

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Elfabrio 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampullo sisältää 20 mg pegunigalsidaasi alfaa (pegunigalsidase alfa) 10 millilitrassa liuosta tai 5 mg pegunigalsidaasi alfaa 2,5 millilitrassa liuosta pitoisuutena 2 mg/ml.

Vahvuus ilmaisee pegunigalsidaasi alfan määrän pegylaatio huomioiden.

Pegunigalsidaasi alfa tuotetaan tupakan soluissa (*Nicotiana tabacum* BY2 -soluissa) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Vaikuttava aine, pegunigalsidaasi alfa, on prh-alfa-GAL-A:n ja polyetyleeniglykolin (PEG) kovalenttinen konjugaatti.

Tämän lääkevalmisteen voimakkuutta ei pidä verrata muiden samaan lääkeryhmään kuuluvien pegyloitujen tai pegyloimattomien proteiinien voimakkuuteen. Lisätietoja, ks. kohta 5.1.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 10 ml:n injektioampullo sisältää 46 mg natriumia.
Yksi 2,5 ml:n injektioampullo sisältää 11,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Elfabrio on tarkoitettu pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon aikuispotilaille, joilla on vahvistettu Fabryn taudin (alfagalaktosidaasin puutos) diagnoosi.

4.2 Annostus ja antotapa

Elfabrio-hoitoa on annettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta Fabryn tautia sairastavien potilaiden hoidosta.

Asianmukaista tukihoidoa on oltava välittömästi saatavilla, kun Elfabrio-valmistetta annetaan potilaille, joita ei ole hoidettu aiemmin tai joille Elfabrio on aiemmin aiheuttanut vaikean yliherkkyyssreaktion.

Esilääkitys antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla voi olla aiheellista, jos potilas on aiemmin saanut yliherkkyyssreaktion Elfabrio-valmisteesta tai jostakin muusta entsyymikorvaushoidosta (ERT) (ks. kohta 4.4).

Annostus

Suosittelun pegunigalsidaasi alfa -annos on 1 mg/kg painokiloa kohti kahden viikon välein.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon.

Agalsidaasi alfa- tai agalsidaasi beeta -hoidosta siirtyvät potilaat

Elfabrio-hoidon 3 ensimmäisen kuukauden (6 infuusiota) aikana potilaita on esilääkittävä, ja esilääkitystä vähennetään asteittain potilaan sietokyvyn perusteella.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Elfabrio-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole arvioitu, eikä näille potilaille voida antaa vaihtoehtoisia annossuosituksia. Iäkkäitä potilaita voidaan hoitaa samalla annoksella kuin muitakin aikuispotilaita, ks. kohta 5.1.

Pediatriset potilaat

Elfabrio-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain infuusiona laskimoon.

Elfabrio-valmistetta ei saa antaa saman infuusioletkun kautta muiden valmisteiden kanssa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Valmistelun jälkeen laimennettu liuos tulee antaa laskimoinfuusiona ja suodattaa kiinteän, vähän proteiinia sitovan 0,2 µm:n suodattimen läpi.

Potilasta on seurattava infuusioon liittyvien reaktioiden varalta kahden tunnin ajan infuusion jälkeen, ks. kohta 4.4.

Lisätietoja Elfabrio-valmisteen käsittelystä ennen antoa, ks. kohta 6.6.

Kotona annettava hoito

Kotona annettavaa Elfabrio-infuusiohoitoa voidaan harkita, jos potilas sietää infuusioita hyvin eikä hänellä ole esiintynyt muutamaan kuukauteen keskivaikeita tai vaikeita infuusioon liittyviä reaktioita. Päätös kotona annettaviin infuusioihin siirtymisestä on tehtävä hoitavan lääkärin arvion ja suosituksen pohjalta. Potilaan tilan on oltava vakaa. Kotona annettavien infusioiden infrastruktuuri, resurssit ja toimenpiteet, koulutus mukaan lukien, on varmistettava ja niiden on oltava kotona annettavista infusioista huolehtivan terveydenhuollon ammattilaisen saatavilla.

Terveydenhuollon ammattilaisen on oltava käytettävissä koko kotona annettavan infuusion ajan ja määritellyn pituisen ajan infuusion jälkeen.

Hoitavan lääkärin ja/tai sairaanhoitajan on annettava potilaalle ja/tai häntä hoitavalle henkilölle asianmukainen opastus ennen kotona annettaviin infuusioihin siirtymistä. Kotona tapahtuvassa hoidossa annos ja infuusionopeus on pidettävä samoina kuin sairaalaolosuhteissa, ja niitä saa muuttaa vain hoitavan lääkärin valvonnassa.

Taulukko 1: Suositeltu annos ja infuusion kesto laskimoon annettavassa Elfabrio-hoidossa

Aloitushifuusio 1 mg/kg painokiloa kohti 2 viikon välein			
Paino (kg)	Kokonaistilavuus (ml)	Infuusion kesto	Infuusionopeus*
enintään 70	150 ml	vähintään 3 tuntia	0,83 ml/min (50 ml/h)
70–100	250 ml	vähintään 3 tuntia	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
> 100	500 ml	vähintään 3 tuntia	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
Ylläpitoinfuusio Infuusion tavoitekesto voidaan saavuttaa, mikäli potilas sietää sen. Infuusionopeutta lisätään asteittain ensimmäisen infuusion antonopeudesta alkaen.			
1 mg/kg painokiloa kohti 2 viikon välein			
Paino (kg)	Kokonaistilavuus (ml)	Infuusion kesto	Infuusionopeus*
enintään 70	150 ml	vähintään 1,5 tuntia	1,68 ml/min (100 ml/h)
70–100	250 ml	vähintään 1,5 tuntia	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
> 100	500 ml	vähintään 1,5 tuntia	5,56 ml/min (333,33 ml/h)

