

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Elfabrio 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 20 mg alfapegunigalsidaasi (*pegunigalsidasum alfa*) 10 ml-s või 5 mg alfapegunigalsidaasi 2,5 ml-s, (kontsentratsioon 2 mg/ml).

Tugevus näitab alfapegunigalsidaasi kogust, võttes arvesse pegüleerimist.

Alfapegunigalsidaasi toodetakse rekombinantse DNA-tehnoloogia abil tubakarakkudes (*Nicotiana tabacum*'i BY2 rakud).

Toimeaine alfapegunigalsidaas on prh- α -GAL-A ja polüetüleenglükooli (PEG) kovalentne konjugaat.

Selle ravimi tugevust ei tohi võrrelda mõne teise samasse ravimiklassi kuuluva pegüleeritud või pegüleerimata valgu tugevusega. Lisateave vt lõik 5.1.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 10 ml viaal sisaldab 46 mg naatriumi.

Üks 2,5 ml viaal sisaldab 11,5 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Elfabrio on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks kinnitatud Fabry tõve diagnoosiga (α -galaktosidaasi puudulikkus) täiskasvanud patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Elfabrioga ravi peab juhtima Fabry tõvega patsientide ravis kogenud arst.

Kui Elfabriot manustatakse patsientidele, kes ei ole varem ravi saanud või kellel on varem esinenud raskeid ülitundlikkusreaktsioone Elfabrio suhtes, peavad asjakohased meditsiinilised abivahendid olema hõlpsasti kättesaadavad.

Eelravi antihistamiinide ja/või kortikosteroididega võib olla soovitatav patsientidele, kellel on varem esinenud ülitundlikkusreaktsioone Elfabrio või mõne muu ensüümasendusravi suhtes (vt lõik 4.4).

Annustamine

Alfapegunigalsidaasi soovitatav annus on 1 mg kehakaalu kg kohta, mida manustatakse üks kord iga kahe nädala järel.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Patsiendid, kes lähevad üle ravilt alfa- või beetaagalsidaasiga

Elfabrioga ravi esimese 3 kuu jooksul (6 infusiooni) tuleb eelraviskeemi jätkata ning lõpetada see järkjärgult, juhindudes patsientide ravitaluvusest.

Patsientide erirühmad

Neeru- või maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Elfabrio ohutust ja efektiivsust üle 65-aastastel patsientidel ei ole hinnatud ning neile ei saa teisi annustamisskeeme soovitada. Eakaid patsiente võib ravida sama annusega kui teisi täiskasvanud patsiente, vt lõik 5.1.

Lapsed

Elfabrio ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0...17 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult intravenoosseks infusiooniks.

Elfabriot ei tohi infundeerida koos teiste ravimitega sama infusioonivooliku kaudu.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Pärast ettevalmistamist tuleb lahjendatud ravimpreparaat manustada intravenoosse infusioonina, filtreerituna läbi väikese valgusiduvusega 0,2 µm filtri.

Patsienti tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes kahe tunni jooksul pärast infusiooni; vt lõik 4.4.

Elfabrio üksikasjalikud käsitsemisjuhised enne manustamist vt lõik 6.6.

Kodus manustamine

Kui patsient talub infusioone hästi ja tal pole mitme kuu jooksul tekkinud mõõdukaid ega raskeid infusiooniga seotud reaktsioone, võib kaaluda Elfabrio koduseid infusioone.

Otsus üleviimise kohta kodustele infusioonidele tuleb teha pärast raviarsti hinnangut ja soovitusi. Patsient peab olema meditsiinilisest seisukohast stabiilne. Koduse infundeerimise infrastruktuur, ressursid ja protseduurid, sealhulgas koolitus, peavad olema loodud ning tehtud ja koduse infusiooni eest vastutavale tervishoiutöötajatele kättesaadavad.

Tervishoiutöötaja peab olema kättesaadav kogu koduse infusiooni kestel ja kindlaksmääratud aja jooksul pärast infusiooni.

Raviarst ja/või meditsiiniõde peavad korraldama patsiendile ja/või hooldajale enne koduse infusiooni alustamist asjakohase väljaõppe. Kodutingimustes kasutatav annus ja infundeerimiskiirus peavad olema samad nagu haiglas; neid tohib muuta ainult raviarsti järelevalve all.

Tabel 1. Soovitav annus ja infusiooni kestus Elfabrio intravenoosseks manustamiseks

Algne infusioon 1 mg kehakaalu kg kohta iga 2 nädala järel			
Kehakaal (kg)	Kogumaht (ml)	Infusiooni kestus	Infusioonikiirus*
kuni 70	150 ml	vähemalt 3 tundi	0,83 ml/min (50 ml/h)
70...100	250 ml	vähemalt 3 tundi	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
> 100	500 ml	vähemalt 3 tundi	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
Säilitusinfusioon			
Infusiooni sihtkestuse saavutamine oleneb patsiendi ravitaluvusest. Infusioonikiirust tuleb suurendada järk-järgult, alustades esimese infusiooni ajal kasutatud kiirusest.			
1 mg kehakaalu kg kohta iga 2 nädala järel			
Kehakaal (kg)	Kogumaht (ml)	Infusiooni kestus	Infusioonikiirus*
kuni 70	150 ml	vähemalt 1,5 tundi	1,68 ml/min (100 ml/h)
70...100	250 ml	vähemalt 1,5 tundi	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
> 100	500 ml	vähemalt 1,5 tundi	5,56 ml/min (333,33 ml/h)

* Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimise korral võib infusioonikiirust kohandada (vt lõik 4.4)

Kui patsiendil tekivad infusiooni ajal infusiooniga seotud reaktsioonid, sealhulgas ülitundlikkusreaktsioonid või anafülaktilised reaktsioonid, tuleb infundeerimine kohe peatada ja alustada asjakohast ravi (vt lõik 4.4).

