

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Elfabrio 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone 10 ml tūryje yra 20 mg pegunigalsidazės alfa (*pegunigalsidasum alfa*) arba 2,5 ml tūryje yra 5 mg pegunigalsidazės alfa (*pegunigalsidasum alfa*), kurios koncentracija yra 2 mg/ml.

Stiprumas rodo pegunigalsidazės alfa kiekį, atsižvelgiant į pegiliaciją.

Pegunigalsidazė alfa gaminama tabako ląstelėse (*Nicotiana tabacum* BY2 ląstelėse) taikant rekombinantinės DNR technologiją.

Veiklioji medžiaga pegunigalsidazė alfa yra kovalentinis prh-alfa-GAL-A konjugatas su polietilenglikoliu (PEG).

Šio vaistinio preparato stiprumo negalima lyginti su kitų tos pačios terapinės klasės pegiliuotų arba nepegiliuotų baltymų stiprumu. Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 10 ml flakone yra 46 mg natrio.
Kiekviename 2,5 ml flakone yra 11,5 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui

Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Elfabrio skirtas ilgalaikiai pakaitinei fermentų terapijai suaugusiems pacientams, kuriems patvirtinta Fabri (*Fabry*) ligos (alfa galaktozidazės trūkumo) diagnozė.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Elfabrio turi vykdyti gydytojas, turintis patirties gydant Fabri liga sergančius pacientus.

Skiriant Elfabrio anksčiau negydytiems pacientams arba anksčiau sunkių padidėjusio jautrumo Elfabrio reakcijų patyrusiems pacientams, reikia pasiruošti atitinkamas medicinos pagalbos priemones.

Pacientams, kurie anksčiau patyrė padidėjusio jautrumo Elfabrio ar kitoms pakaitinėms fermentų terapijoms (FPT), reakcijų, gali būti rekomenduojama skirti premedikaciją antihistamininiais vaistiniais preparatais ir (arba) kortikosteroidais (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama pegunigalsidazės alfa dozė yra 1 mg/kg kūno svorio; ji skiriama vieną kartą per dvi savaites.

Ruošimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Pacientai, kuriems keičiamas ankstesnis gydymas agalsidaze alfa arba beta

Pirmuosius 3 gydymo Elfabrio mėnesius (6 infuzijas) reikia taikyti premedikacijos režimą, palaipsniui mažinant premedikaciją, remiantis pacientų gydymo toleravimu.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Senyviems ≥ 65 metų pacientams

Elfabrio saugumas ir veiksmingumas vyresniems kaip 65 metų pacientams neįvertintas ir alternatyvaus dozavimo režimų šiems pacientams rekomenduoti negalima. Senyvus pacientus galima gydyti ta pačia doze kaip ir kitus suaugusius pacientus, žr. 5.1 skyrių.

Vaikų populiacija

Elfabrio saugumas ir veiksmingumas 0-17 metų vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tik leisti į veną infuzijos būdu.

Elfabrio infuzijos negalima atlikti per tą pačią intraveninę liniją, kuri naudojama kitiems vaistiniams preparatams.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Paruoštą praskiestą vaistinį preparatą reikia suleisti infuzijos į veną būdu, filtruojant per linijoje integruotą mažai baltymus rišantį 0,2 μ m filtrą.

Dvi valandas po infuzijos reikia stebėti pacientą, ar nepasireiškia su infuzija susijusių reakcijų (SISR); žr. 4.4 skyrių.

Daugiau informacijos, kaip ruošti Elfabrio prieš vartojant pateikiama 6.6 skyriuje.

Skylimas namuose

Elfabrio leidimą namie galima apsvarstyti, jeigu pacientas gerai toleruoja infuzijas ir keletą mėnesių nepatyrė vidutinio sunkumo arba sunkių SISR.

Sprendimą leisti atlikti infuzijas namuose reikia priimti remiantis gydančio gydytojo vertinimu ir rekomendacijomis. Paciento būklė turi būti mediciniškai stabili. Reikia sudaryti infuzijų atlikimo namie galimybes, parengti išteklius ir procedūras, įskaitant mokymus, bei pateikti juos sveikatos priežiūros specialistams, atsakantiems už infuzijas namie.

