

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Elfabrio 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af pegúnigalsídasa alfa (pegunigalsidase alfa) í 10 ml með styrkleikann 2 mg/ml.

Styrkurinn gefur til kynna magn pegúnigalsídasa alfa með tilliti til pegýleringar.

Pegúnigalsídasi alfa er framleiddur í tóbaksfrumum (*Nicotiana tabacum* BY2-frumum) með raðbrigða DNA-tækni.

Virka efnið, pegúnigalsídasi alfa, er samgild samtenging prh-alfa-GAL-A og pólýetýlenglýkóls (PEG).

Ekki skal bera virkni þessa lyfs saman við annað pegýlerað eða ópegýlerað prótein í sama meðferðarflokki. Sjá nánar í kafla 5.1.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 48 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Elfabrio er ætlað til langtíma ensímuppþótarmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með staðfesta greiningu á Fabry-sjúkdómi (skort á alfa-galaktósídasa).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Elfabrio verður að vera undir stjórn læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með Fabry-sjúkdóm.

Viðeigandi læknishjálpar þarf alltaf að vera tiltæk þegar Elfabrio er gefið sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður eða hafa áður fengið svæsin ofnæmisviðbrögð gegn Elfabrio.

Formeðferð með andhistamínnum og/eða barksterum getur verið ráðleg fyrir sjúklinga sem hafa áður fengið ofnæmisviðbrögð gegn Elfabrio eða öðrum ensímuppþótarmeðferðum (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af pegúnigalsíðasa alfa er 1 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn einu sinni á tveggja vikna fresti.

Sjá leiðbeiningar um blöndun í kafla 6.6.

Sjúklingar sem skipta úr meðferð með agalsíðasa alfa eða beta

Fyrstu 3 mánuði (6 innrennsli) meðferðar með Elfabrio skal viðhalda formeðferðaráætlun en draga skal úr henni í skrefum, allt eftir þoli sjúklingsins.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun Elfabrio hjá sjúklingum eldri en 65 ára og ekki er hægt að ráðleggja aðrar skammtaáætlanir fyrir þessa sjúklinga. Meðhöndla má aldraða sjúklinga með sama skammti og aðra fullorðna sjúklinga, sjá kafla 5.1.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Elfabrio hjá börnum og unglingum á aldrinum 0-17 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Aðeins ætlað til innrennslis í bláæð.

Elfabrio má ekki gefa samtímis öðrum lyfjum í sömu innrennslislöngu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Eftir blöndun á að gefa þynntu lausnina með innrennsli í bláæð og síá hana í gegnum 0,2 µm slöngusíu með lítilli próteinbindingu.

Hafa skal eftirlit með sjúklingnum með tilliti til innrennslistengdra viðbragða í tvær klukkustundir eftir að innrennslinu lýkur, sjá kafla 4.4.

Sjá frekari upplýsingar um meðhöndlun Elfabrio fyrir lyfjagjöf í kafla 6.6.

Gjöf á heimili sjúklings

Ef sjúklingur þolir innrennslið vel og hefur enga sögu um vægar eða verulegar innrennslistengdar aukaverkanir, má íhuga innrennsli Elfabrio á heimili sjúklings.

Ákvörðun um að skipta yfir í innrennsli á heimili sjúklings skal tekin að loknu mati og ráðleggingum meðferðarlæknisins. Sjúklingurinn skal vera læknisfræðilega stöðugur. Staðfesta verður aðstæður, búnað og aðferðir, þ.m.t. þjálfun, fyrir innrennsli á heimili sjúklings og það skal vera aðgengilegt heilbrigðisstarfsmanni sem sér um innrennsli á heimili.

Heilbrigðisstarfsmaður skal ávallt vera tiltækur meðan á innrennsli á heimili sjúklings stendur og í tiltekinn tíma eftir innrennsli.

Sjúklingar og/eða umönnunaraðilar þurfa að fá viðeigandi þjálfun hjá meðferðarlækni og/eða hjúkrunarfræðingi áður en innrennslisgjöf er hafin á heimili sjúklings. Nota á sama skammt og innrennslis hraða á heimili sjúklings og gert var á sjúkrastofnuninni og ekki má gera breytingar án eftirlits meðferðarlæknis.

Tafla 1: Ráðlagður skammtur og innrennslitími fyrir gjöf Elfabrio í bláæð

<i>Upphafsinrennslis 1 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti</i>			
Líkamsþyngd (kg)	Heildarrúmmál (ml)	Innrennslitími	Innrennslisþraði*
allt að 70	150 ml	að minnsta kosti 3 klst.	0,83 ml/mín. (50 ml/klst.)
70-100	250 ml	að minnsta kosti 3 klst.	1,39 ml/mín. (83,33 ml/klst.)
> 100	500 ml	að minnsta kosti 3 klst.	2,78 ml/mín. (166,67 ml/klst.)
Viðhaldsinrennslis			
Hægt er að ná kjör lengd á innrennslis eftir þoli sjúklings. Auka skal innrennslisþraðann smám saman frá þeim þraða sem er gefinn í fyrsta innrennslis.			
<i>1 mg/kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti</i>			
Líkamsþyngd (kg)	Heildarrúmmál (ml)	Innrennslitími	Innrennslisþraði*
allt að 70	150 ml	að minnsta kosti 1,5 klst.	1,68 ml/mín. (100 ml/klst.)
70-100	250 ml	að minnsta kosti 1,5 klst.	2,78 ml/mín. (166,67 ml/klst.)
> 100	500 ml	að minnsta kosti 1,5 klst.	5,56 ml/mín. (333,33 ml/klst.)