Kõik patsiendid, kellel esineb koduse infusiooni ajal kõrvaltoimeid, peavad infundeerimise viivitamatult peatama ja pöörduma tervishoiutöötaja poole. On võimalik, et järgmised infusioonid tuleb teha kliinilises keskkonnas.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Teatatud on infusiooniga seotud reaktsioonidest, mida määratletakse kui ükskõik milliseid seotud kõrvaltoimeid, mis tekivad pärast infusiooni algust ja kuni 2 tundi pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.8). Infusiooniga seotud reaktsioonide kõige sagedamini täheldatud sümptomid olid ülitundlikkus, sügelus, iiveldus, peapööritus, külmavärinad ja lihasevalu.

Infusiooniga seotud reaktsioonide ravi peab lähtuma reaktsiooni raskusastmest ning hõlmama infusioonikiiruse vähendamist ja kergete kuni mõõdukate reaktsioonide puhul ravi selliste ravimitega nagu antihistamiinid, palavikualandajad ja/või kortikosteroidid. Eelravi antihistamiinide ja/või kortikosteroididega võib sümptomaatilist ravi vajanud juhtudel edaspidiseid reaktsioone ennetada, ehkki mõnel patsiendil tekkisid infusiooniga seotud reaktsioonid ka pärast eelravi (vt lõik 4.2).

Ülitundlikkus

Kliinilistes uuringutes on patsientidel teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest (vt lõik 4.8). Nagu kõigi intravenoossete valgupreparaatide puhul, võivad tekkida allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, sh lokaalne angioödeem (sh näo, suu ja kõri turse), bronhospasm, hüpotensioon, generaliseerunud urtikaaria, düsfaagia, lööve, düspnoe, nahaõhetus, ebamugavustunne rinnus, sügelus ja ninakinnisus. Raskete allergiliste või anafülaktilist tüüpi reaktsioonide tekkimise korral on soovitatav Elfabrio kasutamine viivitamatult katkestada ja järgida kehtivaid erakorralise ravi meditsiinistandardeid. Patsientidel, kellel on Elfabrio infusiooni ajal esinenud raskeid ülitundlikkusreaktsioone, tuleb ravi uuesti alustada ettevaatusega ning asjakohased meditsiinilised abivahendid peavad olema hõlpsasti kättesaadavad. Patsientide jaoks, kellel tekkis raske ülitundlikkusreaktsioon ensüümasendusravi, sh Elfabrio infusiooni suhtes, peab asjakohane meditsiiniline abi olema hõlpsasti kättesaadav.

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes on täheldatud ravist põhjustatud ravimivastaste antikehade teket (vt lõik 4.8).

Elfabrio vastaste antikehade olemasolu võib seostada infusiooniga seotud reaktsioonide suurema tekkeriskiga ja ravimivastaste antikehadega patsientidel on raskete infusioonireaktsioonide tekkimise tõenäosus suurem. Patsiente, kellel tekivad Elfabrioga ravi ajal infusiooniga seotud reaktsioonid või immuunreaktsioonid, tuleb jälgida.

Lisaks tuleb jälgida patsiente, kellel on tekkinud muude ensüümasendusravimite vastased antikehad või esinenud ülitundlikkusreaktsioone Elfabrio suhtes, samuti patsiente, kes lähevad üle ravile Elfabrioga.

Membranoproliferatiivne glomerulonefriit

Ensüümasendusravi ajal võib tekkida immuunkomplekside ladestumine, mis on ravimi suhtes tekkiva immuunreaktsiooni ilming. Elfabrio kliinilise arenduse faasis teatati ühest membranoproliferatiivse glomerulonefriidi juhust, mille põhjustas immuunkomplekside ladestumine neerudes (vt lõik 4.8). See kõrvaltoime põhjustas neerufunktsiooni ajutist halvenemist, mis paranes pärast ravimi kasutamise lõpetamist.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 46 mg naatriumi ühes 10 ml viaalis, mis on võrdne 2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 11,5 mg naatriumi ühes 2,5 ml viaalis, mis on võrdne 1%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ja *in vitro* metabolismi ei ole uuritud. Arvestades alfapegunigalsidaasi metabolismi, ei ole koostoimed tsütokroom P450 vahendatud ravimitega tõenäoline.

Elfabrio on valk ja eeldatavasti toimub selle metaboolne lõhustumine peptiidide hüdrolyüüsi teel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfapegunigalsidaasi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusabinõuna on soovitatav vältida Elfabrio kasutamist raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on selgelt vajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas alfapegunigalsidaas/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamika/toksikoloogia andmed loomadel on näidanud, et alfapegunigalsidaas/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamise või Elfabrioga ravi katkestamise/vältimise üle tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Alfapegunigalsidaasi võimalikku toimet inimeste fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõnel patsiendil täheldati pärast Elfabrio manustamist peapööritust või vertiigot. Need patsiendid peavad hoiduma autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest kuni sümptomite taandumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid, millest teatati 6,3%-l patsientidest; neile järgnesid ülitundlikkus ja astenia – kummaski teatati 5,6%-l patsientidest.

