

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Elfabrio 2 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 20 mg pegunigalzidaze alfa u volumenu od 10 mL ili 5 mg pegunigalzidaze alfa u volumenu od 2,5 mL, u koncentraciji od 2 mg/mL.

Jačina ukazuje na količinu pegunigalzidaze alfa, uzimajući u obzir pegilaciju.

Pegunigalzidaza alfa se proizvodi u stanicama duhana (*Nicotiana tabacum* BY2 stanice) primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Djelatna tvar je pegunigalzidaza alfa, kovalentni konjugat enzima prh-alfa-GAL-A i polietilenglikola (PEG).

Potentnost ovog lijeka ne smije se uspoređivati s potentnošću drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iz iste terapijske skupine. Za više informacija vidjeti dio 5.1.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 10 mL sadrži 46 mg natrija.

Jedna bočica od 2,5 mL sadrži 11,5 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Elfabrio je indiciran za dugotrajnu enzimsku nadomjesnu terapiju u odraslih bolesnika s potvrđenom dijagnozom Fabryeve bolesti (nedostatak alfa-galaktozidaze).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Elfabrio mora voditi liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s Fabryevom bolesti.

Kada se lijek Elfabrio primjenjuje u bolesnika koji ga dosad nisu primali ili u kojih su se prethodno javile teške reakcije preosjetljivosti na Elfabrio, moraju biti dostupne odgovarajuće medicinske suportivne mjere. U bolesnika u kojih su se prethodno javile reakcije preosjetljivosti na lijek Elfabrio ili druge enzimске nadomjesne terapije (ENT), može biti preporučljiva premedikacija antihistaminicima i/ili kortikosteroidima (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena doza pegunigalزيدaze alfa je 1 mg/kg tjelesne težine primijenjen jedanput svaka dva tjedna.

Za upute o rekonstituciji vidjeti dio 6.6.

Bolesnici koji prelaze s liječenja agalزيدazom alfa ili beta

Tijekom početna 3 mjeseca liječenja lijekom Elfabrio (6 infuzija), potrebno je zadržati režim premedikacije uz postepeno ukidanje premedikacije ovisno o odgovarajućoj podnošljivosti lijeka u bolesnika.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije.

Starije osobe (u dobi ≥ 65 godina)

Sigurnost i djelotvornost lijeka Elfabrio u bolesnika starijih od 65 godina nisu ustanovljene pa se za te bolesnike ne mogu preporučiti zamjenski režimi doziranja. Stariji bolesnici mogu se liječiti istom dozom kao i drugi odrasli bolesnici, vidjeti dio 5.1.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Elfabrio u djece i adolescenata u dobi 0 - 17 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za intravensku infuziju.

Elfabrio se ne smije infundirati kroz istu intravensku liniju kroz koju se daju i drugi lijekovi.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Nakon pripreme, razrijeđenu otopinu treba primijeniti putem intravenske infuzije i filtrirati kroz ugrađeni filter od 0,2 μ m koji slabo veže proteine.

Bolesnike je potrebno motriti tijekom dva sata nakon infuzije radi otkrivanja reakcija povezanih s infuzijom (engl. *infusion-related reaction*, IRR), vidjeti dio 4.4.

Za daljnje detalje o rukovanju lijekom Elfabrio prije primjene vidjeti dio 6.6.

Primjena kod kuće

Ako bolesnik dobro podnosi infuzije i nije imao umjerenih ili teških IRR-ova tijekom nekoliko mjeseci, može se razmotriti davanje infuzije lijeka Elfabrio kod kuće.

Odluku o prebacivanju na kućnu infuziju potrebno je donijeti nakon što nadležni liječnik da svoju ocjenu i preporuku. Zdravstveno stanje bolesnika mora biti stabilno. Zdravstveni radnik nadležan za kućnu infuziju mora proći odgovarajuću obuku, mora poznavati potrebne postupke te mu moraju biti dostupni odgovarajući resursi i infrastruktura.

Tijekom kućne infuzije te određenog vremena nakon infuzije u svakom trenutku mora biti dostupan zdravstveni radnik.

Prije prebacivanja na kućne infuzije bolesnik i/ili njegovatelj moraju proći odgovarajuću obuku od strane nadležnog liječnika i/ili medicinske sestre. Doza i brzina infuzije u kućnom okruženju moraju ostati iste kao što su bile u bolničkom okruženju i smiju se mijenjati samo pod nadzorom nadležnog liječnika.