*infuusionopeutta voidaan muuttaa, jos potilas saa infuusioreaktion (ks. kohta 4.4)

Jos potilaalle ilmaantuu infuusion aikana infuusioon liittyviä reaktioita, yliherkkyyssreaktiot tai anafylaktiset reaktiot mukaan lukien, infuusio on keskeytettävä välittömästi ja asianmukainen lääketieteellinen hoito on aloitettava (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla ilmenee haittatapahtumia kotona annettavan infuusion aikana, infuusio on lopetettava välittömästi ja terveydenhuollon ammattilaiseen on otettava yhteyttä. Myöhemmät infuusiot on ehkä annettava kliinisessä ympäristössä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Hoidon yhteydessä on raportoitu infuusioon liittyviä reaktioita, jotka määritellään miksi tahansa infuusioon liittyviksi haittatapahtumiksi, jotka ilmaantuvat infuusion aloittamisen jälkeen ja enintään 2 tuntia infuusion antamisen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Yleisimmin todettuja infuusioon liittyvien reaktioiden oireita olivat yliherkkyys, kutina, pahoinvointi, heitehuimaus, vilunväreet ja lihaskipu.

Infuusioon liittyviä reaktioita on hoidettava reaktion vaikeusasteen mukaan, ja lievien tai keskivaikeiden reaktioiden hoitoon kuuluvat infuusionopeuden hidastaminen ja lääkehoito mm. antihistamiineilla, kuumelääkkeillä ja/tai kortikosteroideilla. Esilääkitys antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla voi estää myöhempiä reaktioita, jotka vaativat oireenmukaista hoitoa, vaikkakin joillakin potilailla esiintyi infuusioon liittyviä reaktioita myös esilääkityksen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Yliherkkyys

Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla on raportoitu yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8). Muiden laskimoon annettavien proteiiniainvalmisteiden tavoin allergistyyppisiä yliherkkyysreaktioita voi esiintyä, ja niitä voivat olla esimerkiksi paikallinen angioedeema (mukaan lukien kasvojen, suun ja nielun turpoaminen), bronkospasmi, hypotensio, yleistynyt nokkosihottuma, nielemisvaikeudet, ihottuma, hengenahdistus, punastuminen, epämiellyttävä tunne rintakehässä, kutina ja nenän tukkoisuus. Jos vaikeita allergisia tai anafylaktistyyppisiä reaktioita ilmaantuu, Elfabrio-hoito on suositeltavaa lopettaa välittömästi, ja potilaalle on annettava akuuttihoitoa voimassa olevien hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Jos potilas on saanut vaikeita yliherkkyysreaktioita Elfabrio-infuusion aikana, hoitoa on jatkettava varovasti ja asianmukaisen tukihoiton on oltava välittömästi saatavilla. Lisäksi potilaille, joilla on esiintynyt vaikeita yliherkkyysreaktioita infuusiona annettaville entsyymikorvaushoidoille, Elfabrio mukaan lukien, on voitava antaa nopeasti asianmukaista lääketieteellistä tukihoitoa.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu hoidosta johtuvien lääkevasta-aineiden kehittymistä (ks. kohta 4.8).

Elfabrio-valmisteeseen kohdistuviin lääkevasta-aineisiin saattaa liittyä tavanomaista suurempi infuusioon liittyvien reaktioiden riski, ja lääkevasta-ainepositiviset potilaat saavat todennäköisemmin vaikeita infuusioon liittyviä reaktioita. Potilaita, joille kehittyy infuusio- tai immuunireaktioita Elfabrio-hoidon aikana, on seurattava.

Lisäksi potilaita, joille on kehittynyt lääkevasta-aineita muille entsyymikorvaushoidoille, joilla on esiintynyt yliherkkyysreaktioita Elfabrio-hoidolle, tai jotka siirtyvät Elfabrio-hoitoon, on seurattava.

Membranoproliferatiivinen glomerulonefriitti

Entsyymikorvaushoitosten aikana voi esiintyä immunokompleksien kertymistä immunologisenä vasteena valmisteelle. Elfabrio-valmisteen klinisen kehityksen aikana raportoitiin yksi membranoproliferatiivista glomerulonefriittiä koskenut tapaus, joka johtui immunokompleksien kertymisestä munuaisiin (ks. kohta 4.8). Tämä tapahtuma johti munuaistoiminnan tilapäiseen heikkenemiseen, mutta munuaistoiminta parani lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 46 mg natriumia per 10 ml:n injektiopullo, joka vastaa 2 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 11,5 mg natriumia per 2,5 ml:n injektiopullo, joka vastaa 1 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ja *in vitro* -metaboliatutkimuksia ei ole tehty. Metaboliansa perusteella pegunigalsidaasi alfalla ei todennäköisesti ole sytokromi P450 -välitteisiä lääkeyhteisvaikutuksia. Elfabrio on proteiini, ja se oletettavasti hajoaa metaboloitumalla peptidihydrolyysin kautta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja pegunigalsidaasi alfan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Elfabrio-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana, ellei hoito ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö pegunigalsidaasi alfa / metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet Elfabrio-valmisteen erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Elfabrio-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Pegunigalsidaasi alfan mahdollista vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei ole saatu näyttöä hedelmällisyyden heikkenemisestä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Joillakin potilailla on todettu heitehuimausta tai kiertohuimausta Elfabrio-valmisteen antamisen jälkeen. Näiden potilaiden on vältettävä autolla ajamista ja koneiden käyttöä, kunnes oireet ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat infuusioon liittyvät reaktiot, joita raportoitiin 6,3 %:lla potilaista, ja seuraavaksi yleisimpiä olivat yliherkkyys ja voimattomuus, joita kumpaakin raportoitiin 5,6 %:lla potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa 5 potilaalla (3,5 %) ilmeni vakava reaktio, jonka katsottiin liittyvän Elfabrio-hoitoon. Näistä reaktioista neljä vahvistui IgE-välitteisiksi yliherkkyysreaktioiksi (bronkospasmi, yliherkkyys), jotka ilmenivät ensimmäisen Elfabrio-infuusion yhteydessä ja hävisivät reaktion ilmenemistä seuraavan päivän aikana.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa kuvatut tiedot ovat peräisin 141 potilaasta, joilla on Fabryn tauti ja jotka saivat Elfabrio-valmistetta 8 kliinisessä tutkimuksessa annostuksella 1 mg/kg kahden viikon välein tai 2 mg/kg neljän viikon välein. Hoitoon sisältyi vähintään 1 infuusio ja sitä annettiin enintään > 6 vuoden ajan.