Kliinilistes uuringutes tekkis 5 patsiendil (3,5%) tõsine reaktsioon, mida peeti Elfabrioga seotuks. Neli neist reaktsioonidest kinnitati kui IgE vahendatud ülitundlikkusreaktsioonid (bronhospasm, ülitundlikkus), mis tekkisid Elfabrio esimese infusiooni ajal ja taandusid ühe päeva jooksul pärast tekkimist.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Allpool toodud teave kajastab 8 kliinilises uuringus Elfabriot saanud Fabry tõvega patsientidelt (n = 141) kogutud andmeid. Andmed koguti pärast ravimi manustamist annuses 1 mg/kg iga kahe nädala järel või 2 mg/kg iga nelja nädala järel ning ravi kestus varieerus ühest infusioonist kuni 6 aastani.

Kõrvaltoimed on loetletud tabelis 2. Andmed on esitatud organsüsteemi klasside kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Elfabrioga ravi ajal teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	
	Sage	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkus* I tüüpi ülitundlikkus*	
Psühhiaatrilised häired	agitatsioon*	unetus
Närvisüsteemi häired	paresteesia* peapööritus* peavalu*	rahutute jalgade sündroom perifeerne neuropaatia neuralgia põletustunne treemor*
Kõrva ja labürindi kahjustused	vertiigo	

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	
	Sage	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired		nahaõhetus hüpotensioon* hüpertensioon* lümfödeem
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		bronhospasm* düsnoe* kurguärritus* ninakinnisus* aevastamine*
Seedetrakti häired	iiveldus* kõhuvalu* diarröa oksendamine*	gastroösofageaalne reflukshaigus gastriit düspepsia puhitus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve* erüteem* sügelus*	hüpohidroos
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	artralgia lihaste ja luustiku valu*	
Neerude ja kuseteede häired		membranoproliferatiivne glomerulonefriit krooniline neeruhaigus proteiinuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		nibuvalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia* külmavärinad* valu rindkeres* valu*	infusioonikoha extravasatsioon ödeem gripilaadne haigus valu infusioonikohas
Uuringud		kehatemperatuuri tõus* maksaensüümide aktiivsuse suurenemine valgu/kreatiniini suhte suurenemine uriinis vere valgeliblede leid uriinis kusi happesisalduse suurenemine veres kehakaalu suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	infusiooniga seotud reaktsioon*	
Südame häired	supraventrikulaarsed ekstrasüstolid	bradükardia* vasaku vatsakese hüpertroofia
Tabelis 2 on rühmitatud järgmised eelisterminid: • ülitundlikkus hõlmab ülitundlikkust ravimite suhtes; • agitatsioon hõlmab närvilisust; • kõhuvalu hõlmab ebamugavustunnet kõhus; • lööve hõlmab makulopapulooset löövet ja sügelevat löövet; • lihaste ja luustiku valuna registreeritud lihaste ja luustiku jäikus hõlmab müalgia; • asteenia hõlmab haiglast enesetunnet ja väsimust; • valu rindkeres hõlmab ebamugavustunnet rindkeres ja südamega mitteseotud valu rindkeres; • valu hõlmab valu jäsemetes; • perifeerne ödeem on registreeritud ödeemina.		

* Eelistermineid, millega kirjeldatakse infusiooniga seotud reaktsioone, käsitletakse järgmises lõigus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid (kõrvaltoimed, mis tekivad kuni 2 tunni jooksul pärast infundeerimist)

Infusiooniga seotud reaktsioonidest teatati kokku 32 patsiendil (22%): 26 patsienti (23%) said ravi annuses 1 mg/kg iga kahe nädala järel ja 6 patsienti (20%) said ravi annuses 2 mg/kg iga nelja nädala järel. Kõige sagedamini teatatud infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomiteks olid 1 mg/kg annuse puhul ülitundlikkus, külmavärinad, peapööritus, lööve ja sügelus. Annuse 2 mg/kg puhul oli kõige sagedamini teatatud sümptomiks valu. Infusiooniga seotud reaktsioonid olid enamasti kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid ravi jätkamisel; 5 patsiendil (kõik meessoost, annus 1 mg/kg) tekkis aga 5 infusiooniga seotud rasket reaktsiooni. Need 5 infusiooniga seotud reaktsiooni olid ka tõsised. Neljal juhul viiest kinnitati I tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid ja kolmel juhul pidid patsiendid uuringus osalemise katkestama. Veel ühel patsiendil tekkis hiljem veel üks infusiooniga seotud mõõduka intensiivsusega reaktsioon, mille järgselt ta eemaldati uuringust. Kõik 5 patsienti paranesid siiski ühe päeva jooksul pärast kõrvaltoime teket asjakohase ravi rakendamisel. Suurem osa infusiooniga seotud kõrvaltoimetest tekkis Elfabrioga ravi esimesel aastal ning alatest teisest raviaastast infusiooniga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes tekkisid 17-l patsiendil 111-st (16%), keda raviti 1 mg/kg Elfabrioga iga kahe nädala järel, ja 0 patsiendil 30-st, keda raviti 2 mg/kg Elfabrioga iga nelja nädala järel, ravist tingitud ravimivastased antikehad.