*breyta má þraða innrennslisins ef upp koma innrennslisviðbrögð (sjá kafla 4.4)

Ef sjúklingar fá innrennslis lengd viðbrögð, þar með talið ofnæmisviðbrögð eða bráðaofnæmisviðbrögð við innrennslis, verður að stöðva innrennslis tafarlaust og grípa til viðeigandi lækni meðferðar (sjá kafla 4.4). Sjúklingar sem fá aukaverkanir meðan á innrennslis á heimili stendur þurfa að stöðva innrennslisferlið tafarlaust og leita til heilbrigðisstarfsmanns. Síðari innrennslis gætu þurft að fara fram við klínískar aðstæður.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Innrennslis lengd viðbrögð

Tilkynnt hefur verið um innrennslis lengd viðbrögð, sem skilgreind eru sem hvers kyns tengdar aukaverkanir sem koma fram eftir að innrennslis er hafið og allt að 2 klukkustundum eftir lok innrennslisins (sjá kafla 4.8). Algengustu einkenni innrennslis lengdra viðbrögða sem komu fyrir voru ofnæmi, kláði, ógleði, sundl, hrollur og vöðvaverkir.

Meðhöndlun innrennslis lengdra viðbrögða verður að byggjast á alvarleika viðbrögðanna og skal fela í sér að draga úr innrennslisþraða og veita meðferð með lyfjum á borð við andhistamín, hitalækkandi lyf og/eða barkstera við vægum eða miðlungssvæsum viðbrögðum. Formeðferð með andhistamínnum og/eða barksterum getur komið í veg fyrir síðkomin viðbrögð í þeim tilvikum þar sem þörf var á einkennamiðaðri meðferð, þrátt fyrir að innrennslis lengd viðbrögð hafi komið fyrir hjá sumum sjúklingum sem fengu formeðferð (sjá kafla 4.2).

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Eins og á við um öll próteinlyf sem gefin eru í bláæð er hættu á ofnæmisviðbrögðum sem geta m.a. komið fyrir sem staðbundinn ofsabjúgur (þar með talið þroti í andliti, munni og hálsi), berkjukrampi, lágþrýstingur, útbreiddur ofsakláði, kyngingartregða, útbrot, mæði, andlitsroði, óþægindi fyrir brjósti, kláði og nefstífla. Ef svæsin ofnæmis- eða bráðafnæmisviðbrögð koma fyrir, skal tafarlaust hættu gjöf Elfabrio og fylgja gildandi lækisfræðilegum stöðlum um bráðameðferð.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fengið hafa svæsin ofnæmisviðbrögð við innrennsli Elfabrio þegar lyfið er gefið á ný og viðeigandi lækisgjálp þarf að vera tiltæk. Ennfremur fyrir sjúklinga sem fengið hafa svæsin ofnæmisviðbrögð með innrennsli ensímuppþótarmeðferðar, þ.m.t. Elfabrio, skal viðeigandi lækisgjálp vera fyrir hendi.

Mótefnamyndun

Myndun mótefna gegn lyfinu (anti-drug antibodies, ADA) af völdum meðferðar kom fram í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Mótefnamyndun gegn Elfabrio getur tengst aukinni hættu á innrennslistengdum viðbrögðum og líklegri er að svæsin innrennslistengd viðbrögð komi fyrir hjá sjúklingum sem myndað hafa mótefni gegn lyfinu. Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá innrennslistengd viðbrögð eða ónæmisviðbrögð við meðferð með Elfabrio.

Að auki skal hafa eftirlit með sjúklingum sem myndað hafa mótefni gegn öðrum ensímuppþótarmeðferðum og hafa fengið ofnæmisviðbrögð við Elfabrio sem og sjúklingum sem eru að skipta yfir í Elfabrio.

Himnu- og fjölgunargauklabólga

Útfellingar mótefnaflétta geta hugsanlega komið fyrir meðan á ensímuppþótarmeðferð stendur, sem gefur til kynna ónæmissvörun við lyfinu. Tilkynnt var um eitt tilvik himnu- og fjölgunargauklabólgu meðan á klínískri þróun Elfabrio stóð vegna ónæmisútfellinga í nýrum (sjá kafla 4.8). Þetta tilvik leiddi til tímabundinnar skerðingar á nýrnastarfsemi sem gekk til baka þegar meðferð með lyfinu var hætt.

Hjálprefni með þekktu verkun

Lyfið inniheldur 48 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 2% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum eða *in vitro* rannsóknir á umbrotum. Byggt á umbrotum pegúnigalsídasa alfa er ólíklegt að lyfið milliverki við sýtókróm P450-miðluð lyf. Elfabrio er prótein og gert er ráð fyrir að það sé umbrotið með vatnsrofi peptíðs.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun pegúnigalsídasa alfa á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Elfabrio á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pegúnigalsídasi alfa/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að Elfabrio skilst út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hættu eigi brjóstgjöf eða hættu/stöðva tímabundið meðferð með Elfabrio.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif pegúnígalsídasa alfa á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir hafa ekki gefið neinar vísbendingar um skerta frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fram hefur komið sundl eða svimi hjá sumum sjúklingum eftir gjöf Elfabrio. Þessir sjúklingar skulu forðast að aka eða nota vélar þar til einkennin eru liðin hjá.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar voru innrennslistengd viðbrögð sem tilkynnt var um hjá 6,3% sjúklinga og ofnæmi og þróttleysi í kjölfarið, sem tilkynnt var um hjá 5,6% sjúklinga, hvort um sig.