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 2. Tiedot esitetään elinjärjestelmittäin. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Elfabrio-hoidon aikana raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	
	Yleinen	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyys* tyypin I yliherkkyys*	
Psyykkiset häiriöt	agitaatio*	unettomuus
Hermosto	parestesiat* heitehuimaus* päänsärky*	levottomat jalat -oireyhtymä perifeerinen neuropatia neuralgia polttelava tunne vapina*
Kuulo ja tasapainoelin	kiertohuimaus	

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	
	Yleinen	Melko harvinainen
Verisuonisto		punastuminen hypotensio* hypertensio* lymfedeema
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		bronkospasmi* hengenahdistus* nielun ärsytys* nenän tukkoisuus* aivastelu*
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi* vatsakipu* ripuli oksentelu*	ruokatorven refluksitauti gastriitti dyspepsia ilmavaivat
Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma* punoitus* kutina*	hypohidroosi
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu luusto- ja lihaskipu*	
Munuaiset ja virtsatiet		membranoproliferatiivinen glomerulonefriitti krooninen munuaissairaus proteinuria
Sukupuolielimet ja rinnat		nännikipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	voimattomuus* vilunväreet* rintakipu* kipu*	infuusiokohdan ekstravasaatio turvotus influenssan kaltainen sairaus infuusiokohdan kipu
Tutkimukset		ruumiinlämmön nousu* maksaentsyymiarvojen nousu virtsan proteiini-kreatiniinisuhteen nousu valkosoluja virtsassa veren virtsahappopitoisuuden nousu painon nousu
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	infuusioon liittyvä reaktio*	
Sydän	supraventrikulaariset lisälyönnit	bradykardia* vasemman kammion hypertrofia
Taulukkoon 2 on ryhmitelty seuraavat suositellut termit: • yliherkkyyteen sisältyy: lääkeaine yliherkkyys • agitaatioon sisältyy: hermostuneisuus • vatsakipuun sisältyy: epä mukava tunne vatsassa • ihottumaan sisältyvät: makulopapulaarinen ihottuma ja kutiseva ihottuma • luusto- ja lihaskipuna kirjattuun tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyteen sisältyy: lihaskipu • voimattomuuteen sisältyvät: huonovointisuus ja väsymys • rintakipuun sisältyvät: epämiellyttävä tunne rintakehässä ja ei-sydänperäinen rintakipu • kipuun sisältyy: raajakipu • ääreisosien turvotus kirjattiin turvotuksena		

* Infuusioon liittyviksi reaktioiksi katsotut suositellut termit on kuvattu alla olevassa kohdassa.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Infuusioon liittyvät reaktiot (haittavaikutukset, jotka kehittyivät 2 tunnin kuluessa infuusiosta)

Infuusioon liittyviä reaktioita raportoitiin yhteensä 32 potilaalla (22 %): 26 potilasta (23 %) sai 1 mg/kg kahden viikon välein ja 6 potilasta (20 %) sai 2 mg/kg neljän viikon välein. Yleisimmin raportoituja infuusioon liittyvien reaktioiden oireita annostuksen 1 mg/kg yhteydessä olivat: yliherkkyys, vilunväreet, heitehuimaus, ihottuma ja kutina. Annostuksen 2 mg/kg yhteydessä yleisimmin raportoitu oire oli kipu. Infuusioon liittyvät reaktiot olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät hoitoa jatkettaessa. Viidellä potilaalla (kaikki miehiä, annos 1 mg/kg) kuitenkin ilmeni 5 vaikea-asteista infuusioon liittyvää reaktiota. Nämä 5 infuusioon liittyvää reaktiota olivat myös vakavia. Näistä tapahtumista 4 vahvistui tyyppin I yliherkkyysreaktioiksi ja 3 johti tutkimuksesta vetäytymiseen. Yksi potilas vetäytyi tutkimuksesta myöhemmin, kun hänelle kehittyi toinen keskivaikea infuusioon liittyvä reaktio. Kaikki 5 potilasta kuitenkin toipuivat reaktion ilmaantumista seuraavan päivän aikana asianmukaisella hoidolla. Infuusioon liittyviä reaktioita esiintyi enimmäkseen Elfabrio-hoidon ensimmäisen vuoden aikana, eikä toisena vuonna tai sen jälkeen todettu yhtään vakavaa infuusioon liittyvää reaktiota.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa hoidosta johtuvia lääkevasta-aineita kehittyi 17 potilaalle 111:stä (16 %) Elfabrio-annoksella 1 mg/kg kahden viikon välein ja 0 potilaalle 30:stä Elfabrio-annoksella 2 mg/kg neljän viikon välein.