Sveikatos priežiūros specialistas turi būti pasiekiamas visą infuzijos namie atlikimo laiką ir numatytą laiką po jos.

Prieš pradėdant atlikti infuzijas namuose, gydantis gydytojas ir (arba) slaugytojas turi tinkamai išmokyti pacientą ir (arba) prižiūrintį asmenį. Vartojant namuose, dozė ir infuzijos greitis turi būti

tokie patys, kaip ir vartojant lignoninę; šiuos parametrus keisti galima tik prižiūrint gydančiam gydytojui.

Infuzijos greitis ir infuzijos trukmė

1 lentelė. Rekomenduojama dozė ir infuzijos laikas skiriant į veną Elfabrio

<i>Pradinė 1 mg/kg kūno svorio infuzija kas 2 savaites</i>			
Kūno svoris (kg)	Bendrasis tūris (ml)	Infuzijos trukmė	Infuzijos greitis*
iki 70	150 ml	ne trumpesnė kaip 3 val.	0,83 ml/min. (50 ml/val.)
70-100	250 ml	ne trumpesnė kaip 3 val.	1,39 ml/min. (83,33 ml/val.)
> 100	500 ml	ne trumpesnė kaip 3 val.	2,78 ml/min. (166,67 ml/val.)
<i>Palaikomoji infuzija</i>			
Tikslinę infuzijos trukmę galima nustatyti, atsižvelgiant į paciento toleravimą. Infuzijos greitį reikia didinti palaipsniui, pradedant nuo greičio, nurodyto pirmajai infuzijai.			
<i>1 mg/kg kūno svorio kas 2 savaites</i>			
Kūno svoris (kg)	Bendrasis tūris (ml)	Infuzijos trukmė	Infuzijos greitis*
iki 70	150 ml	ne trumpesnė kaip 1,5 val.	1,68 ml/min. (100 ml/val.)
70-100	250 ml	ne trumpesnė kaip 1,5 val.	2,78 ml/min. (166,67 ml/val.)
> 100	500 ml	ne trumpesnė kaip 1,5 val.	5,56 ml/min. (333,33 ml/val.)

*pasireiškus reakcijai į infuziją, infuzijos greitį galima koreguoti (žr. 4.4 skyrių)

Jeigu infuzijos metu pacientai patiria su infuzija susijusių reakcijų, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas arba anafilaksines reakcijas, infuziją reikia nedelsiant sustabdyti ir pradėti tinkamą medicininį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Visiems pacientams, patyrusiems nepageidaujamų reiškinių atliekant infuziją namie, reikia nedelsiant nutraukti infuzijos procedūrą ir kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą. Tolesnes infuzijas gali reikėti atlikti gydymo įstaigoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su infuzija susijusios reakcijos

Gauta pranešimų apie su infuzija susijusias reakcijas (SISR), kurios apibrėžiamos kaip bet kokie susiję nepageidaujami reiškiniai, pasireiškiantys nuo infuzijos pradžios iki maždaug 2 valandų po infuzijos pabaigos (žr. 4.8 skyrių). Dažniausiai nustatyti SISR simptomai buvo padidėjęs jautrumas, niežėjimas, pykinimas, svaigulys, šaltkrėtis ir raumenų skausmas.

Priemonės SISR valdyti turi būti parenkamos pagal reakcijos stiprumą; jeigu reakcijos yra lengvos arba vidutinio stiprumo, tai gali būti infuzijos greičio sumažinimas ir gydymas vaistinėmis preparatais, pvz., antihistaminiais, antipiretikais ir (arba) kortikosteroidais. Tais atvejais, kai reikėjo simptominio gydymo, tolesnių reakcijų galima išvengti taikant premedikaciją antihistaminiais vaistinėmis preparatais ir (arba) kortikosteroidais, nors kai kuriems pacientams SISR pasireiškė ir po premedikacijos (žr. 4.2 skyrių).