Tablica 1: Preporučena doza i vrijeme infuzije za intravensku primjenu lijeka Elfabrio

Početna infuzija 1 mg/kg tjelesne težine svaka 2 tjedna			
Tjelesna težina (kg)	Ukupni volumen (mL)	Vrijeme infuzije	Brzina infuzije*
do 70	150 mL	ne kraće od 3 sata	0,83 mL/min (50 mL/h)
70-100	250 mL	ne kraće od 3 sata	1,39 mL/min (83,33 mL/h)
> 100	500 mL	ne kraće od 3 sata	2,78 mL/min (166,67 mL/h)
Infuzija održavanja			
Ciljano trajanje infuzije može se postići uz praćenje podnošljivosti lijeka u bolesnika. Povećanje brzine infuzije potrebno je provoditi postepeno počevši od brzine primijenjene pri prvoj infuziji.			
1 mg/kg tjelesne težine svaka 2 tjedna			
Tjelesna težina (kg)	Ukupni volumen (mL)	Vrijeme infuzije	Brzina infuzije*
do 70	150 mL	ne kraće od 1,5 sati	1,68 mL/min (100 mL/h)
70-100	250 mL	ne kraće od 1,5 sati	2,78 mL/min (166,67 mL/h)
> 100	500 mL	ne kraće od 1,5 sati	5,56 mL/min (333,33 mL/h)

*brzina infuzije može se prilagoditi u slučaju reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.4)

Ako se u bolesnika tijekom infuzije jave reakcije povezane s infuzijom, uključujući reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije, infuziju se mora odmah zaustaviti te se mora započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.4).

Svi bolesnici u kojih se tijekom kućne infuzije razviju štetni događaji, moraju odmah prekinuti davanje infuzije i obratiti se zdravstvenom radniku. Sljedeće infuzije možda će se morati davati u bolničkom okruženju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s infuzijom

Prijavljene su reakcije povezane s infuzijom (IRR-ovi), definirane kao svi povezani štetni događaji koji se javljaju od početka infuzije do 2 sata nakon završetka infuzije (vidjeti dio 4.8). Najčešće opaženi simptomi IRR-ova bili su preosjetljivost, svrbež, mučnina, omaglica, zimica i bol u mišićima.

Zbrinjavanje IRR-ova mora se temeljiti na težini reakcije te kod blagih i umjerenih reakcija uključuje smanjenje brzine infuzije i liječenje lijekovima poput antihistaminika, antipiretika i/ili kortikosteroida. Premedikacija antihistaminicima i/ili kortikosteroidima može spriječiti naknadne reakcije u slučajevima u kojima je bilo potrebno simptomatsko liječenje, iako su se IRR-ovi u nekih bolesnika javili i nakon premedikacije (vidjeti dio 4.2).

Preosjetljivost

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika su prijavljene reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8). Kao i kod svih proteinskih lijekova za intravensku primjenu, mogu se javiti reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa koje mogu uključivati lokalizirani angioedem (uključujući oticanje lica, usta i grla), bronhospazam, hipotenziju, generaliziranu urtikariju, disfagiju, osip, dispneju, navale crvenila, nelagodu u prsištu, pruritus i

nazalnu kongestiju. Ako se jave teške reakcije alergijskog ili anafilaktičkog tipa, preporučuje se odmah prekinuti primjenu lijeka Elfabrio i slijediti važeće medicinske standarde za hitno liječenje. Prilikom ponovnog davanja lijeka u bolesnika u kojih su se tijekom infuzije lijeka Elfabrio javile teške reakcije preosjetljivosti, potreban je oprez te je potrebno imati spremnu odgovarajuću medicinsku podršku. Osim toga, potrebno je imati spremnu odgovarajuću medicinsku podršku za bolesnike u kojih su se javile teške reakcije preosjetljivosti pri infuziji ENT-a, uključujući Elfabrio.

Imunogeničnost

Tijekom kliničkih ispitivanja opaženo je stvaranje protutijela na lijek inducirano liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Prisutnost protutijela na lijek Elfabrio može biti povezana s povećanim rizikom od reakcija povezanih s infuzijom te je veća vjerojatnost pojave teških IRR-ova u bolesnika pozitivnih na protutijela na lijek. Bolesnike u kojih se tijekom liječenja lijekom Elfabrio razviju reakcije na infuziju ili imunosne reakcije treba pratiti.

Osim toga, potrebno je pratiti bolesnike koji imaju protutijela na druge enzimske nadomjesne terapije, one u kojih su se javile reakcije preosjetljivosti na lijek Elfabrio te bolesnike koji prelaze na liječenje lijekom Elfabrio.

Membranoproliferativni glomerulonefritis

Tijekom primanja ENT-a može doći do odlaganja imunokompleksa kao manifestacije imunosnog odgovora na lijek. Tijekom kliničkog razvoja lijeka Elfabrio, prijavljen je jedan slučaj membranoproliferativnog glomerulonefritisa zbog odlaganja imunokompleksa u bubrežima (vidjeti dio 4.8). To je dovelo do privremenog pogoršanja bubrežne funkcije, koja se poboljšala nakon prestanka primjene lijeka.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 46 mg natrija po bočici od 10 mL, što odgovara 2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 11,5 mg natrija po bočici od 2,5 mL, što odgovara 1 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija niti *in vitro* ispitivanja metabolizma. Na temelju metabolizma pegunigalzidaze alfa, nije vjerojatno da je kandidat za interakcije s lijekovima posredovane citokromom P450.

Elfabrio je protein i očekuje se njegova metabolička razgradnja putem peptidne hidrolize.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni pegunigalzidaze alfa u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Elfabrio tijekom trudnoće, osim ako nije zaista neophodna.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se pegunigalzidaza alfa / metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se Elfabrio izlučuje u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja lijekom Elfabrio uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja za procjenu mogućeg učinka pegunigalzidaze alfa na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju smanjenu plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U nekih bolesnika uočena je omaglica ili vrtoglavica nakon primjene lijeka Elfabrio. Takvi se bolesnici moraju suzdržati od upravljanja vozilima ili rada sa strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su reakcije povezane s infuzijom prijavljene u 6,3 % bolesnika, nakon čega slijede preosjetljivost i astenija prijavljene svaka u 5,6 % bolesnika.