Í klínískum rannsóknum fengu 5 sjúklingar (3,5%) alvarleg viðbrögð sem talið var að tengdust Elfabrio. Staðfest var að fjögur þessara viðbragða væru IgE-miðlað ofnæmi (berkjukrampi, ofnæmi) sem kom fyrir við fyrsta innrennsli Elfabrio og gekk til baka daginn eftir.

Tafla yfir aukaverkanir

Gögnin sem lýst er hér fyrir neðan endurspeglar gögn frá 141 sjúklingi með Fabry-sjúkdóm sem fékk Elfabrio í 8 klínískum rannsóknum, samkvæmt skömmtuninni 1 mg/kg á tveggja vikna fresti eða 2 mg/kg á fjögurra vikna fresti, í að minnsta kosti einu innrennsli í allt að 6 ár.

Aukaverkanir eru teknar saman í töflu 2. Upplýsingarnar eru birtar samkvæmt líffæraflokki. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Aukaverkanir sem tilkynnt var um við notkun Elfabrio

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	
	Algengar	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	ofnæmi* ofnæmi af tegund I*	
Geðræn vandamál	æsingur*	svefnleysi
Taugakerfi	náladofi* sundl* höfuðverkur*	fótaóeirð útlægur taugakvilli taugaverkur sviði skjálfti*
Eyru og völundarhús	svimi	
Æðar		andlitsroði lágþrýstingur* háþrýstingur* vessabjúgur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		berkjukrampi* mæði* erting í hálsi* nefstífla* hnerri*

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	
	Algengar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	ógleði* kviðverkur* niðurgangur uppköst*	vélindabakflæði magabólga meltingartruflun vindgangur
Húð og undirhúð	útbrot* hörundsroði* kláði*	vansvitnun
Stoðkerfi og bandvefur	liðverkir stoðkerfisverkir*	
Nýru og þvaggfæri		himnu- og fjölgunargauklabólga langvinnur nýrnasjúkdómur próteinmiga
Æxlunarfæri og brjóst		verkur í geirvörtu
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	þróttleysi* hrollur* brjóstverkur* verkur*	útferð úr æð á innrennslisstað bjúgur flensulík veikindi verkur á innrennslisstað
Rannsóknaniðurstöður		hækkaður líkamshiti* hækkuð lifrænsím hækkað hlutfall próteins/kreatínins í þvagi hvít blóðkorn í þvagi hækkuð þvagsýra í blóði þyngdaraukning
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	innrennslitengd viðbrögð*	
Hjarta	ofanslegilsaukaslög	hægsláttur* ofstækkun vinstri slegils

Eftirfarandi kjörheiti hafa verið sameinuð í töflu 2:

- ofnæmi felur í sér: lyfjaofnæmi
- æsingur felur í sér: taugaóstyrkur
- kviðverkur felur í sér: óþægindi í kvið
- útbrot fela í sér: dröfnuörðuútbrot og kláðaútbrot
- stífleiki í stoðkerfi sem skráður er sem stoðkerfisverkur felur í sér: vöðvaverkir
- þróttleysi felur í sér: vanlíðan og þreyta
- brjóstverkur felur í sér: óþægindi fyrir brjósti og brjóstverkur sem ekki er frá hjarta
- verkur felur í sér: verkur í útlím
- útvefjabjúgur er skráður sem bjúgur

* Kjörheiti sem talin eru vera innrennslitengd viðbrögð eins og lýst er í kaflanum hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Innrennslitengd viðbrögð (aukaverkanir innan við 2 klst. frá innrennslí)

Tilkynnt var um innrennslitengd viðbrögð hjá alls 32 sjúklingum (22%): Tuttugu og sex sjúklingar (23%) fengu meðferð með 1 mg/kg á tveggja vikna fresti og 6 sjúklingar (20%) fengu meðferð með 2 mg/kg á fjögurra vikna fresti. Algengustu einkennin sem tengjast innrennslitengdum viðbrögðum og tilkynnt var um fyrir 1 mg/kg skammtinn voru: ofnæmi, hrollur, sundl, útbrot og kláði. Algengasta einkennið sem tilkynnt var um fyrir 2 mg/kg skammtinn var verkir. Innrennslitengdu viðbrögðin voru yfirleitt væg eða miðlungsalvarleg og gengu til baka með samfelldri meðferð, hins vegar fengu 5 sjúklingar (allt karlar, 1 mg/kg skammtur) 5 veruleg innrennslitengd viðbrögð. Þessi 5 innrennslitengdu viðbrögð voru einnig alvarleg. Fjögur þessara tilvika voru staðfest ofnæmisviðbrögð af tegund I og 3 tilvik leiddu til þess að sjúklingurinn hætti í rannsókninni. Annar sjúklingur hætti síðar í rannsókninni eftir að önnur miðlungsalvarleg innrennslitengd viðbrögð komu fyrir. Allir sjúklingarnir 5 höfðu hins vegar náð sér daginn eftir atvikið með viðeigandi meðferð. Innrennslitengd viðbrögð komu einkum fyrir á fyrsta ári meðferðar með Elfabrio og engin alvarleg innrennslitengd viðbrögð komu fyrir frá og með öðru árinu.