Padidėjęs jautrumas

Klinikinių tyrimų metu pacientams nustatyta padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Kaip ir vartojant bet kurį į veną leidžiamą baltymų preparatą, gali pasireikšti alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijų, kurios gali būti lokalizuota angioneurozinė edema (įskaitant veido, burnos ir gerklės patinimą), bronchų spazmą, hipotenziją, generalizuotą dilgėlinę, disfagiją, išbėrimą, dusulį, išsraudimą, diskomfortą krūtinės srityje, niežėjimą ir nosies užsikimšimą. Pasireiškus sunkių alerginių arba anafilaksinio pobūdžio reakcijų, rekomenduojama nedelsiant nutraukti Elfabrio skyrimą ir taikyti kritinių būklių gydymą pagal galiojančius medicinos standartus.

Su pacientais, Elfabrio infuzijos metu patyrusiais sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, reikia elgtis atsargiai ir būtina pasiruošti tinkamas medicininės pagalbos priemones, jeigu jiems vėl skiriama vaistinio preparato. Be to, FPT infuzijas, įskaitant Elfabrio, atliekant pacientams, kurie patyrė sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, reikia būti pasiruošus suteikti tinkamą medicininį gydymą.

Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu nustatytas gydymo sukeltas antikūnų prieš vaistą (APV) vystymasis (žr. 4.8 skyrių).

APV Elfabrio buvimas gali būti susijęs su didesne su infuzija susijusių reakcijų rizika, sunkių SISR taip pat dažniau pasitaiko APV teigiamiems pacientams. Pacientus, kuriems vartojant Elfabrio išsivysto infuzijos sukeltų arba imuninių reakcijų, reikia stebėti.

Be to, reikia stebėti pacientus, kuriems nustatyta APV taikant kitas pakaitines fermentų terapijas, kurie patyrė padidėjusio jautrumo reakcijų į Elfabrio, ir pacientams, kurie keičia gydymą į Elfabrio.

Membraninis proliferacinis glomerulonefritas

Taikant FPT, kaip imunologinis atsakas į vaistinį preparatą gali atsirasti imuninių kompleksų nuosėdų. Elfabrio klinikinių tyrimų metu nustatytas vienas membraninio proliferacinio glomerulonefrito atvejis dėl imuninių kompleksų nuosėdų inkstuose (žr. 4.8 skyrių). Dėl šio reiškinio laikinai susilpnėjo inkstų funkcija, kuri vėl pagerėjo nutraukus vaistinio preparato vartojimą.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato 10 ml flakone yra 46 mg natrio, tai atitinka 2 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Šio vaistinio preparato 2,5 ml flakone yra 11,5 mg natrio, tai atitinka 1 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos ir *in vitro* metabolizmo tyrimų neatlikta. Atsižvelgiant į pegunigalsidazės alfa metabolizmą, mažai tikėtina, kad ji sukeltų citochromo P450 medijuojamą vaistinių preparatų sąveiką. Elfabrio yra baltymas ir manoma, kad jis bus metaboliškai skaidomas peptidų hidrolizės būdu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie pegunigalsidazės alfa vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Atsargumo sumetimais nėštumo metu Elfabrio geriau nevartoti, išskyrus aiškiai būtinus atvejus.

Žindymas

Nežinoma, ar pegunigalsidazė alfa/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad Elfabrio išsiskiria į pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Elfabrio.

Vaisingumas

Tyrimų, skirtų galimam pegunigalsidazės alfa poveikiui žmogaus vaisingumui įvertinti, neatlikta. Su gyvūnais atlikti tyrimai neigiamo poveikio vaisingumui nerodo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kai kuriems pacientams po Elfabrio skyrimo stebėtas svaigulys arba galvos sukimasis (*vertigo*). Šiems pacientams negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų, kol nepraeis simptomai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo su infuzija susijusios reakcijos, nustatytos 6,3 % pacientų, ir padidėjęs jautrumas bei astenija, nustatytos po 5,6 % pacientų.