Membranoproliferatiivne glomerulonefriit

Elfabrio kliinilise arenduse faasis teatas üks patsient 136-st pärast kauem kui 2 aastat kestnud ravi raskest membranoproliferatiivsest glomerulonefriidist. Patsiendil olid infusioonide alustamise ajal ravimivastased antikehad. See kõrvaltoime põhjustas eGFR-i ajutist vähenemist ja proteiinuuria süvenemist ilma täiendavate nähtude või sümptomiteta. Biopsia tõi esile selle kõrvaltoime immuunkompleksiga seotud olemuse. Pärast ravi katkestamist eGFR-i näitajad stabiliseerusid ning teatati, et glomerulonefriit on taandumas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute ajal Elfabrio üleannustamisest ei teatatud. Elfabrio suurim uuritud annus oli 2 mg kehakaalu kg kohta iga kahe nädala järel ning suuremate annuste järgselt spetsiifilisi nähte ega sümptomeid ei tuvastatud. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioon ja valu jäsemetes. Üleannustamise kahtluse korral tuleb pöörduda erakorralise meditsiini osakonda.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid, ATC-kood: A16AB20.

Toimemehhanism

Elfabrio toimeaine on alfapegunigalsidaas. Alfapegunigalsidaas on inimese α -galaktosidaas A pegüleeritud rekombinantne vorm. Rekombinantse vormi aminohappejärjestus on sarnane inimese looduslikult esineva ensüümiga.

Alfapegunigalsidaas täiendab või asendab ensüümi α -galaktosidaas A, mis katalüüsib oligosahhariidide ja polüsahhariidide terminaalsete α -galaktosüülrühmade hüdrolyüsi lüsoosoomis, vähendades seega globotriaosüülteramiidi (Gb3) ja globotriaosüülsfingosini (Lyso-Gb3) akumulereerumist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsus

Alfapegunigalsidaasi efektiivsust ja ohutust hinnati 142 patsiendil (94 mehel ja 48 naisel), kellest 112 said alfapegunigalsidaasi 1 mg/kg igal teisel nädalal.

Haigusega seotud substraat

I/II faasi uuringutes alfapegunigalsidaasiga ravitud, eelnevalt ensüümasendusravi mittesaanud patsientide neerubiopsiate analüüsid näitasid globotriaosüülteramiidi (Gb3) substraadi vähenemist neerude peritubulaarsetes kapillaarides. Hindamiseks kasutati Barisoni lipiide kaasavat hindamissüsteemi (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*, BLISS), valim hõlmas 68% üldpopulatsioonist (sh naised, klassikalise haigusega mehed ja mitteklassikalise haigusega mehed, kellel analüüsiti erinevaid annuseid; $n = 13$) ja analüüsimine toimus pärast 6-kuulist ravi. Lisaks vähenes 11-l uuritava 13-st saadaoleva biopsiaga uuritavast pärast 6-kuulist ravi BLISS-i skoor oluliselt ($\geq 50\%$). Lyso-Gb3 sisaldus plasmas vähenes pärast 12-kuulist ravi ($n = 16$) 49% ja pärast 60-kuulist ravi ($n = 10$) 83%. III faasi uuringus, kus patsiendid läksid beetaagalsidaasile üle alfapegunigalsidaasile, püsis Lyso-Gb3 sisaldus plasmas pärast 24-kuulist ravi stabiilsena (keskmine väärtus $+3,3$ nM, $n = 48$).

Neerufunktsioon

Neerufunktsiooni hinnati hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse põhjal (eGFR – CKD-EPI võrrand) ja selle mõõtmistulemuste aastapõhine kalle oli efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks kahes Fabry tõvega, varem ensüümasendusravi saanud täiskasvanud patsientidel tehtud III faasi uuringus: randomiseeritud topeltpime otsene võrdlusuuring BALANCE (põhiuuring) beetaagalsidaasiga pärast üleminekut beetaagalsidaasilt 12. kuul (esmane analüüs) ja 24. kuul ning ühe rühmaga avatud uuring pärast üleminekut alfaagalsidaasilt; mõlemale järgnes pikaajaline jätku-uuring.