Mótefnamyndun

Sautján af 111 sjúklingum (16%) sem fengu meðferð með 1 mg/kg af Elfabrio á tveggja vikna fresti og 0 af hverjum 30 sjúklingum sem fengu meðferð með 2 mg/kg af Elfabrio á fjögurra vikna fresti í klínískum rannsóknum mynduðu mótefni gegn lyfinu af völdum meðferðarinnar (ADA).

Himnu- og fjölgunargauklabólga

Einn sjúklingur af 136 tilkynnti um svæsin tilvik himnu- og fjölgunargauklabólgu meðan á klínískri þróun Elfabrio stóð, eftir að hafa fengið meðferð í meira en 2 ár. Sjúklingurinn hafði myndað mótefni gegn lyfinu við upphaf innrennslisins. Það leiddi til tímabundinnar minnkunar á áætluðum gaukulsúnarhraða (eGFR) og aukningar próteinmigu, án frekari einkenna. Vefjasýni leiddi í ljós að tilvikid var af völdum myndunar ónæmisflétta. Þegar meðferð var hætt náðu eGFR gildin jafnvægi á ný og greint var frá að gauklabólgan hefði gengið til baka.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið tilkynnt um ofskömmtnun Elfabrio í klínískum rannsóknum. Rannsakaður hámarksskammtur af Elfabrio var 2 mg/kg líkamsþyngdar á tveggja vikna fresti og engin sérstök teikn eða einkenni komu fram eftir stærri skammtana. Algengustu tilkynntu aukaverkanirnar voru innrennslitengd viðbrögð og verkur í útlimum. Ef grunur er um ofskömmtnun verður að leita tafarlaust lækniástoðar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ensím, ATC-flokkur: A16AB20.

Verkunarháttur

Virka innihaldsefnið í Elfabrio er pegúnígalsídasi alfa. Pegúnígalsídasi alfa er pegýlerað raðbrigðaform α -galaktósídasa-A úr mönnum. Amínósýruröð raðbrigðaformsins er svipuð og í náttúrulega ensíminu í mönnum.

Pegúnígalsídasi alfa bætir við eða kemur í stað α -galaktósídasa-A, ensímsins sem hvatar vatnsrof α -galaktósýlhlyta fáskykra og fjölskykra í leysibólu, sem dregur úr magni uppsöfnunar glóbótríaósýlseramíðs (Gb3) og glóbótríaósýlsfingósíns (Lyso-Gb3).

Verkun og öryggi

Verkun

Verkun og öryggi pegúnígalsídasa alfa voru metin hjá 142 sjúklingum (94 karlar og 48 konur), en þar af fengu 112 pegúnígalsídasa alfa 1 mg/kg aðra hverja viku.

Hvarfefni vegna sjúkdóms

Greiningar á lífsýnum úr nýrum hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið meðferð sem voru meðhöndlaðir með pegúnígalsídasa alfa í 1./2. stigs rannsókn sýndu lækkað glóbótríaósýlseramíð (Gb3) hvarfefni úr háráðum kringum nýrnapiplur, mælt með BLISS (Barisoni Lipid Inclusion Scoring System) um 68% hjá heildarþýðinu (þ.m.t. konur, karlar með hefðbundna svipgerð og karlar með óhefðbundna svipgerð sem voru útsettir fyrir mismunandi skömmtnun sem voru prófaðir; n = 13) eftir 6 mánaða meðferð. Auk þess höfðu 11 af 13 einstaklingum með tiltæk lífsýni umtalsverða lækkun ($\geq 50\%$) á BLISS skori eftir 6 mánaða meðferð.

Lyso-Gb3 í plasma lækkaði um 49% eftir 12 mánaða meðferð (n = 16) og um 83% eftir 60 mánaða meðferð (n = 10). Í 3. stigs rannsókn þar sem sjúklingar skiptu úr agalsíðasa beta yfir í pegúnigalsíðasa alfa, héldust plasmagildi Lyso-Gb3 stöðug eftir 24 mánaða meðferð (+ 3,3 nM meðalgildi, n = 48).

Nýrnastarfsemi

Nýrnastarfsemi var metin með áætluðum gaukulsíunarhraða (eGFR – CKD-EPI jafnan) og hallatala mælinga á ársgrundvelli var aðalendapunktur verkunar í tveimur 3. stigs rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með Fabry sjúkdóm sem höfðu áður fengið ensímuppbótarmeðferð: BALANCE (aðalrannsóknin), slembiröðuð, tvíblind rannsókn með beinum samanburði við agalsíðasa beta, eftir að hafa skipt úr agalsíðasa beta eftir 12 mánuði (frumgreining) og 24 mánuði, og opin eins arms rannsókn, eftir að hafa skipt úr agalsíðasa alfa, báðum rannsóknunum var fylgt eftir með langtíma framhaldsrannsókn.