Klinikinių tyrimų metu 5 pacientai (3,5 %) patyrė pavojingą reakciją, kuri, manoma, buvo susijusi su Elfabrio. Keturios iš šių reakcijų patvirtintos kaip IgE medijuojamas padidėjęs jautrumas (bronchų spazmas, padidėjęs jautrumas); jos pasireiškė per pirmąją Elfabrio infuziją ir praėjo per parą po pasireiškimo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikti duomenys gauti su 141 Fabri liga sergančiu pacientu, vartojusiu Elfabrio 8 klinikinių tyrimų metu. Vaistinis preparatas vartotas 1 mg/kg kas dvi savaites arba 2 mg/kg kas keturias savaites dozavimo režimu atliekant bent 1 infuziją iki 6 metų.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos 2 lentelėje. Informacija pateikta pagal organų sistemų klasę. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos gydymo Elfabrio metu

Organų sistemų klasė	Dažnis	
	Dažnas	Nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	padidėjęs jautrumas* I tipo padidėjęs jautrumas*	
Psichikos sutrikimai	ažitacija*	nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	parestezija* svaigulys* galvos skausmas*	neramių kojų sindromas periferinė neuropatija neuralgija deginimo pojūtis tremoras*
Ausų ir labirintų sutrikimai	galvos svaigimas (<i>vertigo</i>)	

Organų sistemų klasė	Dažnis	
	Dažnas	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai		išraudimas hipotenzija* hipertenzija* limfedema
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		bronchų spazmas* dispėja* gerklės dirginimas* nosies užsikimšimas* čiaudėjimas*
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas* pilvo skausmas* viduriavimas vėmimas*	gastroezofaginio reflukso liga gastritas dispepsija meteorizmas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	išbėrimas* eritema* niežėjimas*	hipohidrozę
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	artralgija skeleto ir raumenų skausmas*	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		membraninis proliferacinis glomerulonefritas lėtinė inkstų liga proteinurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		spenelių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	astenija* šaltkrėtis* krūtinės srities skausmas* skausmas*	ekstravazacija infuzijos vietoje edema į gripą panašus susirgimas skausmas infuzijos vietoje
Tyrimai		pakilusi kūno temperatūra* padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas padidėjęs baltymų / kreatinino santykis šlapime teigiamas baltųjų kraujo kūnelių šlapime rezultatas padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje padidėjęs kūno svoris
Sužalojimai, apsinaudijimai ir procedūrų komplikacijos	su infuzija susijusi reakcija*	
Širdies sutrikimai	supraventrikulinės ekstrasistolės	bradikardija* kairiojo skilvelio hipertrofija
2 lentelėje sugrupuoti šie pirmaeiliai terminai: • padidėjęs jautrumas apima: padidėjusį jautrumą vaistui • ažitacija apima: nervingumą • pilvo skausmas apima: diskomfortą pilvo srityje • išbėrimas apima: makulopapulinį išbėrimą ir niežtintį išbėrimą • skeletų ir raumenų sąstingis, registruotas kaip skeleto ir raumenų skausmas, apima: mialgiją • astenija apima: negalavimą ir nuovargį • krūtinės srities skausmas apima: diskomfortą krūtinės srityje ir neširdinį krūtinės srities skausmą • skausmas apima: galūnių skausmą • periferinė edema, registruota kaip edema		

* Pirmaeiliai terminai, laikomi SISR, aprašyti tolesniame skyriuje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos (nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios per 2 valandas nuo infuzijos)

SISR nustatytos iš viso 32 pacientams (22 %): 26 pacientai (23 %) vartojo 1 mg/kg kas dvi savaites, o 6 pacientai (20 %) – 2 mg/kg kas keturias savaites. Dažniausiai 1 mg/kg dozavimo grupėje nustatyti SISR simptomai buvo: padidėjęs jautrumas, šaltkrėtis, svaigulys, išbėrimas ir niežėjimas. Vartojant 2 mg/kg dozę dažniausiai praneštas simptomas buvo skausmas. SISR dažniausiai buvo lengvos arba vidutinio stiprumo ir tęsiant gydymą išnyko, tačiau 5 pacientai (visi vyrai, vartoję 1 mg/kg dozę) patyrė 5 sunkias SISR. Šios 5 SISR taip pat buvo pavojingos. Keturi iš šių atvejų patvirtinti kaip I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos, o 3 atvejais reikėjo nutraukti dalyvavimą tyrime. Dar vienas pacientas iš tyrimo pasitraukė vėliau, pasireiškus kitai vidutinio stiprumo SISR. Tačiau visų 5 pacientų būklė, taikant atitinkamą gydymą, normalizavosi per vieną parą. SISR paprastai pasireiškėdavo pirmaisiais gydymo Elfabrio metais, o antraisiais ir vėlesniais metais pavojingų SISR nenustatyta.

Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu 17 iš 111 pacientų (16 %), vartojusių 1 mg/kg Elfabrio kas dvi savaites, ir 0 iš 30 pacientų, vartojusių 2 mg/kg Elfabrio kas keturias savaites, atsirado gydymo sukeltų antikūnų prieš vaistą (APV).

Membraninis proliferacinis glomerulonefritas

Elfabrio klinikinio kūrimo metu vienam iš 136 pacientų po ilgesnio kaip 2 metų gydymo nustatytas sunkus membraninis proliferacinis glomerulonefritas. Pacientui teigiamas APV rezultatas nustatytas prieš pradedant infuzijas. Dėl šio reiškinių laikinai sumažėjo aGFG ir padidėjo proteinurija, be papildomų požymių ir simptomų. Biopsija parodė, kad šį reiškinį sukėlė imuniniai kompleksai. Nutraukus gydymą, aGFG vertės stabilizavosi ir nustatytas glomerulonefrito sumažėjimas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu pranešimų apie Elfabrio perdozavimą negauta. Maksimali tirta Elfabrio dozė buvo 2 mg/kg kūno svorio kas dvi savaites ir skyrus didesnes dozes specifinių požymių bei simptomų nenustatyta. Dažniausiai registruotos nepageidaujamos reakcijos buvo su infuzija susijusi reakcija ir galūnių skausmas. Įtarus perdozavimą, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo trakto ir medžiagų apykaitos vaistiniai preparatai, fermentai, ATC kodas – A16AB20.

Veikimo mechanizmas

Elfabrio veiklioji medžiaga yra pegunigalsidazė alfa. Pegunigalsidazė alfa – tai pegiliuota rekombinantinė žmogaus α galaktozidazės A forma. Rekombinantinės formos aminorūgščių seka panaši į natūralų žmogaus organizmo fermentą.

Pegunigalsidazė alfa papildo arba pakeičia α galaktozidazę A – fermentą, katalizuojantį lizosomos oligosacharidų ir polisacharidų galinių α galaktozilo fragmentų hidrolizę, todėl sumažėja besikaupiančių globotriaozilkeramido (Gb3) ir globotriaozilsfingozino (liso-Gb3) kiekis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Veiksmingumas

Pegunigalsidazės alfa veiksmingumas ir saugumas vertinti su 142 pacientais (94 vyrais ir 48 moterimis); 112 iš jų vartojo 1 mg/kg pegunigalsidazės alfa kas antrą savaitę.

Ligos substratas

Inkstų biopsijos rezultatų analizės, atliktos su anksčiau negydytų pacientų, vartojusių pegunigalsidazę alfa 1/2 fazių tyrimo metu, parodė, kad iš inkstų peritubulinių kapiliarų gaunamo globotriaozilkeramido (Gb3) substrato, matuojamo taikant Barisoni skaičiavimo sistemą įtraukiant lipidus (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*, BLISS), bendrojoje populiacijoje (apimančioje moteris, klasikinius vyrus ir neklasikinius vyrus, jiems skiriant įvairias bandytas dozes; n = 13) po 6 mėnesių gydymo sumažėjo 68 %. Be to, 11 iš 13 tiriamųjų, turėjusių biopsijos rezultatus, po 6 gydymo mėnesių nustatytas reikšmingas BLISS įverčio sumažėjimas (≥ 50 %). Lizo-Gb3 plazmoje po 12 gydymo mėnesių sumažėjo 49 % (n = 16), o po 60 gydymo mėnesių – 83 % (n = 10). 3 fazės tyrime, kurio metu pacientams gydymas agalsidaze beta pakeistas gydymu pegunigalsidaze alfa, lizo-Gb3 plazmoje vertės po 24 gydymo mėnesių išliko stabilios (vidutinė vertė: +3,3 nM; n = 48).