Põhiuuringu andmeil (hinnatuna aastapõhise eGFR-i alusel) ei saa teha lõplikku järeldust mittehalvemuse kohta võrreldes beetaagalsidaasiga, kuna esmaste tulemusnäitajate võrdlusandmed 12. kuul ei olnud uuringu ülesehituse ja suuruse tõttu iseenesest piisavalt informatiivsed. Sellegipoolest näis, et pegunigalsidaasi ja võrdlusravimi beetaagalsidaasi eGFR-i kallete mediaanid ravi algusest kuni 24. kuuni olid sarnased. Kaheteistkümnendal kuul olid eGFR-i keskmised kalled alfapegunigalsidaasi rühmas ja beetaagalsidaasi rühmas vastavalt $-2,507$ ml / min / $1,73$ m² aastas ning $-1,748$ ml / min / $1,73$ m² aastas (erinevus $-0,759$ [$-3,026$; $1,507$]). Kahekümneneljandal kuul olid eGFR-i kallete mediaanid alfapegunigalsidaasi rühmas ja beetaagalsidaasi rühmas ja vastavalt $-2,514$ [$-3,788$; $-1,240$] ml / min / $1,73$ m² aastas ja $-2,155$ [$-3,805$; $-0,505$] (erinevus $-0,359$ [$-2,446$; $1,726$]).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Elfabrioga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta Fabry tõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fabry tõvega täiskasvanud patsientidel kirjeldati alfapegunigalsidaasi farmakokineetika profiile plasmas kliinilise arendusprogrammi käigus pärast annuste 0,2; 1 ja 2 mg/kg manustamist iga 2 nädala järel. Kõigi kolme annustamisskeemi farmakokineetika tulemused näitasid, et ensüüm oli saadaval kogu 2-nädalase intervalli jooksul ning poolväärtusaeg plasmas ($t_{1/2}$) oli annuserühmade ja visiidipäevade lõikes vahemikus 53...134 tundi. $AUC_{0-\infty}$ keskmine väärtus suurenes annuse suurendamise korral 1. päeval ja kogu uuringu vältel. Annuse järgi normaliseeritud AUC_{0-2wk} keskmised väärtused olid kõikide annustamisskeemide puhul sarnased, mis näitab lineaarset proportsionaalsust annusega. Patsientidel, kes said Elfabriot annuses 1 ja 2 mg/kg, suurenesid keskmine $t_{1/2}$ ja $AUC_{0-\infty}$ koos ravi kestuse pikenemisega ning vastavalt Cl ja V_z vähenemisega, mis viitab kliirensi küllastumisele.

Alfapegunigalsidaas on valk ja eeldatavasti toimub selle metaboolne lõhustumine peptiidide hüdrolyüüsi teel. Järelkult ei mõjuta maksafunktsiooni häire tõenäoliselt Elfabrio farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Alfapegunigalsidaasi molekulmass on ~116 kDa, mis on glomerulaarfiltratsiooni piirväärtusest kaks korda suurem, välistades seega filtreerumise ja/või proteolüütilise lõhustumise neerudes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Elfabrio kartsinogeense ega mutageense potentsiaali hindamiseks ei ole loomkatseid tehtud.

Hiirtega tehtud 6-kuulises korduvtoksilisuse uuringus suurenes neerudes multifokaalse nefropaatia ja interstitsiaalse lümfotsüütide infiltratsiooni ning maksas hepatotsüütide vakuolatsiooni ja nekroosi esinemissagedus ja/või kõrvaltoimete keskmine raskusaste ainult neil isas- ja emasloomadel, kellele manustati ravimit suures annuses – 40 mg/kg süsti kohta (3,2 korda suurem kui ekspositsioon (AUC) inimesel pärast 1 mg/kg annust); ahvidel täheldati Kupfferi rakkude hüpertroofia esinemissageduse suurenemist maksas (7,6 korda suurem kui AUC inimesel pärast 1 mg/kg annust); kõik leiud taandusid taastumisperioodil.

Loomkatsed näitasid väikest süsteemset ekspositsiooni lootel (0,005...0,025% emasloomade süsteemset ekspositsioonist) ja imetatavatel poegadel (maksimaalselt 0,014% võrreldes emaslooma süsteemse ekspositsiooniga) pärast emasloomade korduvat ravi alfapegunigalsidaasiga. Fertiilsuse ja embrüofetaalse arengutoksilisuse uuringute käigus fertiilsuse kahjustumisele, embrüotoksilisusele või teratogeensusele viitavaid tõendeid ei leitud. Samas ei ole alfapegunigalsidaasiga pre- ja postnataalseid arengutoksilisuse uuringuid tehtud ning riskid lootele ja poegadele hilise tiinuse ja imetamise ajal on teadmata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Trinaatriumtsitraatdihüdraat
Sidrunhape
Naatriumkloriid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Lahjendatud infusioonilahus

Kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 72 tunni jooksul nii temperatuuril 2 °C...8 °C kui ka kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib üldjuhul säilitada kuni 24 tundi külmkapis (2 °C...8 °C) või 8 tundi temperatuuril kuni 25 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml viaal (15 R läbipaistvast klaasist), mis on suletud kaetud kummist punnkorgi ja alumiiniumist eemaldatava kattega.

2,5 ml viaal (6 R läbipaistvast klaasist), mis on suletud kaetud kummist punnkorgi ja alumiiniumist eemaldatava kattega.

Pakendi suurused: 1, 5 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Elfabrio on ainult intravenoosseks infusiooniks. Kasutada tuleb aseptilist meetodit.

Viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Saastatuse kahtluse korral viaali mitte kasutada. Vältida ravimpreparaadi raputamist või loksutamist.

Infusiooni ettevalmistamise ajal ei ole vaja kasutada filtriga nõelu.

Lahjendatavate viaalide arv tuleb määrata iga patsiendi kehakaalu alusel ja vajalikud viaalid tuleb külmkapist välja võtta ja lasta soojeneda toatemperatuurini (see võtab ligikaudu 30 minutit).

Lahjendamine

- 1) Selgitage välja infusiooniks vajalike viaalide koguarv.

Vajalike viaalide arv põhineb iga patsiendi jaoks nõutaval koguannusel, mis tuleb välja arvutada kehakaalu põhjal.

Näide koguannuse arvutamise kohta 80 kg kaaluvale patsiendile, kellele on määratud 1 mg/kg, on järgmine:

- Patsiendi kehakaal (kilogrammides) ÷ 2 = annuse maht (milliliitrites).
- Näide: 80 kg patsient ÷ 2 = 40 ml (viaalist väljatõmmatav kogus).
- Selle näite puhul on vaja neli (4) 10 ml viaali (või kuusteist (16) 2,5 ml viaali).