Ekki er hægt að draga neinar endanlegar ályktanir af aðalrannsókninni um að lyfið sé ekki lakara en agalsíðasa beta mælt með eGFR á ársgrundvelli þar sem gögnin úr samanburði aðalendapunkts eftir 12 mánuði veittu ein og sér ekki nægilegar upplýsingar vegna sniðs og stærðar rannsóknarinnar. Samt sem áður virtust miðgildi hallatalna eGFR frá upphafi til 24 mánaða notkunar pegúnigalsíðasa alfa og samanburðarefnisins agalsíðasa beta vera mjög áþekkar. Eftir 12 mánuði voru hallatölur fyrir eGFR -2,507 ml/mín./1,73 m²/ári hjá pegúnigalsíðasa alfa hópnum og -1,748 hjá agalsíðasa beta hópnum (mismunur -0,749 [-3,026; 1,507]). Eftir 24 mánuði voru miðgildi hallatalna fyrir eGFR -2,514 [-3,788; -1,240] ml/mín./1,73 m²/ári hjá pegúnigalsíðasa alfa hópnum og -2,155 [-3,805; -0,505] hjá agalsíðasa beta hópnum (mismunur -0,359 [-2,444; 1,726]).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Elfabrio hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á Fabry-sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf pegúnigalsíðasa alfa í plasma voru ákvörðuð í klínísku þróuninni með gjöf á 0,2; 1 og 2 mg/kg á tveggja vikna fresti hjá fullorðnum sjúklingum með Fabry-sjúkdóm. Lyfjahvarfafræðilegar niðurstöður fyrir öll þrjú skammtastigin sýndu að ensímið var til staðar í öllum 2 vikna skammtahléum með helmingunartíma í plasma ($t_{1/2}$) sem var á bilinu 53-134 klst. fyrir alla skammtahópa og heimsóknardaga. Meðalgildi $AUC_{0-\infty}$ jókst með auknum skammti á degi 1 og út alla rannsóknina. Meðalgildi fyrir skammtaaðlagað AUC_{0-2wk} voru svipuð fyrir allar skammtastærðir, sem gefur til kynna línulegt skammtahlutfall. Hjá sjúklingum sem fengu 1 og 2 mg/kg af Elfabrio kom fram hækkun á meðaltals $t_{1/2}$ og $AUC_{0-\infty}$ með lengdum meðferðartíma og samsvarandi lækkun á Cl og V_z , sem bendir til mettaðrar úthreinsunar.

Pegúnigalsíðasi alfa er prótein og gert er ráð fyrir að það sé umbrotið með vatnsrofi peptíðs. Þar af leiðandi er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf Elfabrio á klínískt marktækan hátt. Mólmassi pegúnigalsíðasa alfa er ~ 116 KDa, sem er tvöfalt þröskuldsgildi fyrir gaukulsíun og útilokar þar með síun og/eða prótínsundrandi niðurbrot í nýrum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar dýrarrannsóknir hafa verið gerðar til að meta krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi áhrif Elfabrio.

Í 6 mánaða rannsókn á langvinnum eiturverkunum á mýs var aukin tíðni og/eða meðalalvarleiki í fjölhreiddra nýrnakvilla og eitilfrumuiferðar í millivef nýrna sem og frymisbólumyndunar í lifrarfrumum og lifrarfrumudreps í lifur bundin við karldýr og kvendýr sem fengu háskammta 40 mg/kg/inndælingu (3,2-falda útsetningu fyrir menn hvað varðar AUC, eftir 1 mg/kg skammt); hjá öpum kom fram aukin tíðni ofstækkunar Kupffer-frumna í lifur (7,6-falt hærra en AUC sem næst hjá mönnum eftir 1 mg/kg skammt); allar niðurstöður gengu til baka á batatímabilinu.

Dýrarrannsóknir sýndu litla altæka útsetningu hjá fósturi (á milli 0,005 og 0,025% af altækri útsetningu hjá móður) og ungum við mjólkurgjöf (að hámarki 0,014% samanborið við altæka útsetningu hjá móður) eftir að mæður fengu endurtekna meðferð með pegúnigalsíðasa alfa. Rannsóknir á frjósemi og eiturverkunum á

Þroska fósturvísa og fóstura sýndu engin merki um skerta frjósemi, eiturverkanir á fósturvísa eða vansköpunarvaldandi áhrif. Hins vegar voru ekki gerðar rannsóknir á eiturverkunum á þroska fyrir og eftir fæðingu með pegúnigalsíðasa alfa og áhættan fyrir fóstur og unga seint á meðgöngu og við mjólkurgjöf er óþekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumsítrat þríasískt tvíhýdrat
Sítrónusýra
Natríumklóríð

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

Þynnt innrennslislyf, lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 72 klst. bæði við 2 °C-8 °C og undir 25 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og eru venjulega ekki lengri en 24 klst. í kæli (2 °C-8 °C) eða 8 klst. ef það er geymt við lægri hita en 25 °C, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C-8 °C).

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

10 ml hettuglas (15R glært gler), lokað með húðuðum gúmmítappa og innsiglað með smelluloki úr áli.

Pakkningastærðir með 1, 5 eða 10 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Elfabrío er eingöngu ætlað til innrennslis í bláæð. Viðhafa skal smitgát. Hettuglösin eru eingöngu einnota.

Ef grunur leikur á mengun má ekki nota hettuglasið. Forðast verður að hrista eða hreyfa lyfið.

Ekki þarf að nota síunálar við blöndun innrennslisins.

Ákvarða skal fjölda hettuglasa sem á að blanda samkvæmt þyngd hvers sjúklings og taka skal hettuglösin úr kæli svo þau nái stofuhita (á u.þ.b. 30 mínútum).