Inkstų funkcija

Inkstų funkcija buvo vertinama pagal apskaičiuotą glomerulų filtracijos greitį (aGFG – CKD-EPI lygtis), jos pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo jos metinis nuolydžio rodmuo, atliekant du 3 fazės tyrimus, kuriuose dalyvavo pakaitine fermentų terapija anksčiau gydyti suaugę pacientai, sergantys Fabri (*Fabry*) liga: BALANCE (pagrindiniu tyrimu), kuris buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, tiesioginis palyginimas su agalsidaze beta, po gydymo agalsidaze beta pakeitimo 12-ąjį mėnesį (pirminė analizė) ir 24-ąjį mėnesį, bei atviruoju vienos grupės tyrimu, po gydymo agalsidaze alfa pakeitimo; po abiejų šių tyrimų vykdytas ilgalaikis tęstinis tyrimas.

Įvertinus pagrindinį tyrimą, galutinės išvados dėl ne prastesnio poveikio, palyginti agalsidaze beta pagal metinį aGFG, padaryti negalima, nes duomenys, skirti palyginti pagal pirminę vertinamąją baigtį, 12-ąjį mėnesį nebuvo pakankamai informatyvūs dėl tyrimo struktūros ir apimties. Nepaisant to, pegunigalsidazės ir palyginamojo preparato agalsidazės beta aGFG nuolydžių skirtumas nuo pradinio vertinimo iki 24-ojo mėnesio buvo panašus. 12-ąjį mėnesį vidutiniai aGFG nuolydžiai buvo -2,507 ml/min/1,73 m² per metus pegunigalsidazės alfa grupėje ir -1,748 agalsidazės beta grupėje (skirtumas: -0,759 [-3,026; 1,507]). 24-ąjį mėnesį medianiniai aGFG nuolydžiai buvo -2,514 [-3,788; -1,240] ml/min/1,73 m² per metus pegunigalsidazės alfa grupėje ir -2,155 [-3,805; -0,505] agalsidazės beta grupėje (skirtumas: -0,359 [-2,444; 1,726]).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Elfabrio tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis Fabri ligos gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pegunigalsidazės alfa farmakokinetikos (FK) profiliai apibūdinti atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo suaugę Fabri liga sergantys pacientai, skiriant jiems 0,2; 1 ir 2 mg/kg dozes kas dvi savaites. Visų trijų dozių dydžių farmakokinetikos rezultatai parodė fermento buvimą 2 savaitėms laikotarpiams ir pusinį eliminacijos laiką ($t_{1/2}$), kuris buvo 53-134 val., atsižvelgiant į dozės grupę ir vizito dieną. Vidutinė $AUC_{0-\infty}$ vertė didėjo didinant dozę 1-ąją parą ir viso tyrimo metu. Vidutinės pagal dozę sunormintos $AUC_{0-2sav.}$ vertės buvo panašios skiriant visų lygių dozes ir rodė tiesinį proporcingumą dozei. Pacientams, vartojusiems 1 ir 2 mg/kg Elfabrio dozes, nustatytas vidutinės $t_{1/2}$ ir

AUC_{0-∞} didėjimas ilgėjant gydymo trukmei ir atitinkami KL ir V_z sumažėjimai, galintys reikšti klirensą prisotinus.

Pegunigalsidazė alfa yra baltymas ir manoma, kad jis metaboliškai skaidomas peptidų hidrolizės būdu. Todėl manoma, kad esant sutrikusiai kepenų funkcijai Elfabrio farmakokinetikai kliniškai reikšmingo poveikio nebus. Molekulinė pegunigalsidazės alfa masė yra ~116 KDa, kuri yra dvigubai didesnė nei glomerulų filtracijos ribinė vertė, tad filtravimas ir (arba) proteolizinis skilimas inkstuose nevyks.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimų su gyvūnais skirtų galimam Elfabrio kancerogeniškumui arba mutageniškumui, neatlikta.