Tijekom kliničkih ispitivanja u 5 bolesnika (3,5 %) javila se ozbiljna reakcija za koju se smatra da je povezana s lijekom Elfabrio. Četiri reakcije od tih pet bile su potvrđena preosjetljivost posredovana IgE-om (bronhospazam, preosjetljivost) koja se javila pri prvoj infuziji lijeka Elfabrio i povukla se unutar jednog dana od pojave.

Tablični sažetak nuspojava

Podaci opisani u nastavku odražavaju podatke prikupljene od 141 bolesnika s Fabryevom bolesti koji su primali Elfabrio tijekom 8 kliničkih ispitivanja, slijedeći doziranje od 1 mg/kg svaka dva tjedna ili 2 mg/kg svaka četiri tjedna, a koji su primili najmanje 1 infuziju, u razdoblju do 6 godina.

Nuspojave su navedene u tablici 2. Podaci su prikazani prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Nuspojave prijavljene tijekom liječenja lijekom Elfabrio

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	
	Često	Manje često
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost* preosjetljivost tipa I*	
Psihijatrijski poremećaji	agitacija*	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	parestezija* omaglica* glavobolja*	sindrom nemirnih nogu periferna neuropatija neuralgija osjećaj pečenja tremor*
Poremećaji uha i labirinta	vertigo	
Krvožilni poremećaji		navale vrućine hipotenzija* hipertenzija* limfedem
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		bronhospazam* dispneja* iritacija grla* kongestija nosa* kihanje*

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	
	Često	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina* bol u abdomenu* proljevanje povraćanje*	gastroezofagealna refluksna bolest gastritis dispepsija flatulencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip* eritem* pruritus*	hipohidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija mišićno-koštani bolovi*	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		membranoproliferativni glomerulonefritis kronična bolest bubrega proteinurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		bol u bradavicama
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija* zimica* bol u prsnom košu* bol*	ekstravazacija na mjestu infuzije edem bolest nalik gripi bol na mjestu infuzije
Pretrage		povišena tjelesna temperatura* povišena razina jetrenih enzima povišen omjer proteina i kreatinina u mokraći leukociti u mokraći povišena razina mokraćne kiseline u krvi povećana tjelesna težina
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcija povezana s infuzijom*	
Srčani poremećaji	supraventrikularne ekstrasistole	bradikardija* hipertrofija lijevog ventrikula
Sljedeći preporučeni pojmovi su grupirani u tablici 2: • preosjetljivost uključuje preosjetljivost na lijek • agitacija uključuje nervozu • bol u abdomenu uključuje nelagodu u abdomenu • osip uključuje makulopapularni osip i pruritički osip • mišićno-koštana ukočenost zabilježena kao mišićno-koštani bolovi uključuje mialgiju • astenija uključuje malaksalost i umor • bol u prsnom košu uključuje nelagodu u prsnom košu i bol koji nije povezan sa srcem • bol uključuje bol u ekstremitetima • periferni edem zabilježen kao edem		

* Preporučeni pojmovi za koje se smatra da su IRR opisani su u dijelu ispod.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom (nuspojave unutar 2 sata od infuzije)

IRR-ovi su prijavljeni u ukupno 32 bolesnika (22 %): 26 bolesnika (23 %) liječenih s 1 mg/kg svaka dva tjedna i 6 bolesnika (20 %) liječenih s 2 mg/kg svaka četiri tjedna. Najčešće prijavljeni simptomi povezani s IRR-ovima koji su prijavljeni za doziranje od 1 mg/kg bili su preosjetljivost, zimica, omaglica, osip i svrbež. Za dozu od 2 mg/kg najčešće prijavljen simptom bio je bol. IRR-ovi su većinom bili blagog ili umjerenog intenziteta i povukli su se tijekom kontinuiranog liječenja; međutim, u 5 bolesnika (svi muškog spola, doza od 1 mg/kg) javilo se 5 teških IRR-ova. Tih 5 IRR-ova također su bili ozbiljni. Četiri događaja od tih pet bili su potvrđene reakcije preosjetljivosti tipa I, a 3 su dovela do prekida sudjelovanja u ispitivanju. Još jedan bolesnik je kasnije bio povučen iz ispitivanja nakon pojave drugog umjerenog IRR-a. Ipak, svih se 5 bolesnika oporavilo unutar jednog dana od pojave reakcije uz odgovarajuće liječenje. IRR-ovi su se uglavnom javili unutar prve godine liječenja lijekom Elfabrio, a ozbiljni IRR-ovi nisu opaženi tijekom druge godine i kasnije.

Imunogeničnost

Tijekom kliničkih ispitivanja, u 17 od 111 bolesnika (16 %) liječenih s 1 mg/kg lijeka Elfabrio svaka dva tjedna te u 0 od 30 bolesnika liječenih s 2 mg/kg lijeka Elfabrio svaka četiri tjedna, nastala su protutijela na lijek inducirana liječenjem.