Þynning

- 1) Ákvarðið heildarfjölda hettuglása sem nota þarf fyrir innrennslið.

Fjöldi hettuglása byggist á heildarskammtinum fyrir hvern sjúkling og er skammtur reiknaður samkvæmt líkamspýngd.

Dæmi um útreikning á heildarskammti fyrir 80 kg sjúkling sem ávísað var 1 mg/kg er sem hér segir:

- Þýngd sjúklings (í kg) ÷ 2 = Rúmmál skammts (í ml)
- Dæmi: 80 kg sjúklingur ÷ 2 = 40 ml (rúmmál sem á að draga upp).
- Ef 10 ml nást úr hverju hettuglasi, þarf 4 hettuglös í þessu dæmi.

- 2) Nauðsynlegur fjöldi hettuglása er látinn ná stofuhita fyrir þynningu (u.þ.b. 30 mínútur).

Skoðið hettuglösin. Notið ekki ef lokið vantar eða það er skemmt. Notið ekki ef agnir eru í lausninni eða hún er mislituð.

Forðist að hrista eða hreyfa hettuglösin.

- 3) Fjarlægið og fargið sama rúmmáli af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennislislausn úr innrennislispokanum og reiknað var út í skrefi 1.
- 4) Dragið upp tilskilið magn af Elfabrio lausn úr hettuglösunum og þynnið með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennislislausn að heildarrúmmáli samkvæmt þýngd sjúklings eins og tilgreint er í töflu 4 hér fyrir neðan.

Tafla 4: Lágmarksrúmmál heildarinnrennslis fyrir sjúklinga eftir líkamspýngd

Þýngd sjúklings	Lágmarksrúmmál heildarinnrennslis
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Sprautið Elfabrio lausninni beint í innrennislispokann.

EKKI sprauta í loftrýmið í innrennislispokanum.

Hvolfið innrennislispokanum varlega til að blanda lausnina, forðist að hrista hann kröftuglega.

Þynntu lausnina á að gefa með 0,2 µm slöngusú með lítilli próteinbindingu.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ítalía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1724/001

EU/1/23/1724/002

EU/1/23/1724/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en notkun Elfabrio á heimili sjúklings er hafin í hverju aðildarríki þarf markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við yfirvöld í hverju landi um innihald og uppsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og alla aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem gert er ráð fyrir að ávísi Elfabrio í þeim aðildarríkjum þar sem Elfabrio er markaðssett fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka, sem inniheldur:

- Bækling fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem inniheldur viðeigandi upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmanninn hvað varðar þjálfun sjúklingsins og/eða umönnunaraðilans fyrir gjöf lyfsins á heimili sjúklings, sem lýsir eftirfarandi lykilþáttum:
 - ✓ gátlista með hæfnisskilyrðum fyrir innrennslisgjöf á heimili sjúklings
 - ✓ nauðsyn þess að ávísa lyfjum til að meðhöndla innrennslistengd viðbrögð og að sjúklingur/umönnunaraðili þurfi að geta notað þau
 - ✓ þörf fyrir lyfjaforgjöf ef nauðsyn krefur (með andhistamínum og/eða barksterum) hjá sjúklingum þar sem þörf var á einkennamiðaðri meðferð
 - ✓ þjálfun þess sem mun gefa pegúnígasídasa alfa í að bera kennsl á innrennslistengd viðbrögð
 - ✓ þjálfun þess sem mun gefa pegúnígasídasa alfa í blöndun og gjöf lyfsins og notkun dagbókar
 - ✓ nauðsyn dagbókar og hlutverk hennar í samskiptum við meðferðarlækninn
 - ✓ lýsa mikilvægi þess að umönnunaraðili sé til staðar ef þörf er á bráðalæknishjálpi
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila/heilbrigðisstarfsmann fyrir gjöf á heimili sjúklings sem lýsir eftirfarandi lykilþáttum:
 - ✓ leiðbeiningar í skrefum um tækni við blöndun og gjöf lyfsins, þar á meðal um rétta smitgátartækni
 - ✓ skömmun og innrennslisraða sem meðferðarlæknir ákveður
 - ✓ teikn og einkenni innrennslistengdra viðbragða og hvernig skuli meðhöndla þau
 - ✓ mikilvægi þess að umönnunaraðili sé til staðar til að hafa eftirlit með sjúklingi ef þörf er á bráðalæknishjálpi
 - ✓ lyf sem meðferðarlæknirinn ávísar við innrennslistengdum viðbrögðum eða forlyf skulu vera til staðar á heimili sjúklings og þau skal nota samkvæmt ávísun
 - ✓ dagbókina á að nota til að skrá innrennslid og hvers kyns innrennslistengd viðbrögð og hafa meðferðis við komu til meðferðarlæknisins

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Elfabrio 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
pegunigalsidase alfa

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 20 mg af pegúnigalsídasa alfa í 10 ml (2 mg/ml)

3. HJÁLPAEFNI

Natríumsítrat þríasískt tvíhýdrat
Sítrónusýra
Natríumklóríð
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

innrennslisþykkni, lausn

20 mg/10 ml
1 hettuglas
5 hettuglös
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1724/001
EU/1/23/1724/002
EU/1/23/1724/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Elfabrio 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
pegunigalsidase alfa
i.v. eftir þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til notkunar í bláæð