Membranoproliferatiivinen glomerulonefriitti

Elfabrio-valmisteen kliinisen kehityksen aikana yksi potilas 136:sta raportoi vaikea-asteisen tapahtuman, jossa membranoproliferatiivinen glomerulonefriitti kehittyi yli 2 vuotta kestäneen hoidon jälkeen. Tällä potilaalla oli lääkevasta-aineita infuusioita aloitettaessa. Tapahtuma johti eGFR-arvon ohimenevään pienenemiseen ja proteinurian lisääntymiseen ilman uusia oireita tai löydöksiä. Tapahtuman immunokompleksivälitteinen luonne paljastui biopsiassa. Kun hoito lopetettiin, eGFR-arvot stabiloituivat ja glomerulonefriitin raportoitiin olevan korjaantumassa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisten tutkimusten aikana ei ole raportoitu Elfabrio-valmisteen yliannostustapauksia. Suurin tutkittu Elfabrio-annos oli 2 mg/kg painokiloa kohti kahden viikon välein, eikä suurempien annosten jälkeen tunnistettu mitään erityisiä merkkejä ja oireita. Yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia olivat infuusioon liittyvä reaktio ja raajakipu. Yliannostusta epäiltäessä on hakeuduttava kiireellisesti lääkärinhoitoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, entsyymit, ATC-koodi: A16AB20.

Vaikutusmekanismi

Elfabrio-valmisteen vaikuttava aine on pegunigalsidaasi alfa. Pegunigalsidaasi alfa on ihmisen alfa-galaktosidaasi A:n pegyloitu rekombinantti muoto. Rekombinantin muodon aminohappojärjestys on samankaltainen kuin ihmisen elimistössä luontaisesti esiintyvässä entsyymissä.

Pegunigalsidaasi alfa täydentää tai korvaa alfa-galaktosidaasi A:n eli entsyymin, joka katalysoi oligosakkaridien ja polysakkaridien terminaalisten alfa-galaktosyyliosien hydrolyysiä lysosomissa ja vähentää siten globotriaosyylikeramidin (Gb3) ja globotriaosyylisfingosinin (LysoGb3) kertymistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho

Pegunigalsidaasi alfan tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 142 potilaalla (94 miehellä ja 48 naisella). Potilaista 112 sai pegunigalsidaasi alfaa 1 mg/kg joka toinen viikko.

Taudin substraatti

Aiemmin hoitamattomien, vaiheen 1/2 tutkimuksessa pegunigalsidaasi alfa -hoitoa saaneiden potilaiden munuaisbiopsioiden analyyseissa todettiin globotriaosyylikeramidisubstraatin (Gb3) vähenemistä munuaisten peritubulaarisissa hiussuonissa BLISS-pisteytyksen (Barisonin lipidipisteytysjärjestelmä [*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*]) mukaan. Vähenemä oli 68 % koko populaatiossa (naisia, klassisia miehiä ja ei-klassisia miehiä, jotka saivat eri testattuja annoksia; n = 13) kuusi kuukautta kestäneen hoidon jälkeen. Lisäksi 11 tutkittavalla niistä 13 tutkittavasta, joilta oli saatavilla biopsia, BLISS-pisteet olivat vähentyneet huomattavasti (≥ 50 %) kuusi kuukautta kestäneen hoidon jälkeen. Plasman LysoGb3:n vähenemä oli 12 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen 49 % (n = 16) ja 60 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen 83 % (n = 10). Vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa potilaat vaihtoivat hoitoa agalsidaasi beetasta pegunigalsidaasi alfaan, plasman LysoGb3-arvot pysyivät vakaina 24 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen (keskiarvo +3,3 nM; n = 48).

Munuaisten toiminta

Munuaisten toimintaa arvioitiin arvioidun glomerulusten suodatusnopeuden (eGFR – CKD-EPI -yhtälö) perusteella, ja sen vuotuinen mitattu kulmakerroin oli ensisijainen tehon päätetapahtuma kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa, joihin osallistui aiemmin entsyymikorvaushoitoa saaneita, Fabryn tautia sairastavia aikuispotilaita: BALANCE (päättötutkimus) eli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu suora vertailu agalsidaasi beetaan sen jälkeen kun hoito vaihtui agalsidaasi beetasta kuukauden 12 kohdalla (ensisijainen analyysi) ja kuukauden 24 kohdalla, sekä avoin, yhdellä hoitoryhmällä toteutettu tutkimus sen jälkeen kun hoito vaihtui agalsidaasi alfaan. Molempia tutkimuksia seurasi pitkäkestoinen jatkotutkimus.