Membranoproliferativni glomerulonefritis

Tijekom kliničkog razvoja lijeka Elfabrio, jedan bolesnik od njih 136 prijavio je teški događaj membranoproliferativnog glomerulonefritisa nakon primanja lijeka dulje od 2 godine. Bolesnik je bio pozitivan na protutijela na lijek na početku infuzija. Događaj je doveo do prolaznog smanjenja vrijednosti eGFR-a i povećane proteinurije, bez dodatnih znakova ili simptoma. Biopsijom je otkriveno da je taj događaj bio posredovan imunokompleksima. Nakon prekida liječenja, vrijednosti eGFR-a su se stabilizirale te je prijavljeno povlačenje glomerulonefritisa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja nije bilo izvještaja o predoziranju lijekom Elfabrio. Maksimalna ispitana doza lijeka Elfabrio bila je 2 mg/kg tjelesne težine svaka dva tjedna, a nakon primjene većih doza nisu primijećeni nikakvi specifični znakovi i simptomi. Najčešće prijavljene nuspojave bile su reakcija povezana s infuzijom i bol u ekstremitetima. Ako se sumnja na predoziranje, potrebno je zatražiti hitnu medicinsku pomoć.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, enzimi, ATK oznaka: A16AB20.

Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar lijeka Elfabrio je pegunigalzidaza alfa. Pegunigalzidaza alfa je pegilirani rekombinantni oblik ljudske α -galaktozidaze-A. Slijed aminokiselina ovog rekombinantnog oblika sličan je onom u prirodnom ljudskom enzimu.

Pegunigalzidaza alfa nadomješta ili zamjenjuje α -galaktozidazu-A, enzim koji katalizira hidrolizu terminalnih α -galaktozilnih ostataka oligosaharida i polisaharida u lizosomima i tako smanjuje nakupljanje globotriaosilceramida (Gb3) i globotriaosilsfingozina (Lyso-Gb3).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost

Djelotvornost i sigurnost pegunigalzidaze alfa bile su ocijenjene u 142 bolesnika (94 muškarca i 48 žena), od kojih je njih 112 primalo 1 mg/kg pegunigalzidaze alfa svaki drugi tjedan.

Supstrat bolesti

Analize biopata bubrega prethodno neliječenih bolesnika koji su bili liječeni pegunigalzidazom alfa u ispitivanju faze 1/2 pokazale su smanjenje količine supstrata globotriaolceramida (Gb3) u peritubularnim kapilarama bubrega, mjereno sistemom BLISS (engl. *Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*), za 68 % u ukupnoj populaciji (uključujući žene i muškarce s klasičnim te neklasičnim oblikom bolesti, izložene različitim ispitivanim dozama; n = 13) nakon 6 mjeseci liječenja. Osim toga, 11 od 13 ispitanika za koje je bio dostupan biopat imalo je znatno smanjenje ($\geq 50\%$) rezultata mjereno sistemom BLISS nakon 6 mjeseci liječenja. Razina Lyso-Gb3 u plazmi smanjila se za 49 % nakon 12 mjeseci liječenja (n = 16) te za 83 % nakon 60 mjeseci liječenja (n = 10). U ispitivanju faze 3 u kojem su bolesnici prešli s agalzidaze beta na pegunigalzidazu alfa, vrijednosti Lyso-Gb3 u plazmi ostale su stabilne nakon 24 mjeseca liječenja (srednja vrijednost + 3,3 nM; n = 48).

Funkcija bubrega

Funkcija bubrega bila je ocijenjena prema procijenjenoj brzini glomerularne filtracije (jednadžba eGFR – CKD-EPI), a nagib krivulje vrijednosti na godišnjoj razini bio je mjera primarnog ishoda za djelotvornost tijekom dva ispitivanja faze 3 u odraslih bolesnika s Fabryevom bolesti koji su prethodno bili liječeni ENT-om: BALANCE (glavno ispitivanje), randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s izravnom usporedbom s agalzidazom beta, nakon prijelaza s agalzidaze beta u 12. mjesecu (primarna analiza) i u 24. mjesecu, te otvoreno ispitivanje s jednom skupinom, nakon prijelaza s agalzidaze alfa. Nakon oba ispitivanja slijedio je dugoročni produžetak ispitivanja.