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Elfabrio 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn pegúnigalsíðasi alfa (pegúnigalsíðase alfa)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Elfabrio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Elfabrio
3. Hvernig gefa á Elfabrio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Elfabrio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Elfabrio og við hverju það er notað

Elfabrio inniheldur virka efnið pegúnigalsíðasa alfa og er notað sem ensímuppþótarmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með staðfestan Fabry-sjúkdóm. Fabry-sjúkdómur er sjaldgæfur erfðasjúkdómur sem getur haft áhrif á marga hluta líkamans. Hjá sjúklingum með Fabry-sjúkdóm er fituefni ekki fjarlægt úr frumum líkamans og safnast það upp í æðaveggjum sem getur valdið líffærabilun. Þessi fita safnast upp í frumum þessara sjúklinga vegna þess að þeir hafa ekki nóg af ensími sem kallast α -galaktósíðasi-A, ensímið sem ber ábyrgð á að brjóta hana niður. Elfabrio er notað til lengri tíma sem viðbót eða til að koma í staðinn fyrir ensímið hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa staðfestan Fabry-sjúkdóm.

2. Áður en byrjað er að gefa Elfabrio

Ekki má nota Elfabrio

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pegúnigalsíðasa alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Elfabrio er notað.

Ef þú færð meðferð með Elfabrio gætir þú fundið fyrir aukaverkun á meðan eða strax eftir að þú hefur fengið dreypið (innrennslid) sem notað er til að gefa lyfið (sjá kafla 4). Þetta kallast **innrennslitengd viðbrögð** og þau geta stundum verið alvarleg.

- Innrennslitengd viðbrögð geta meðal annars verið sundl, höfuðverkur, ógleði, lágur blóðþrýstingur, þreyta og hiti. Ef þú finnur fyrir innrennslitengdum viðbrögðum **skaltu tafarlaust láta lækninn vita.**
- Ef þú færð innrennslitengd viðbrögð, gætir þú þurft að fá viðbótarlyf til að meðhöndla eða koma í veg fyrir slík viðbrögð í framtíðinni. Þessi lyf geta meðal annars verið lyf sem notuð eru til að meðhöndla ofnæmi (andhistamín), lyf sem notuð eru til að meðhöndla hita (hitalækkandi lyf) og lyf til að meðhöndla bólgu (barksterar).

- Ef innrennslistengdu viðbrögðin eru alvarleg, mun lækurinn tafarlaust stöðva innrennslið og veita þér viðeigandi lækis meðferð eða hægja á meðferðarhraðanum.
- Ef innrennslistengdu viðbrögðin eru alvarleg og/eða ef verkun lyfsins fer minnkandi, mun lækurinn óska eftir blóðrannsókn til að athuga hvort mót efni séu til staðar sem gætu haft áhrif á árangur meðferðarinnar.
- Yfirleitt má halda gjöf Elfabrio áfram, jafnvel þótt þú fái innrennslistengd viðbrögð.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum er hugsanlegt að ónæmiskerfið þekki ekki Elfabrio, sem getur valdið ónæmistengdum nýrnasjúkdómi (himnu- og fjölgunargauklabólgu). Í klínískum rannsóknum kom aðeins eitt tilvik fyrir, og einu einkennin sem tilkynnt var um var tímabundin skerðing á nýrnastarfsemi með ofgnótt próteina í þvagi. Einkennin gengu til baka þegar meðferð var hætt.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglíngum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Elfabrio hjá börnum og unglíngum á aldrinum 0-17 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Elfabrio

Látið lækurinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú mátt ekki nota Elfabrio ef þú ert þunguð vegna þess að engin reynsla er af notkun Elfabrio á meðgöngu. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er gefið.

Ekki er þekkt hvort Elfabrio skilst út í brjóstamjólk. Láttu lækurinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð. Lækurinn mun hjálpa þér við að veða og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning Elfabrio fyrir þig og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta notkun Elfabrio.

Akstur og notkun véla

Elfabrio getur valdið sundli og svima. Ef þú finnur fyrir sundli eða svima daginn sem þú færð Elfabrio, skaltu ekki aka eða nota vélar þar til þér líður betur.

Elfabrio inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 48 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 2% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig Elfabrio er gefið

Lyfið má eingöngu nota undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð við Fabry-sjúkdómi eða öðrum sambærilegum sjúkdómum og skal eingöngu vera gefið af heilbrigðisstarfsmanni.

Ráðlagður skammtur er 1 mg/kg líkamsþyngdar gefinn einu sinni á tveggja vikna fresti.

Lækurinn gæti boðið þér að fá meðferðina heima ef þú uppfyllir ákveðin skilyrði. Hafðu samband við lækurinn ef þú vilt fá meðferðina heima.

Sjá upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn aftast í þessum fylgiseðli.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Flestar aukaverkanir koma fyrir meðan á innrennslinu stendur eða skömmu eftir að því lýkur („innrennslistengd viðbrögð“, sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Meðan á meðferð með Elfabrio stendur gætir þú fundið fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

Alvarlegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ofnæmi og alvarleg ofnæmisviðbrögð (einkenni eru m.a. mikill og langvarandi samdráttur í vöðvum í öndunarvegi sem veldur öndunarerfiðleikum (berkjukrampi), þroti í andliti, munn og hálsi, öngljóð, lágur blóðþrýstingur, ofsakláði, kyngingarerfiðleikar, útbrot, mæði, andlitsroði, óþægindi fyrir brjósti, kláði, hnerri og nefstífla).