Lopullista johtopäätöstä agalsidaasibeetan ei-yhdenveroisuudesta mitattuna vuosittaisella eGFR-arvolla ei saada päätutkimuksesta ottaen huomioon, että ensisijaisen päätetapahtumavertailun tiedot kuukauden 12 kohdalla eivät yksinään olleet riittävän informatiivisia tutkimuksen tutkimusasetelman ja koon vuoksi. Kuitenkin pegunigalsidaasihoidon ja vertailuvalmiste agalsidaasibeetan eGFR-arvon kulmakertoimien mediaanit lähtötilanteesta kuukauteen 24 mennessä olivat lähellä toisiaan. Kuukauden 12 kohdalla eGFR-arvojen keskimääräiset kulmakertoimet olivat -2,507 ml/min/1,73 m²/vuosi pegunigalsidaasialfraryhmässä ja -1,748 agalsidaasibeetaryhmässä (ero -0,759 [-3,026; 1,507]). Kuukauden 24 kohdalla eGFR-arvon mediaanikulmakertoimet olivat -2,514 [-3,788; -1,240] ml/min/1,73 m²/vuosi pegunigalsidaasialfaryhmässä ja -2,155 [-3,805; -0,505] agalsidaasibeetaryhmässä (ero -0,359 [-2,444; 1,726]).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Elfabrio-valmisteen käytöstä Fabryn taudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Pegunigalsidaasi alfan farmakokineettisiä profiileja plasmassa selvitettiin kliinisen kehityksen aikana antamalla Fabryn tautia sairastaville aikuispotilaille annoksia 0,2, 1 ja 2 mg/kg kahden viikon välein. Kaikista kolmesta annostasosta saadut farmakokineettiset tulokset osoittivat, että entsyymiä oli elimistössä koko 2 viikon annosvälin ajan, ja puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) vaihteli välillä 53-134 tuntia annosryhmästä ja käyntipäivästä riippuen. Keskimääräinen $AUC_{0-\infty}$ -arvo suureni annoksen suurentuessa päivänä 1 ja koko tutkimuksen ajan. Annoksen suhteen normalisoidut $AUC_{0-2\text{wk}}$ -keskiarvot olivat samankaltaisia kaikilla annostasoilla, mikä osoittaa niiden olevan lineaarisessa suhteessa annokseen. Potilailla, jotka saivat 1 ja 2 mg/kg Elfabrio-valmistetta, keskimääräiset $t_{1/2}$ - ja $AUC_{0-\infty}$ -arvot suurenivat ja puhdistuma ja V_z -arvo vastaavasti pienenivät hoidon keston pidentyessä, mikä viittaa puhdistuman saturoitumiseen.

Pegunigalsidaasi alfa on proteiini, joka oletettavasti hajoaa metaboloitumalla peptidihydrolyysin kautta. Näin ollen maksan vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta Elfabrio-valmisteen farmakokinetiikkaan kliinisesti merkitsevällä tavalla. Pegunigalsidaasi alfan molekyylipaino on noin 116 Kda eli kaksinkertainen glomerulussuodatuksen raja-arvoon nähden, mikä sulkee pois suodatuksen ja/tai proteolyttisen hajoamisen munuaisissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Elfabrio-valmisteen karsinogeenisuutta tai mutageenisuutta ei ole arvioitu eläinkokeissa.

Kroonista toksisuutta selvittäneessä 6 kuukauden pituisessa hiiritutkimuksessa havaittiin munuaisissa multifokaalisen nefropatian ja interstitiaalisen lymfosyytti-infiltraation sekä maksassa hepatosyyttien vakuolisaation ja hepatosyyttien nekroosin ilmaantuvuuden ja/tai keskimääräisen vaikeusasteen lisääntymistä vain uroksilla ja naarailla, jotka saivat suurta annosta 40 mg/kg/injektio (3,2 kertaa ihmisen altistus AUC -arvona annoksen 1 mg/kg jälkeen); apinoilla havaittiin maksassa Kupfferin solujen hypertrofian ilmaantuvuuden suurenemista (7,6 kertaa suurempi AUC kuin ihmisillä, jotka saivat annoksen 1 mg/kg). Kaikki löydökset korjaantuivat toipumisvaiheen aikana. Eläinkokeissa systeemisen altistuksen todettiin olevan pieni sikiössä (0,005–0,025 % emojen systeemisestä altistuksesta) ja imeväisikäisissä poikasissa (enintään 0,014 % verrattuna emon systeemiseen altistukseen), kun emoja hoidettiin toistuvasti pegunigalsidaasi alfalla. Hedelmällisyyttä ja alkion ja sikiön kehitystoksisuutta selvittäneistä tutkimuksista ei saatu näyttöä hedelmällisyyden heikentymisestä, alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Pegunigalsidaasi alfalla ei kuitenkaan ole tehty pre- ja postnataalista kehitystoksisuutta selvittäviä tutkimuksia, ja sikiöön ja poikasiin tiineyden loppuvaiheen ja imetyksen aikana kohdistuvia riskejä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trinatriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappo
Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Laimennettu infuusioneste, liuos

Valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 72 tuntia sekä 2–8 °C:n että alle 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C:n lämpötilassa) tai 8 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml:n injektiopullo (15R:n kirkasta lasia), jossa on pinnoitettu kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki.

2,5 ml:n injektiopullo (6R:n kirkasta lasia), jossa on pinnoitettu kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki.

Pakkauskoot ovat 1, 5 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Elfabrio on tarkoitettu annettavaksi vain infuusiona laskimoon. Aseptista tekniikkaa on käytettävä. Injektiopullot on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Jos kontaminaatiota epäillään, ei injektiopulloa saa käyttää. Tämän valmisteen ravistamista tai voimakasta heiluttamista on vältettävä.

Infuusion valmisteluun ei saa käyttää suodatinneuloja.

Laimennettavien injektiopullojen lukumäärä määritetään potilaan painon perusteella, ja tarvittavat injektiopullot otetaan pois jääkaapista, jotta ne lämpenevät huoneenlämpöiseksi (noin 30 minuutin ajaksi).

Laimentaminen

- 1) Määritä infuusioon tarvittavien injektiopullojen kokonaismäärä.

Tarvittavien injektiopullojen lukumäärä perustuu potilaan tarvitsemaan kokonaisannokseen, joka lasketaan painon perusteella.

Seuraavassa on esimerkki kokonaisannoksen laskemisesta 80 kg painavalle potilaalle, jolle määrätty annos on 1 mg/kg:

- Potilaan paino (kg) ÷ 2 = annoksen tilavuus (ml)
- Esimerkki: 80 kg painava potilas ÷ 2 = 40 ml (injektiopullost otettava tilavuus).
- Tässä esimerkitapauksessa tarvitaan neljä 10 ml:n injektiopulloa (tai kuusitoista 2,5 ml:n injektiopulloa).