Prema mjerenju vrijednosti eGFR-a na godišnjoj razini ne može se iz glavnog ispitivanja donijeti završni zaključak o neinferiornosti naspram agalzidaze beta jer sami podaci za usporedbu mjere primarnog ishoda u 12. mjesecu nisu bili dovoljno informativni zbog dizajna i veličine ispitivanja. Ipak, nagibi medijana eGFR-a od početne vrijednosti do 24. mjeseca za pegunigalzidazu i komparator agalzidazu beta izgledali su blizu. U 12. mjesecu, srednja vrijednost nagiba za eGFR iznosila je -2,507 mL/min/1,73 m²/godina za skupinu pegunigalzidaza alfa i -1,748 za skupinu agalzidaza beta (razlika -0,759 [-3,026; 1,507]). U 24. mjesecu, medijani nagiba za eGFR iznosili su -2,514 [-3,788; -1,240] mL/min/1,73 m²/godina za skupinu pegunigalzidaza alfa i -2,155 [-3,805; -0,505] za skupinu agalzidaza beta (razlika -0,359 [-2,444; 1,726]).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Elfabrio u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje Fabryeve bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Tijekom kliničkog razvoja opisani su farmakokinetički profili pegunigalzidaze alfa u plazmi pri dozama od 0,2, 1 i 2 mg/kg primijenjenim svaka dva tjedna u odraslih bolesnika s Fabryevom bolesti. Farmakokinetički podaci za sve tri doze pokazali su da je enzim bio dostupan cijelo vrijeme tijekom razdoblja od 2 tjedna uz poluvijek u plazmi ($t_{1/2}$) u rasponu od 53 - 134 sata u svim doznim skupinama i danima posjeta. Srednja vrijednost AUC_{0-∞} povećala se s povećanjem doze 1. dana i tijekom ispitivanja. Srednje vrijednosti za AUC_{0-24h} normaliziran prema dozi bile su slične za sve doze, što ukazuje na linearnu proporcionalnost prema dozi. Za bolesnike koji su primali 1 i 2 mg/kg lijeka Elfabrio, zabilježeno je povećanje srednjih vrijednosti $t_{1/2}$ i AUC_{0-∞} s dužim trajanjem liječenja te odgovarajuće smanjenje vrijednosti Cl i V_z, što ukazuje na zasićenje klirensa.

Pegunigalzidaza alfa je protein i očekuje se njegova metabolička razgradnja putem peptidne hidrolize. Posljedično tome, ne očekuje se klinički značajan utjecaj oštećene funkcije jetre na farmakokinetiku lijeka Elfabrio. Molekulska masa pegunigalzidaze alfa je ~116 kDa, što je dvaput veće od granične vrijednosti za glomerularnu filtraciju, pa je stoga isključena filtracija i/ili proteolitička razgradnja u bubrezima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja na životinjama radi procjene kancerogenog ili mutagenog potencijala lijeka Elfabrio nisu provedena.

Tijekom 6-mjesečnog ispitivanja kronične toksičnosti na miševima, povećana učestalost i/ili srednja vrijednost težine multifokalne nefropatije i intersticijske limfocitne infiltracije u bubrežima te vakuolizacije i nekroze hepatocita u jetri bile su ograničene na mužjake i ženke u kojih je primijenjena visoka doza od 40 mg/kg/injekciji (3,2 puta veća izloženost od one postignute u ljudi nakon doze od 1 mg/kg, prema AUC). U majmuna je zapažena povećana učestalost hipertrofije Kupfferovih stanica u jetri (7,6 puta veća vrijednost od one za AUC postignute u ljudi nakon doze od 1 mg/kg). Svi su se nalazi povukli tijekom razdoblja oporavka.

Ispitivanja na životinjama dokazala su nisku sistemsku izloženost fetusa (između 0,005 i 0,025 % sistemske izloženosti majke) i mladunčadi koja siše (maksimalno 0,014 % sistemske izloženosti majke) nakon ponavljanog doziranja pegunigalzidaze alfa u majki. Ispitivanja plodnosti i embriofetalne razvojne toksičnosti nisu dokazala smanjenu plodnost, embriotoksičnost niti teratogenost. Međutim, ispitivanja prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti pegunigalzidaze alfa nisu provedena pa nisu poznati rizici za fetus i mladunčad tijekom kasnog graviditeta i laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Trinatrijev citrat dihidrat
Citratna kiselina
Natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Razrijeđena otopina za infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je za razdoblje od 72 sata na temperaturi 2 °C-8 °C i ispod 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili 8 sati ako se čuva na temperaturi nižoj od 25 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 10 mL (prozirno staklo 15R) zatvorena obloženim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom.

Bočica od 2,5 mL (prozirno staklo 6R) zatvorena obloženim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom.

Veličine pakiranja od 1, 5 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Elfabrio je namijenjen samo za intravensku infuziju. Primijeniti aseptičku tehniku.

Bočice su samo za jednokratnu primjenu.

Ako se sumnja na kontaminaciju, bočica se ne smije primijeniti. Mora se izbjegavati protresanje ili miješanje lijeka.

Tijekom pripreme infuzije ne moraju se primjenjivati igle s filtrom.

Broj bočica potrebnih za razrjeđivanje potrebno je odrediti za svakog pojedinačnog bolesnika na temelju njegove tjelesne težine te ih izvaditi iz hladnjaka i pustiti da dosegnu sobnu temperaturu (otprilike 30 minuta).

Razrjeđivanje

- 1) Odredite ukupan broj bočica potreban za infuziju.

Broj potrebnih bočica temelji se na ukupnoj dozi potrebnoj za svakog pojedinačnog bolesnika i zahtijeva izračun za doziranje prema tjelesnoj težini.

Primjer izračuna za ukupnu dozu u bolesnika do 80 kg kojemu je propisana doza od 1 mg/kg je sljedeći:

- tjelesna težina bolesnika (u kg) $\div$ 2 = volumen doze (u mL)
- Primjer: bolesnik od 80 kg $\div$ 2 = 40 mL (volumen koji je potrebno izvući).
- U ovom primjeru potrebne su 4 bočice od 10 mL (ili 16 bočica od 2,5 mL).