- 2) Enne lahjendamist laske vajalikul arvul viaalidel toatemperatuurini soojeneda (see võtab ligikaudu 30 minutit).

Kontrollige viaale visuaalselt. Kui kork on kadunud või katki, ei tohi viaali kasutada. Kui viaalis on tahkeid osakesi või kui lahus on värvi muutnud, ei tohi seda kasutada.

Vältige viaalide raputamist või loksutamist.

- 3) Tõmmake infusioonikotist välja sama kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust, nagu on esimeses etapis väljaarvutatud ravimikogus ja visake see ära.
- 4) Tõmmake viaalidest välja vajalik kogus Elfabrio lahust ja lahjendage see naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega kogumahun, mis põhineb patsiendi kehakaalul, nagu on näidatud allolevas tabelis 4.

Tabel 4. Infusioonilahuse minimaalne kogumaht patsiendi kehakaalu järgi

Patsiendi kehakaal	Infusioonilahuse minimaalne kogumaht
< 70 kg	150 ml
70...100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Süstige Elfabrio lahus otse infusioonikotti.

ÄRGE süstige infusioonikotis olevasse õhku.

Pöörake infusioonikotti lahuse segamiseks ettevaatlikult ümber, vältides hoogsalt raputamist ja loksutamist.

Lahjendatud lahus tuleb manustada läbi voolikukisese, väikese valgusiduvusega 0,2 µm filtri.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloe esmase väljastamise kuupäev: 04. mai 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Elfabrio kasutamist kodutingimustes igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima õppeprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsioonivahendite, levitamisviiside ja programmi mis tahes muude aspektide osas.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Elfabriot turustatakse, antakse kõigile Elfabriot välja kirjutama hakkavatele tervishoiutöötajatele tutvustavad materjalid, mis hõlmavad järgmist.

- Tervishoiutöötaja brošüür, mis annab tervishoiutöötajale asjakohast teavet ravimit kodus manustama hakkava patsiendi ja/või hooldaja koolitamiseks ja kirjeldab järgmisi põhielemente:
 - ✓ kontroll-loend kodus infundeerimise tingimustele vastamise kriteeriumidega;
 - ✓ vajadus määrata ravimeid infusiooniga seotud reaktsioonide raviks ja nõue, et patsient/hooldaja peab oskama neid kasutada;
 - ✓ vajadus (kui tekib) kasutada premedikatsiooni (antihistamiinide ja/või kortikosteroididega) patsientidel, kellel tuli ravida sümptomeid;
 - ✓ infusiooniga seotud reaktsioone tuvastama õpetamise juhised alfapegunigalsidaasi infundeerima hakkavale isikule;
 - ✓ ravimi ettevalmistamise ja manustamise ning logiraamatu kasutamise juhised alfapegunigalsidaasi infundeerima hakkavale isikule;
 - ✓ logiraamatu kasutamise vajadus ja selle roll raviarstiga suhtlemisel;
 - ✓ hooldaja kohaloleku tähtsus juhul, kui on vaja erakorralist arstiabi.
- Patsiendi/hooldaja/tervishoiutöötaja juhend ravimi kodus manustamiseks, milles kirjeldatakse järgmisi põhielemente:
 - ✓ üksikasjalikud juhised ravimi ettevalmistamise ja manustamistehnika kohta, sealhulgas asjakohase aseptilise meetodi kirjeldus;
 - ✓ annustamine ja infundeerimiskiirus, mille määrab raviarst;
 - ✓ infusiooniga seotud reaktsioonide nähud ja sümptomid ja kuidas neid ravida või leevendada;
 - ✓ vajadus rõhutada hooldaja kohaloleku tähtsust, et jälgida patsienti juhul, kui on vaja erakorralist arstiabi;
 - ✓ infusiooniga seotud reaktsioonide raviks või eelravimitena kasutamiseks raviarsti väljakirjutatud ravimid peavad olema kodus kättesaadavad ja neid tuleb kasutada vastavalt vajadusele;
 - ✓ nõue registreerida infusioonid ja kõik infusiooniga seotud reaktsioonid logiraamatusse ning võtta see kaasa kõigile raviarstivisiitidele.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Elfabrio 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
pegunigalsidasum alfa

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 20 mg alfapegunigalsidaasi 10 ml-s (2 mg/ml)
Üks viaal sisaldab 5 mg alfapegunigalsidaasi 2,5 ml-s (2 mg/ml)

3. ABIAINED

Trinaatriumtsitraatdihüdraat
Sidrunhape
Naatriumkloriid
Lisateave vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentraat

20 mg/10 ml
5 mg/2,5 ml
1 viaal
5 viaali
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Elfabrio 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
pegunigalsidasum alfa
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intravenoosne

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

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

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Elfabrio 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat alfapegunigalsidaas (*pegunigalsidasum alfa*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Elfabrio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile Elfabriot manustatakse
3. Kuidas Elfabriot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Elfabriot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Elfabrio ja milleks seda kasutatakse