- 2) Anna tarvittavien injektiopullojen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen laimentamista (noin 30 minuutin ajan).

Tarkista injektiopullot silmämääräisesti. Ei saa käyttää, jos korkki puuttuu tai on vaurioitunut. Ei saa käyttää, jos valmisteessa on hiukkasia tai värimuutoksia. Vältä injektiopullojen ravistamista tai voimakasta heiluttamista.

- 3) Poista infuusiopussista kohdassa 1 laskemaasi tilavuutta vastaava määrä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä ja hävitä se.
- 4) Ota injektiopulloista tarvittava määrä Elfabrio-liuosta ja laimenna se 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä taulukossa 4 esitettyyn potilaan painon mukaiseen kokonaistilavuuteen.

Taulukko 4: Potilaan painoon perustuva pienin infusoitava kokonaistilavuus

Potilaan paino	Pienin infusoitava kokonaistilavuus
< 70 kg	150 ml
70–100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injisoi Elfabrio-liuos suoraan infuusiopussiin.

Ei SAA injisoida infuusiopussin sisällä olevaan ilmatilaan.

Sekoita liuos kääntelemällä infuusiopussia varovasti ylösalaisin. Vältä voimakasta ravistamista ja heiluttamista.

Laimennettu liuos tulee antaa kiinteän, vähän proteiinia sitovan 0,2 µm:n suodattimen läpi.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04 toukokuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen kotona tapahtuvaa Elfabrio-valmisteen käyttöä kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien tiedotusvälineet, jakelukeinot ja muut ohjelmaan liittyvät seikat.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Elfabrio on markkinoilla, kaikille Elfabrio-valmistetta oletettavasti määrääville terveydenhuollon ammattilaisille toimitetaan koulutuspaketti, joka sisältää seuraavat materiaalit:

- Terveystenhuollon ammattilaisille suunnattu esite, joka sisältää oleelliset tiedot potilaan ja/tai hoitavan henkilön kouluttamisesta kotona tapahtuvaan valmisteen antamiseen, sekä seuraavien keskeisten asioiden kuvaukset:
 - ✓ tarkistuslista, jossa luetellaan soveltuvuusstandardit infuusioiden antamiseen kotona
 - ✓ tarve määrätä lääkkeitä infuusioon liittyvien reaktioiden hoitoon ja maininta siitä, että potilaan / hoitavan henkilön on osattava käyttää niitä
 - ✓ esilääkityksen mahdollinen tarve (antihistamiinit ja/tai kortikosteroidit) potilailla, jotka ovat tarvinneet oireenmukaista hoitoa
 - ✓ pegunigalsidaasi alfa -infuusioiden antavan henkilön perehdytys infuusioon liittyvien reaktioiden tunnistamiseen
 - ✓ pegunigalsidaasi alfa -infuusioiden antavan henkilön perehdytys valmisteen valmisteluun ja antamiseen sekä hoitopäiväkirjan käyttöön
 - ✓ hoitopäiväkirjan tarve ja rooli yhteydenpidossa hoitavan lääkärin kanssa
 - ✓ maininta siitä, että potilasta hoitavan henkilön on tärkeää olla läsnä siltä varalta, että potilas tarvitsee akuuttihoitoa.
- Potilaan / hoitavan henkilön / terveydenhuollon ammattilaisen oppaassa lääkkeen kotona tapahtuvaan antamiseen kuvataan seuraavat keskeiset asiat:
 - ✓ vaiheittaiset ohjeet lääkkeen valmistelusta ja antotekniikasta, asianmukainen aseptinen tekniikka mukaan lukien
 - ✓ annostus ja infuusionopeus, jotka hoitava lääkäri määrittää
 - ✓ infuusioon liittyvien reaktioiden merkit ja oireet ja niiden hoitaminen tai hallinta
 - ✓ maininta siitä, että potilasta hoitavan henkilön on tärkeää olla läsnä seuraamassa potilaan vointia siltä varalta, että potilas tarvitsee akuuttihoitoa
 - ✓ infuusioon liittyvien reaktioiden hoitoon tai esilääkitykseen tarkoitettujen, hoitavan lääkärin määräämien lääkkeiden on oltava saatavilla potilaan kotona, ja niitä on käytettävä tarvittaessa
 - ✓ infuusio ja kaikki infuusioon liittyvät reaktiot on kirjattava hoitopäiväkirjaan, ja hoitopäiväkirja on otettava mukaan hoitavan lääkärin vastaanotolle.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Elfabrio 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
pegunigalsidase alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 20 mg pegunigalsidaasi alfaa 10 millilitrassa (2 mg/ml)
Yksi injektiopullo sisältää 5 mg pegunigalsidaasi alfaa 2,5 millilitrassa (2 mg/ml)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Trinatriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappo
Natriumkloridi
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

infuusiokonsentraatti, liuosta varten

20 mg/10 ml
5 mg/2,5 ml
1 injektiopullo
5 injektiopulloa
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laimennuksen jälkeen laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Elfabrio 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
pegunigalsidase alfa
i.v. laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Laskimoon

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Elfabrio 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten pegunigalsidaasi alfa (pegunigalsidase alfa)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Elfabrio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Elfabrio-valmistetta
3. Miten Elfabrio-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Elfabrio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Elfabrio on ja mihin sitä käytetään

Elfabrio sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä pegunigalsidaasi alfa. Sitä käytetään entsyymikorvaushoitona aikuispotilaille, joilla on vahvistettu Fabryn tauti. Fabryn tauti on harvinainen perinnöllinen sairaus, joka voi vaikuttaa moniin elimistön osiin. Fabryn tautia sairastavilla potilailla eräs rasva-aine ei poistu elimistön soluista vaan kertyy verisuonten seinämiin, mikä voi johtaa elinten vajaatoimintaan. Tämä rasva-aine kertyy soluihin, koska potilaan elimistössä ei ole tarpeeksi alfa-galaktosidaasi A -nimistä entsyymiä, joka huolehtii rasva-aineen hajottamisesta. Elfabrio-valmistetta käytetään pitkäaikaisesti täydentämään tai korvaamaan tämä entsyymi aikuispotilailla, joilla on vahvistettu Fabryn tauti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Elfabrio-valmistetta

Älä käytä Elfabrio-valmistetta

- jos olet vaikeasti allerginen pegunigalsidaasi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Elfabrio-valmistetta.