- 2) Prije razrjeđivanja pustite da potreban broj bočica dosegne sobnu temperaturu (otprilike 30 minuta).

Pregledajte bočice. Nemojte primjenjivati ako kapica nedostaje ili je oštećena. Nemojte primjenjivati ako uočite čestice ili promjenu boje.

Izbjegavajte protresanje ili miješanje bočica.

- 3) Iz infuzijske vrećice izvucite i bacite volumen 9 mg/mL (0,9 %) otopine natrijevog klorida za infuziju koji ste izračunali u 1. koraku.
- 4) Iz bočica izvucite potreban volumen otopine lijeka Elfabrio i razrijedite ga sa 9 mg/mL (0,9 %) otopinom natrijevog klorida za infuziju do ukupnog volumena na temelju tjelesne težine bolesnika navedenog u tablici 4 u nastavku.

Tablica 4: Minimalni ukupni volumen infuzije za bolesnike prema tjelesnoj težini

Tjelesna težina bolesnika	Minimalni ukupni volumen infuzije
< 70 kg	150 mL
70 – 100 kg	250 mL
> 100 kg	500 mL

Injicirajte otopinu lijeka Elfabrio izravno u infuzijsku vrećicu.

NEMOJTE injicirati u zračni prostor u infuzijskoj vrećici.

Nježno preokrenite infuzijsku vrećicu kako biste promiješali otopinu, izbjegavajte snažno protresanje i miješanje.

Razrijeđenu otopinu potrebno je primijeniti kroz ugrađeni filter od 0,2 μ m koji slabo veže proteine.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1724/001
EU/1/23/1724/002
EU/1/23/1724/003
EU/1/23/1724/004
EU/1/23/1724/005
EU/1/23/1724/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. svibnja 2023

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ
ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije kućne primjene lijeka Elfabrio u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom usuglasiti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve ostale aspekte programa.

Nositelj odobrenja pobrinut će se da u svakoj državi članici u kojoj lijek Elfabrio bude u prometu svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati Elfabrio dobiju sljedeći edukacijski paket koji uključuje:

- brošuru za zdravstvene radnike koja će sadržavati relevantne informacije za zdravstvene radnike kako bi mogli osposobljavati bolesnike i/ili njegovatelje za kućnu primjenu lijeka, uz opis sljedećih ključnih elemenata:
 - ✓ kontrolne liste s kriterijima podobnosti za kućnu infuziju
 - ✓ nužnosti propisivanja lijekova za liječenje reakcija povezanih s infuzijom te osposobljavanja bolesnika/njegovatelja za njihovu primjenu
 - ✓ nužnosti premedikacije ako je potrebna (antihistaminicima i/ili kortikosteroidima) u bolesnika u kojih je bilo potrebno simptomatsko liječenje
 - ✓ osposobljavanja osobe koja će davati infuziju pegunigalzidaze alfa za prepoznavanje reakcija povezanih s infuzijom
 - ✓ osposobljavanja osobe koja će davati infuziju pegunigalzidaze alfa za pripremu i primjenu lijeka te vođenje dnevnika
 - ✓ nužnosti vođenja dnevnika i njegove uloge u komunikaciji s nadležnim liječnikom
 - ✓ važnosti prisutnosti njegovatelja u slučaju potrebe za hitnom medicinskom pomoći
- vodič za bolesnika / njegovatelja / zdravstvenog radnika koji sadrži opis primjene lijeka kod kuće sa sljedećim ključnim elementima:
 - ✓ upute o načinu pripreme i primjene korak po korak, uključujući i pravila aseptičke tehnike
 - ✓ doziranje i brzina infuzije prema odluci nadležnog liječnika
 - ✓ znakovi i simptomi IRR-ova te kako ih liječiti ili zbrinjavati
 - ✓ važnost prisutnosti njegovatelja radi praćenja bolesnika u slučaju potrebe za hitnom medicinskom pomoći
 - ✓ lijekovi koje je nadležni liječnik propisao za IRR-ove ili lijekovi za premedikaciju moraju biti dostupni kod kuće te se odgovarajuće primjenjivati
 - ✓ dnevnik se mora koristiti za bilježenje infuzija i svakog IRR-a te nositi na kontrole kod nadležnog liječnika

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Elfabrio 2 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju
pegunigalzydaze alfa

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 20 mg pegunigalzydaze alfa u 10 mL (2 mg/mL)
Jedna bočica sadrži 5 mg pegunigalzydaze alfa u 2,5 mL (2 mg/mL)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Trinatrijev citrat dihidrat
Citratna kiselina
Natrijev klorid
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju

20 mg/10 mL
5 mg/2,5 mL
1 bočica
5 bočica
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenski nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Elfabrio 2 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju
pegunigalzidaza alfa
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenski

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

20 mg/10 mL
5 mg/2,5 mL

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Elfabrio 2 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju pegunigalzidaza alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Elfabrio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Elfabrio
3. Kako primjenjivati Elfabrio
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Elfabrio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Elfabrio i za što se koristi