Elfabrio sisaldab toimeainet alfapegunigalsidaasi ja seda kasutatakse ensüümasendusraviks Fabry tõve kinnitatud diagnoosiga täiskasvanud patsientidel. Fabry tõbi on harvaesinev geneetiline haigus, mis võib mõjutada mitmeid erinevaid kehapiirkondi. Fabry tõbe põdevatel patsientidel ei eemaldata keharakkudest rasvaineid, vaid need kogunevad veresoonte seintele, mis võib põhjustada elundipuudulikkust. Neil patsientidel ladestub rasv rakkudesse, kuna neil ei ole piisavalt ensüümi nimega α -galaktosidaas A, mis osaleb rasvade lagundamise protsessis. Elfabriot kasutatakse pikaajaliselt selle ensüümi täiendavaks manustamiseks või asendamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel on Fabry tõve kinnitatud diagnoos.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile Elfabriot manustatakse

Elfabriot ei tohi kasutada

- kui olete alfapegunigalsidaasi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes tugevalt allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Elfabrio kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Kui teid ravitakse Elfabrioga, võib teil tekkida kõrvaltoime ravimi veeni tilgutamise (infusiooni) ajal või vahetult pärast seda (vt lõik 4). Seda nimetatakse **infusiooniga seotud reaktsiooniks** ja see võib mõnikord olla raske.

- Infusiooniga seotud reaktsioonid on muu hulgas peapööritus, peavalu, iiveldus, madal vererõhk, väsimus ja palavik. Kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon, **peate sellest kohe oma arstile teatama**.

- Kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon, võidakse teile anda täiendavaid ravimeid reaktsiooni leevendamiseks või selle edaspidise tekke ennetamiseks. Nende ravimite hulka võivad kuuluda ravimid, mida kasutatakse allergiate raviks (antihistamiinid), palavikuvastased ravimid (antipüreetikumid) ja põletikuvastased ravimid (kortikosteroidid).
- Kui infusiooniga seotud reaktsioon on raske, peatab arst viivitamatult infusiooni ja hakkab manustama asjakohaseid ravimeid või vähendab edaspidi infusiooni kiirust.
- Kui infusiooniga seotud reaktsioonid on rasked ja/või selle ravimi toime kaob, teeb arst teile vereanalüüsi, et kontrollida antikehade olemasolu, kuna need võivad mõjutada teie ravitulemust.
- Enamikul juhtudel võib teile Elfabriot manustada ka siis, kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon.

Väga harva võib juhtuda, et teie immuunsüsteem ei tunne Elfabriot ära; see võib põhjustada immunoloogilist neeruhaigust (membranoproliferatiivne glomerulonefriit). Kliiniliste uuringute ajal esines seda ainult ühel inimesel ja ainsad teatatud sümptomid olid neerutalitluse ajutine halvenemine, millega kaasnes valgusisalduse suurenemine uriinis. Sümptomid taandusid pärast ravi katkestamist.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ja noorukitel. Elfabrio ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...17 aastat ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Elfabrio

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Elfabriot, kui te olete rase, kuna puuduvad kogemused Elfabrio kasutamise kohta rasedatel. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ei ole teada, kas Elfabrio eritub rinnapiima. Teatage oma arstile, kui te toidate rinnaga või kavatsete seda teha. Arst aitab teil otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või Elfabrio kasutamine, arvestades rinnaga toitmise kasu teie lapsele ja Elfabrio kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Elfabrio võib põhjustada peapööritust või vertiigot. Kui teil tekib Elfabrio kasutamise päeval peapööritus või vertiigo, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid enne, kui teie enesetunne paraneb.

Elfabrio sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 46 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 10 ml viaalis. See on võrdne 2%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Ravim sisaldab 11,5 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 2,5 ml viaalis. See on võrdne 1%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Elfabriot manustatakse

Seda ravimit tohib kasutada ainult Fabry tõve või muude sarnaste haiguste ravis kogenud arsti järelevalve all ja seda tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

Soovitatav annus on 1 mg kehakaalu kg kohta manustatuna üks kord iga kahe nädala järel.

Kui vastate teatud tingimustele, võib arst teha teile ettepaneku jätkata ravi kodus. Kui soovite ravida end kodutingimustes, pöörduge oma arsti poole.

Vt tervishoiutöötajatele mõeldud teavet pakendi infolehe lõpus.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid ilmnevad infusiooni ajal või vahetult pärast seda („infusiooniga seotud reaktsioon“, vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Elfabrioga ravi ajal võivad teil tekkida mõned järgmistest reaktsioonidest.

Tõsised kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- ülitundlikkus ja tõsine allergiline reaktsioon (sümptomid on muu hulgas hingamisteede lihaste ülemäärane ja pikaajaline kokkutõmbumine, mis põhjustab hingamisraskusi (bronhospasm); näo, suu ja kõri turse; vilistav hingamine; madal vererõhk; nõgestõbi; neelamisraskused; lööve; õhupuudus; nahaõhetus; ebamugavustunne rinnus; sügelus; aevastamine ja ninakinnisus).

Nende kõrvaltoimete ilmnemise korral peatage infusioon ja pöörduge viivitamatult arsti poole. Arst annab teile vajaduse korral ravimeid.