Jos saat Elfabrio-hoitoa, sinulle voi kehittyä haittavaikutus lääkkeen tiputuksen (infuusion) aikana tai välittömästi sen jälkeen (ks. kohta 4). Tätä kutsutaan **infuusioon liittyväksi reaktioksi**, ja se voi joskus olla vaikea-asteinen.

- Infuusioon liittyviä reaktioita ovat esimerkiksi heitehuimaus, päänsärky, pahoinvointi, matala verenpaine, väsymys ja kuume. Jos sinulle kehittyy infuusioon liittyvä reaktio, **kerro siitä välittömästi lääkärille**.

- Jos saat infuusioon liittyvän reaktion, sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä reaktion hoitamiseksi tai uusien reaktioiden ehkäisemiseksi jatkossa. Tällaisia lääkkeitä voivat olla esimerkiksi allergialääkkeet (antihistamiinit), kuumetta alentavat lääkkeet (antipyreetit) ja tulehdusta lievittävät lääkkeet (kortikosteroidit).
- Jos infuusioon liittyvä reaktio on vaikea-asteinen, lääkäri keskeyttää infuusion välittömästi ja aloittaa asianmukaisen lääkehoidon tai hidastaa infuusion antonopeutta.
- Jos infuusioon liittyvät reaktiot ovat vaikea-asteisia ja/tai tämän lääkkeen teho häviää, lääkäri ottaa verinäytteen sen selvittämiseksi, onko elimistössäsi hoitotulokseen mahdollisesti vaikuttavia vasta-aineita.
- Useimmissa tapauksissa sinulle voidaan edelleen antaa Elfabrio-hoitoa, vaikka saisit infuusioon liittyvän reaktion.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa immuunijärjestelmäsi ei ehkä pysty tunnistamaan Elfabrio-valmistetta, mikä johtaa immunologiseen munuaissairauteen (membranoproliferatiivinen glomerulonefriitti). Kliinisissä tutkimuksissa ilmeni vain yksi tapaus, ja ainoat raportoidut oireet olivat munuaistoiminnan tilapäinen heikkeneminen ja liiallinen valkuaisaineen (proteiinin) määrä virtsassa. Oireet hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa käyttää lapsille ja nuorille. Elfabrio-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Elfabrio

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Elfabrio-valmistetta, jos olet raskaana, sillä Elfabrio-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kokemusta. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Ei tiedetä, erittykö Elfabrio ihmisen rintamaitoon. Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Lääkäri auttaa sinua päättämään, lopetatko imetyksen vai lopetetaanko Elfabrio-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt vauvalle ja Elfabrio-hoidosta koituvat hyödyt sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Elfabrio voi aiheuttaa heitehuimausta tai kiertohuimausta. Jos sinulla esiintyy heitehuimausta tai kiertohuimausta Elfabrio-valmisteen antopäivänä, älä aja autoa äläkä käytä koneita, ennen kuin voit paremmin.

Elfabrio sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 46 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 10 ml:n injektiopullo.

Tämä vastaa 2 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tämä lääkevalmiste sisältää 11,5 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 2,5 ml:n injektiopullo. Tämä vastaa 1 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Elfabrio-valmistetta annetaan

Tätä lääkettä saa käyttää vain Fabryn taudin tai muiden samantyyppisten sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa, ja valmisteen saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen.

Suosittelun annos on 1 mg/kg painokiloa kohti kahden viikon välein.

Lääkäri saattaa ehdottaa sinulle kotona annettavaa hoitoa, jos täytät tietyt vaatimukset. Ota yhteyttä lääkäriin, jos haluat, että sinua hoidetaan kotona.

Katso terveydenhuollon ammattilaisille suunnatut tiedot tämän pakkausselosteen lopusta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ilmenevät infuusion aikana tai pian sen jälkeen (infuusioon liittyvät reaktiot, ks. kohta 2 Varoitukset ja varotoimet).

Sinulla voi esiintyä joitakin seuraavista reaktioista Elfabrio-hoidon aikana:

Vakavat haittavaikutukset

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- yliherkkyys ja vakava allerginen reaktio (oireita ovat esimerkiksi hengitysvaikeuksia aiheuttava hengitysteiden lihasten liiallinen ja pitkittynyt supistuminen (bronkospasmi), kasvojen, suun ja nielun turvotus, hengityksen vinkuminen, matala verenpaine, nokkosihottuma, nielemisvaikeudet, ihottuma, hengenahdistus, punastelu, epämiellyttävä tunne rintakehässä, kutina, aivastelu ja nenän tukkoisuus).

Jos saat näitä haittavaikutuksia, hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon ja lopeta infuusio. Lääkäri antaa sinulle hoitoa tarvittaessa.