Elfabrio sadrži djelatnu tvar pegunigalzidazu alfa i koristi se kao enzimska nadomjesna terapija u odraslih bolesnika s potvrđenom Fabryevom bolesti. Fabryeva bolest je rijetka genska bolest koja može zahvatiti različite dijelove tijela. U bolesnika s Fabryevom bolesti masne se tvari ne uklanjaju iz stanica tijela te se nakupljaju u stijenkama krvnih žila, što može uzrokovati zatajenje organa. Te se masne tvari nakupljaju u stanicama bolesnika jer nema dovoljno enzima koji se zove α -galaktozidaza-A, enzima odgovornog za razgradnju masti. Elfabrio se primjenjuje dugotrajno, kao nadomjestak ili zamjena ovog enzima u odraslih bolesnika koji imaju potvrđenu Fabryevu bolest.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Elfabrio

Nemojte primjenjivati Elfabrio

- ako ste teško alergični na pegunigalzidazu alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Elfabrio.

Ako se liječite lijekom Elfabrio, mogu Vam se javiti nuspojave tijekom ili odmah nakon infuzije kojom se daje lijek (pogledajte dio 4). To je poznato kao **reakcija povezana s infuzijom** i ponekad može biti teška.

- Reakcije povezane s infuzijom uključuju omaglicu, glavobolju, mučninu, nizak krvni tlak, umor i vrućicu. Ako Vam se javi reakcija povezana s infuzijom, **morate odmah obavijestiti liječnika.**
- Ako imate reakciju povezanu s infuzijom, možda ćete primiti dodatne lijekove radi liječenja ili sprječavanja budućih reakcija. Ti lijekovi mogu uključivati lijekove za liječenje alergija (antihistaminici), lijekove za liječenje vrućice (antipiretici) i lijekove za kontroliranje upale (kortikosteroidi).

- Ako je reakcija povezana s infuzijom teška, liječnik će odmah zaustaviti infuziju i započeti s davanjem odgovarajućih lijekova ili će usporiti brzinu infuzije.
- Ako su reakcije povezane s infuzijom teške i/ili je oslabilo djelovanje ovog lijeka, liječnik će provesti krvnu pretragu radi provjere postoje li protutijela koji bi mogla utjecati na ishod Vašeg liječenja.
- Najčešće možete i dalje primati Elfabrio čak i ako Vam se javi reakcija povezana s infuzijom.

U vrlo rijetkim slučajevima se može dogoditi da Vaš imunosni sustav ne može prepoznati Elfabrio što dovodi do imunosne bolesti bubrega (membranoproliferativni glomerulonefritis). Tijekom kliničkih ispitivanja pojavio se samo jedan takav slučaj, a jedini prijavljeni simptomi bili su privremeno smanjenje bubrežne funkcije uz višak proteina u mokraći. Simptomi su se povukli nakon prekida liječenja.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata. Sigurnost i djelotvornost lijeka Elfabrio u djece i adolescenata u dobi od 0 - 17 godina nisu ustanovljene.

Drugi lijekovi i Elfabrio

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete primjenjivati Elfabrio ako ste trudni, jer nema iskustava s primjenom lijeka Elfabrio u trudnica. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato izlučuje li se Elfabrio u majčino mlijeko. Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojit. Tada će Vam liječnik pomoći odlučiti trebate li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Elfabrio, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Elfabrio može uzrokovati omaglicu ili vrtoglavicu. Ako osjećate omaglicu ili vrtoglavicu na dan primanja lijeka Elfabrio, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima dok Vam ne bude bolje.

Elfabrio sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 46 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 10 mL. To odgovara 2 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 11,5 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 2,5 mL. To odgovara 1 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Elfabrio

Ovaj lijek se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju Fabryeve bolesti ili sličnih bolesti i smije ga davati samo zdravstveni radnik.

Preporučena doza je 1 mg/kg tjelesne težine koja se daje jedanput svaka dva tjedna.

Ako ispunjavate određene kriterije, liječnik Vam može savjetovati da se liječite kod kuće. Ako biste se htjeli liječiti kod kuće, obratite se svom liječniku.

Pogledajte informacije za zdravstvene radnike na kraju ovih uputa o lijeku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava javlja se tijekom infuzije ili ubrzo nakon nje (reakcija povezana s infuzijom, pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“).

Tijekom liječenja lijekom Elfabrio, mogu Vam se javiti neke od sljedećih reakcija:

Ozbiljne nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- preosjetljivost i ozbiljna alergijska reakcija (simptomi uključuju prekomjernu i produljenu kontrakciju mišića dišnih puteva, uzrokujući otežano disanje (bronhospazam), oticanje lica, usta i grla, piskanje u plućima, nizak krvni tlak, koprivnjaču, otežano gutanje, osip, nedostatak zraka, navale crvenila, nelagodu u prsnom košu, svrbež, kihanje i začepljen nos)

Ako dođe do ovih nuspojava, odmah zaustavite infuziju i potražite pomoć liječnika. Liječnik će Vam dati lijekove ako bude potrebno.

