Reaktionen“, siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Während der Behandlung mit Elfabrio, können bei Ihnen einige der folgenden Reaktionen auftreten:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Überempfindlichkeit und schwerwiegende allergische Reaktion (äußert sich in Symptomen wie übermäßige und anhaltende Verkrampfung der Atemwegsmuskulatur, die zu Atembeschwerden führt [Bronchospasmus], Schwellung von Gesicht, Mund und Rachen, Keuchen, niedriger Blutdruck, Nesselsucht, Schluckbeschwerden, Ausschlag, Kurzatmigkeit, Hautrötung, Beschwerden in der Brust, Juckreiz, Niesen und verstopfte Nase)

Wenn diese Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich bitte umgehend an einen Arzt und beenden Sie die Infusion. Ihr Arzt wird Sie bei Bedarf medizinisch behandeln.

Sonstige Nebenwirkungen können sein

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infusionsbedingte Reaktionen
- Schwächegefühl
- Übelkeit
- Ausschlag
- Bauchschmerzen
- Schwindelgefühl
- Schmerzen
- Brustkorbschmerzen
- Kopfschmerz
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Empfindungen wie Taubheit, Kribbeln oder Stechen (Parästhesie)
- Juckreiz (Pruritus)
- Durchfall

- Erbrechen
- Schüttelfrost
- Rötung der Haut (Erythem)
- Drehschwindel (Vertigo), Erregung, Reizbarkeit oder Verwirrung
- Veränderung des normalen Herzrhythmus
- übermäßiger Bewegungsdrang (Agitation)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Zittern (Tremor)
- hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Bronchospasmus (Verkrampfung der Bronchialmuskulatur, die die Atemwege blockiert) und Atemnot
- Rachenreizung
- erhöhte Körpertemperatur
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Restless-Legs-Syndrom (Syndrom der ruhelosen Beine)
- Nervenschäden in Armen und Beinen, die Schmerzen oder Taubheit, Brennen und Kribbeln verursachen (periphere Neuropathie)
- Nervenschmerzen (Neuralgie)
- brennendes Gefühl
- Hautrötung
- Erkrankung, bei der Magensäure in die Speiseröhre aufsteigt (gastroösophageale Refluxerkrankung)
- Entzündung der Magenschleimhaut (Dyspepsie)
- Verdauungsstörungen
- Blähungen (Flatulenz)
- verminderter Schwitzen (Hypohidrose)
- immunologisch bedingte Nierenerkrankung, die zu überschüssigem Eiweiß im Urin und Nierenfunktionsstörungen führt (membranoproliferative Glomerulonephritis)
- chronische Nierenerkrankung
- überschüssiges Eiweiß im Urin (Proteinurie)
- Gewebeschäden, weil das Arzneimittel, das normalerweise in eine Vene infundiert wird, in das umliegende Gewebe ausläuft oder versehentlich in das Gewebe infundiert wird (Extravasat an der Infusionsstelle)
- Anschwellen der Unterschenkel oder Hände (Ödem)
- Anschwellen der Arme oder Beine
- grippeähnliche Erkrankung
- verstopfte Nase und Niesen
- Schmerzen an der Infusionsstelle
- erhöhte Leberenzyme und Harnsäure im Blut, erhöhtes Verhältnis von Eiweiß zu Kreatinin im Urin, weiße Blutkörperchen im Urin, nachgewiesen in Laboruntersuchungen
- Zunahme des Körpergewichts
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- niedrige Herzfrequenz (Bradykardie)
- Verdickung der Wand innerhalb der Herzkammern

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Elfabrio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nach der Verdünnung soll die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet, darf sie nicht länger als 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder nicht länger als 8 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25 °C) aufbewahrt werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Partikel oder Verfärbung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Elfabrio enthält

- Der Wirkstoff ist: Pegunigalsidase alfa. Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Pegunigalsidase alfa in 10 ml oder 5 mg Pegunigalsidase alfa in 2,5 ml (2 mg/ml)
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure und Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2 „Efabrio enthält Natrium“).

Wie Elfabrio aussieht und Inhalt der Packung

Klare und farblose Lösung in einer Klarglasdurchstechflasche mit einem Gummistopfen und versiegelt mit einer abnehmbaren Schutzkappe aus Aluminium.

Packungsgrößen: 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

Hersteller

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България
Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

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

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

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

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

France
Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Verdünnung (mittels aseptischer Technik)

- 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) $\div 2 =$ Dosisvolumen (in ml)
- Beispiel: 80-kg-Patient $\div 2 = 40$ 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 verwerfen 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 angegebene Gesamtvolumen, basierend auf dem Patientengewicht.

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.