Teised kõrvaltoimed on muu hulgas järgmised

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- infusiooniga seotud reaktsioonid;
- nõrkus;
- iiveldus;
- lööve;
- kõhuvalu;
- peapööritus;
- valu;
- valu rindkeres;
- peavalu;
- valu lihastes ja liigestes;
- aistingud, nagu tuimus, kipitus või torkimine (paresteesia);
- kihelus (sügelus);
- kõhulahtisus;
- oksendamine;
- külmavärinad;
- nahapunetus (erüteem);
- pööratustunne (vertiigo); erutus, ärrituvus või segasus;
- normaalse südamerütmi muutused;
- agitatsioon.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- värinad (treemor);
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- bronhospasm (bronhilihaste kokkutõmbumine, mis põhjustab õhu liikumise häirumist ehk obstruktsiooni hingamisteedes) ja hingamisraskused;
- kurguärritus;
- kehatemperatuuri tõus;
- magamisraskused (unetus);
- rahutute jalgade sündroom;
- närvikahjustus kätes või jalgades, mis põhjustab valu või tuimust, põletustunnet ja kipitust (perifeerne neuropaatia);
- närvivalu (neuralgia);
- põletustunne;

- õhetus;
- haigus, mille puhul maohape liigub üles söögitorusse (gastroösofageaalne reflukshaigus);
- mao limaskesta põletik (düspepsia);
- seedehäired;
- gaasid (puhitus);
- higistamise vähenemine (hüpohidroos);
- immunoloogiline neeruhaigus, mis põhjustab valgusisalduse suurenemist uriinis ja neerutalitluse häireid (membranoproliferatiivne glomerulonefriit);
- krooniline neeruhaigus;
- valgusisalduse suurenemine uriinis (proteiinuuria);
- koekahjustus tavaliselt veeni infundeeritava ravimi lekkimisest või kogemata infundeerimisest ümbritsevasse koesse (infusioonikoha ekstravasatsioon);
- jala- ja käelabade turse (ödeem);
- käsivarte ja jalgade turse;
- gripilaadne haigus;
- ninakinnisus ja aevastamine;
- valu infusioonikohas;
- maksaensüümide aktiivsuse ja kusihaape sisalduse suurenemine veres, valgu/kreatiniini suhte suurenemine uriinis, vere valgeliblede leid uriinis (tuvastatud laborianalüüsides);
- kehakaalu suurenemine;
- madal vererõhk (hüpotensioon);
- südame löögisageduse aeglustumine (bradükardia);
- südame vatsakese seina paksenemine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Elfabriot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Pärast lahjendamist tuleb lahjendatud lahus kohe ära kasutada. Kui lahjendatud lahust ei kasutata kohe, tuleb seda hoida külmkapis mitte kauem kui 24 tundi (2 °C...8 °C) või toatemperatuuril (kuni 25 °C) mitte kauem kui 8 tundi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate tahkeid osakesi või värvimuutust.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Elfabrio sisaldab

- Toimeaine on alfapegunigalsidaas. Üks viaal sisaldab 20 mg alfapegunigalsidaasi 10 ml-s või 5 mg alfapegunigalsidaasi 2,5 ml-s (2 mg/ml).
- Teised koostisosad on trinaatriumtsitraatdihüdraat, sidrunhape ja naatriumkloriid (vt lõik 2 „Elfabrio sisaldab naatriumi”).

Kuidas Elfabrio välja näeb ja pakendi sisu

Selge ja värvitu lahus läbipaistvast klaasist viaalis, mis on suletud kummist punnkorgi ja alumiiniumist eemaldatava kattega.

Pakendi suurused: 1, 5 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España

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

Polska

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lahjendamine (aseptikanõuete kohaselt)

- 1) Selgitage välja infusiooniks vajalike viaalide koguarv.

Vajalike viaalide arv põhineb iga patsiendi jaoks nõutaval koguannusel, mis tuleb välja arvutada kehakaalu põhjal.

Näide koguannuse arvutamise kohta 80 kg kaaluvale patsiendile, kellele on määratud 1 mg/kg, on järgmine:

- Patsiendi kehakaal (kilogrammides) ÷ 2 = annuse maht (milliliitrites).
- Näide: 80 kg patsient ÷ 2 = 40 ml (viaalist väljatõmmatav kogus).
- Selle näite puhul on vaja neli (4) 10 ml viaali (või kuusteist (16) 2,5 ml viaali).

- 2) Enne lahjendamist laske vajalikul arvul viaalidel toatemperatuurini soojeneda (see võtab ligikaudu 30 minutit).

Kontrollige viaale visuaalselt. Kui kork on kadunud või katki, ei tohi viaali kasutada. Kui viaalis on tahkeid osakesi või kui lahus on värvi muutnud, ei tohi seda kasutada. Vältige viaalide raputamist või loksutamist.

- 3) Tõmmake infusioonikotist välja sama kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust, nagu on esimeses etapis väljaarvutatud ravimikogus ja visake see ära.
- 4) Tõmmake viaalidest välja vajalik kogus Elfabrio lahust ja lahjendage see naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahusega kogumahun, mis põhineb patsiendi kehakaalul, nagu on näidatud allolevas tabelis.

Infusioonilahuse minimaalne kogumaht patsiendi kehakaalu järgi

Patsiendi kehakaal	Infusioonilahuse minimaalne kogumaht
< 70 kg	150 ml
70...100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Süstige Elfabrio lahus otse infusioonikotti.

ÄRGE süstige infusioonikotis olevasse õhku.

Pöörake infusioonikotti lahuse segamiseks ettevaatlikult ümber, vältides hoogsalt raputamist ja loksutamist.

Lahjendatud lahus tuleb manustada läbi voolikuisese, väikese valgusiduvusega 0,2 µm filtri.