Ostale nuspojave uključuju

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- reakcije povezane s infuzijom
- slabost
- osjećaj mučnine
- osip
- bol u trbuhu
- omaglicu
- bol
- bol u prsnom košu
- glavobolju
- bol u mišićima i zglobovima
- osjete poput utrnulosti, trnaca ili bockanja (parestezija)
- svrbež (pruritus)
- proljev
- povraćanje
- zimicu
- crvenilo kože (eritem)
- vrtoglavicu (vertigo), uzbuđenje, razdražljivost ili smetenost
- promjene normalnog srčanog ritma
- uznemirenost

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- tresenje (tremor)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- bronhospazam (stezanje mišića bronha zbog kojeg se sužavaju dišni putevi) i otežano disanje
- nadraženo grlo
- povišenu tjelesnu temperaturu
- nesanicu
- sindrom nemirnih nogu
- oštećenje živaca u rukama i nogama što uzrokuje bol ili utrnulost, osjećaj pečenja i trnaca (periferna neuropatija)
- neuropatski bol (neuralgija)
- osjećaj pečenja
- navale vrućine
- bolest kod koje se želučana kiselina vraća u jednjak (gastroezofagealna refluksna bolest)
- upalu želučane sluznice (dispepsija)
- probavne tegobe
- vjetrove (flatulencija)
- smanjeno znojenje (hipohidroza)

- imunosnu bolest bubrega koja uzrokuje višak proteina u mokraći i poremećaj rada bubrega (membranoproliferativni glomerulonefritis)
- kroničnu bolest bubrega
- višak proteina u mokraći (proteinurija)
- oštećenje tkiva zbog curenja ili nehotičnog davanja lijeka, koji se inače daje u venu, u okolno tkivo (ekstravazacija na mjestu infuzije)
- oticanje potkoljenica ili šaka (edem)
- oticanje ruku ili nogu
- bolest nalik gripi
- začepljen nos i kihanje
- bol na mjestu infuzije
- povišene razine jetrenih enzima i mokraćne kiseline u krvi, povećan omjer proteina i kreatinina u mokraći, pojava bijelih krvnih stanica u mokraći prema laboratorijskim pretragama
- povećanje tjelesne težine
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- usporen rad srca (bradikardija)
- zadebljanje stijenke srčanih komora

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Elfabrio

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Nakon razrjeđivanja, razrijeđena otopina mora se odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, razrijeđena otopina ne smije se čuvati duže od 24 sata u hladnjaku (2 °C - 8 °C) ili 8 sati na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C).

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite čestice ili promjenu boje.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Elfabrio sadrži

- Djelatna tvar je pegunigalzidaza alfa. Jedna bočica sadrži 20 mg pegunigalzidaze alfa u 10 mL ili 5 mg pegunigalzidaze alfa u 2,5 mL (2 mg/mL).
- Drugi sastojci su: trinatrijev citrat dihidrat, citratna kiselina i natrijev klorid (pogledajte dio 2 „Elfabrio sadrži natrij“).

Kako Elfabrio izgleda i sadržaj pakiranja

Bistra i bezbojna otopina u prozirnoj staklenoj bočici s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom.

Veličine pakiranja: 1, 5 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Razrjeđivanje (primjenom aseptičke tehnike)

- 1) Odredite ukupan broj bočica potreban za infuziju.

Broj potrebnih bočica temelji se na ukupnoj dozi potrebnoj za svakog pojedinačnog bolesnika i zahtijeva izračun za doziranje prema tjelesnoj težini.

Primjer izračuna za ukupnu dozu u bolesnika do 80 kg kojemu je propisana doza od 1 mg/kg je sljedeći:

- tjelesna težina bolesnika (u kg) ÷ 2 = volumen doze (u mL)
- Primjer: bolesnik od 80 kg ÷ 2 = 40 mL (volumen koji je potrebno izvući).
- U ovom primjeru potrebne su 4 bočice od 10 mL (ili 16 bočica od 2,5 mL).

- 2) Prije razrjeđivanja pustite da potreban broj bočica dosegne sobnu temperaturu (otprilike 30 minuta).

Pregledajte bočice. Nemojte primjenjivati ako kapica nedostaje ili je oštećena. Nemojte primjenjivati ako uočite čestice ili promjenu boje.

Izbjegavajte protresanje ili miješanje bočica.

- 3) Iz infuzijske vrećice izvucite i bacite volumen 9 mg/mL (0,9 %) otopine natrijevog klorida za infuziju koji ste izračunali u 1. koraku.
- 4) Iz bočica izvucite potreban volumen otopine lijeka Elfabrio i razrijedite ga sa 9 mg/mL (0,9 %) otopinom natrijevog klorida za infuziju do ukupnog volumena na temelju tjelesne težine bolesnika navedenog u tablici u nastavku.

Minimalni ukupni volumen infuzije za bolesnike prema tjelesnoj težini

Tjelesna težina bolesnika	Minimalni ukupni volumen infuzije
< 70 kg	150 mL
70 – 100 kg	250 mL
> 100 kg	500 mL

Injicirajte otopinu lijeka Elfabrio izravno u infuzijsku vrećicu.

NEMOJTE injicirati u zračni prostor u infuzijskoj vrećici.

Nježno preokrenite infuzijsku vrećicu kako biste promiješali otopinu, izbjegavajte snažno protresanje i miješanje.

Razrijeđenu otopinu potrebno je primijeniti kroz ugrađeni filter od 0,2 µm koji slabo veže proteine.