Muita haittavaikutuksia ovat

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- infuusioon liittyvät reaktiot
- heikkous
- pahoinvointi
- ihottuma
- vatsakipu
- heitehuimaus
- kipu
- rintakipu
- päänsärky
- lihas- ja nivelkipu
- puutumisen, kihelmöinnin tai pistelyn kaltaiset tuntemukset (parestesiat)
- kutina
- ripuli
- oksentelu
- vilunväreet
- ihon punoitus (eryteema)
- kiertohuimaus (vertigo), kiihtyneisyys, ärtyisyys tai sekavuus
- muutokset normaalissa sydämen rytmissä
- agitaatio.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- vapina
- korkea verenpaine (hypertensio)
- bronkospasmi (keuhkoputkien lihasten supistuminen, joka ahtauttaa hengitysteitä) ja hengitysvaikeudet
- nielun ärsytys
- ruumiinlämmön nousu
- univaikeudet (unettomuus)
- levottomat jalat -oireyhtymä

- käsivarsien ja jalkojen hermovaurio, joka aiheuttaa kipua tai puutumista, polttelun tunnetta ja kihelmöintiä (perifeerinen neuropatia)
- hermokipu (neuralgia)
- poltteleva tunne
- punastuminen
- vatsahappojen nouseminen ruokatorveen (ruokatorven refluksitauti)
- mahalaukun limakalvon tulehdus (dyspepsia)
- ruoansulatushäiriöt
- ilmavaivat
- vähentynyt hikoilu (hypohidroosi)
- immunologinen munuaissairaus, josta aiheutuu liikaa valkuaista virtsaan ja munuaisten toimintahäiriöitä (membranoproliferatiivinen glomerulonefriitti)
- krooninen munuaissairaus
- liikaa valkuaista virtsassa (proteinuria)
- kudonvaurio, joka johtuu normaalisti laskimoon infuusiona annettavan lääkkeen vuotamisesta tai infuusion antamisesta vahingossa ympäröivään kudokseen (infuusiokohdan ekstravasaatio)
- säärtien tai käsien turvotus (edeema)
- käsivarsien tai jalkojen turvotus
- influenssan kaltainen sairaus
- nenän tukkoisuus ja aivastelu
- infuusiokohdan kipu
- laboratoriotutkimuksissa todettava maksaentsyymiarvojen ja virtsahappopitoisuuden suureneminen veressä, virtsan proteiini-kreatiniinisuhteen suureneminen, valkosoluja virtsassa
- painon nousu
- matala verenpaine (hypotensio)
- sydämen hidaslyöntisyys (bradykardia)
- sydämen kammion seinämän paksuuntuminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Elfabrio-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Laimentamisen jälkeen laimennettu liuos on käytettävä välittömästi. Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää enintään 24 tuntia jääkaapissa (2 °C – 8 °C:n lämpötilassa) tai 8 tuntia huoneenlämmössä (alle 25 °C:n lämpötilassa).

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä hiukkasia tai värimuutoksia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Elfabrio sisältää

- Vaikuttava aine on pegunigalsidaasi alfa. Yksi injektio­pullo sisältää 20 mg pegunigalsidaasi alfaa 10 millilitrassa tai 5 mg pegunigalsidaasi alfaa 2,5 millilitrassa (2 mg/ml)
- Muut aineet ovat trinitriumsitraattidihydraatti, sitruunahappo ja natriumkloridi (ks. kohta 2 Elfabrio sisältää natriumia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kirkas ja väritön liuos kirkkaassa lasisessa injektio­pullossa, jossa on kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki.

Pakkauskoot: 1, 5 tai 10 injektio­pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Laimentaminen (aseptista tekniikkaa käyttäen)

- 1) Määritä infuusioon tarvittavien injektioipullojen kokonaismäärä.

Tarvittavien injektioipullojen lukumäärä perustuu potilaan tarvitsemaan kokonaisannokseen, joka lasketaan painon perusteella.

Seuraavassa on esimerkki kokonaisannoksen laskemisesta 80 kg painavalle potilaalle, jolle määrätty annos on 1 mg/kg:

- Potilaan paino (kg) ÷ 2 = annoksen tilavuus (ml)
- Esimerkki: 80 kg painava potilas ÷ 2 = 40 ml (injektiopullosta otettava tilavuus).
- Tässä esimerkkitapauksessa tarvitaan neljä 10 ml:n injektiopulloa (tai kuusitoista 2,5 ml:n injektiopulloa).

- 2) Anna tarvittavien injektiopullojen lämmetä huoneenlämpöisiksi ennen laimentamista (noin 30 minuutin ajan).

Tarkista injektiopullot silmämääräisesti. Ei saa käyttää, jos korkki puuttuu tai on vaurioitunut. Ei saa käyttää, jos huomaat valmisteessa hiukkasia tai värimuutoksia. Vältä injektiopullojen ravistamista tai voimakasta heiluttamista.

- 3) Poista infuusiopussista kohdassa 1 laskemaasi tilavuutta vastaava määrä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä ja hävitä se.
- 4) Ota injektiopulloista tarvittava määrä Elfabrio-liuosta ja laimenna se 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä alla olevassa taulukossa esitettyyn potilaan painon mukaiseen kokonaistilavuuteen.

Potilaan painoon perustuva pienin infusoitava kokonaistilavuus

Potilaan paino	Pienin infusoitava kokonaistilavuus
< 70 kg	150 ml
70–100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injisoi Elfabrio-liuos suoraan infuusiopussiin.

Ei SAA injisoida infuusiopussin sisällä olevaan ilmatilaan.

Sekoita liuos kääntelemällä infuusiopussia varovasti ylösalaisin. Vältä voimakasta ravistamista ja heiluttamista.

Laimennettu liuos tulee antaa kiinteän, vähän proteiinia sitovan 0,2 µm:n suodattimen läpi.