Ef þessar aukaverkanir koma fyrir, skaltu tafarlaust leita læknishjálpar og stöðva innrennslið. Læknirinn mun veita þér lækni meðferð ef þörf krefur.

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- innrennslistengd viðbrögð
- slappleiki
- ógleði
- útbrot
- kviðverkur
- sundl
- verkir
- brjóstverkur
- höfuðverkur
- vöðva- og liðverkir
- tilfinningar eins og dofi, stingir eða náladofi
- kláði
- niðurgangur
- uppköst
- hrollur
- roði í húð (hörundsroði)
- snúningstilfinning (svimi), æsing, skapstygð eða ringlun
- breyting á eðlilegum hjartslætti
- órósemi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- skjálfti
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- berkjukrampi (samdráttur í berkjuvöðvum sem veldur teppu í öndunarvegi) og erfiðleikum við öndun erting í hálsi
- hækkaður líkamshiti
- erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- fótaóeirð
- taugaskemmdir í handleggjum og fótleggjum sem valda verkjum eða dofa, sviða og náladofa (úttaugakvilli)
- taugaverkur
- sviði
- andlitsroði
- sjúkdómur þar sem magasýra berst upp í vélinda (vélindabakflæði)
- bólga í slímhúð magans (meltingarturflun)
- meltingartregða
- uppþemba (vindgangur)
- minnkuð svitamyndun (vansvitnun)

- ónæmistengdur nýrnasjúkdómur sem veldur ofgnótt próteins í þvagi og nýrnabilun (himnu- og fjölgunargauklabólga)
- langvinnur nýrnasjúkdómur
- ofgnótt próteins í þvagi (próteinmiga)
- vefjaskemmdir vegna þess að lyfið, sem venjulega er gefið með innrennsli í bláæð, lekur eða er gefið með innrennsli fyrir slysi inn í nærliggjandi vef (útferð úr æð á innrennsliastað)
- þroti í neðri hluta fótleggja eða á höndum (bjúgur)
- þroti í handleggjum eða fótleggjum
- flensulík veikindi
- nefstífla og hnerri
- verkur á innrennsliastað
- hækkuð lifrarendím og þvagsýra í blóði, hækkað hlutfall próteins/kreatínins í þvagi, hvít blóðkorn í þvagi samkvæmt mælingum á rannsóknarstofu
- þyngdaraukning
- lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- hægur hjartsláttur (hægsláttur)
- þykkun á veggnum í slegli hjartans

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Elfabrio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C-8 °C).

Eftir þynningu á að gefa þynntu lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax skal ekki geyma þynntu lausnina lengur en í 24 klst. í kæli (2 °C-8 °C) eða ekki lengur en í 8 klst. við stofuhita (minna en 25 °C).

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við agnir eða mislitun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Elfabrio inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pegúnígalsíðasi alfa. Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af pegúnígalsíðasa alfa í 10 ml (2 mg/ml)
- Önnur innihaldsefni eru: þríasískt tvíhýdrat natríumsítrat, sítrónusýra og natríumklóríð (sjá kafla 2 „Elfabrio inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Elfabrio og pakkningastærðir

Tær og litlaus lausn í glæru hettuglasi úr gleri með gúmmítappa og innsiglað með smelluloki úr áli.

Pakkningastærðir: 1, 5 eða 10 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

România

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Þynning (viðhafið smitgát)

- 1) Ákvarðið heildarfjölda hettuglasa sem nota þarf fyrir innrennslið.

Fjöldi hettuglasa byggist á heildarskammtinum fyrir hvern sjúkling og er skammtur reiknaður samkvæmt líkamsþyngd.

Dæmi um útreikning á heildarskammti fyrir 80 kg sjúkling sem ávísað er 1 mg/kg er sem hér segir:

- Þyngd sjúklings (í kg) ÷ 2 = Rúmmál skammts (í ml)
- Dæmi: 80 kg sjúklingur ÷ 2 = 40 ml (rúmmál sem á að draga upp).
- Ef 10 ml nást úr hverju hettuglasi, þarf 4 hettuglös í þessu dæmi.

- 2) Nauðsynlegur fjöldi hettuglasa er látinn ná stofuhita fyrir þynningu (u.þ.b. 30 mínútur).

Skodið hettuglösin. Notið ekki ef lokið vantar eða það er skemmt. Notið ekki ef agnir eru í lausninni eða hún er mislituð.

Forðist að hrista eða hreyfa hettuglösin.

- 3) Fjarlægið og fargið sama rúmmáli af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennislislausn úr innrennislispokanum og reiknað var út í skrefi 1.

- 4) Dragið upp tilskilið magn af Elfabrio lausn úr hettuglösunum og þynnið með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennislislausn að heildarrúmmáli samkvæmt þyngd sjúklings eins og tilgreint er í töflunni hér fyrir neðan.

Lágmarksrúmmál heildarinnrennslis fyrir sjúklinga eftir líkamsþyngd

Þyngd sjúklings	Lágmarksrúmmál heildarinnrennslis
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Sprautið Elfabrio lausninni beint í innrennislispokann.

EKKI sprauta í loftrýmið í innrennislispokanum.

Hvolfið innrennislispokanum varlega til að blanda lausnina, forðist að hrista hann kröftuglega.

Þynntu lausnina á að gefa með 0,2 µm slöngusíu með lítilli próteinbindingu.