6 mėnesių trukmės lėtinio toksiškumo tyrimu su pelėmis nustatytas didesnis sergamumas daugiažidinė nefropatija ir (arba) sunkesnė jos eiga bei dažnesnė intersticinė leukocitų infiltracija inkstuose, taip pat hepatocitų vakuolizacija bei hepatocitų nekrozė kepenyse, nustatytos patinams ir patelėms, kuriems skirtos didelių 40 mg/kg dozių injekcijos (kai ekspozicija 3,2 karto viršijo ekspoziciją žmogui pagal AUC, susidarančią pavartojus 1 mg/kg dozę). Beždžionėms pastebėta padažnėjusi Kupferio ląstelių hipertrofija kepenyse (kai ekspozicija 7,6 karto viršijo AUC, susidarančią žmonėms pavartojus 1 mg/kg dozę). Visi šie sutrikimai išnyko sveikimo laikotarpiu. Tyrimai su gyvūnais parodė mažą sisteminę ekspoziciją vaisiaus organizme (nuo 0,005 iki 0,025 % sisteminės ekspozicijos vaikingos patelės organizme) ir žinduolių organizme (ne daugiau kaip 0,014 %, palyginti su sisteminę ekspoziciją vaikingos patelės organizme), kai pegunigalsidazės alfa dozės pakartotinai duotos vaikingoms arba apsivaikavusioms patelėms. Toksinio poveikio vaisingumui ir embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai neparodė neigiamo poveikio vaisingumui, toksinio poveikio embrionui arba teratogeniškumo. Tačiau su pegunigalsidaze alfa neatlikta toksinio poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų ir rizika vaisiams bei jaunikliams vėlyvo vaikingumo ir laktacijos metu nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas
Citrinų rūgštis
Natrio chloridas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Praskiestas infuzinis tirpalas

Cheminis ir fizinis stabilumas paruošus vartoti išlieka 72 valandas laikant ir 2 °C - 8 °C, ir žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Nesuvartojus nedelsiant, už laikymo sąlygas ir trukmę iki vartojimo atsako vartotojas, paprastai vaistinį preparatą galima laikyti ne ilgiau kaip 24 val. šaldytuve (2 °C - 8 °C temperatūroje) arba 8 valandas laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje, nebent vaistinis preparatas skiestas kontroliuojamomis ir patikrintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C).

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiama 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml flakonas (15R skaidrus stiklas), užkimštas dengtu guminiu kamščiu ir sandariai uždengtas aliumininio nuplėšiamuoju dangteliu.

2,5 ml flakonas (6R skaidrus stiklas), užkimštas dengtu guminiu kamščiu ir sandariai uždengtas aliumininio nuplėšiamuoju dangteliu.

Pakuočių dydžiai: 1, 5 arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Elfabrio skirtas tik infuzijai į veną. Reikia laikytis aspetikos taisyklių.

Flakonai skirti naudoti tik vieną kartą.

Įtarus užteršimą, flakono naudoti negalima. Reikia vengti kratyti arba purtyti šį vaistinį preparatą.

Ruošiant infuzijai negalima naudoti adatų su filtrais.

Atsižvelgiant į konkretaus paciento kūno svorį, reikia nustatyti flakonų, kuriuos reikia praskiesti, skaičių, ir išimti juos šaldytuvo, kad atšiltų iki kambario temperatūros (maždaug per 30 minučių).

Skiedimas

- 1) Nustatykite, kiek iš viso flakonų reikės infuzijai.

Reikiamų flakonų skaičius nustatomas pagal visą dozę, kurią reikia suvartoti konkrečiam pacientui, ji skaičiuojama pagal paciento kūno svorį.

Toliau pateiktas pavyzdys, kaip apskaičiuoti visą dozę 80 kg sveriančiam pacientui, kuriam skirta 1 mg/kg dozė:

- Paciento svoris (kg) ÷ 2 = dozės tūris (ml)
- Pavyzdys: 80 kg pacientas ÷ 2 = 40 ml (tūris, kurį reikia ištraukti).
- Šiame pavyzdyje reikės 4 flakonų po 10 ml (arba 16 flakonų po 2,5 ml).

- 2) Prieš skiesdami palaukite, kol reikiamas skaičius flakonų sušils iki kambario temperatūros (apie 30 minučių).

Apžiūrėkite flakonus. Nenaudokite, jeigu nėra dangtelio arba jis pažeistas. Nenaudokite, jeigu skystyje matote dalelių arba pakitusi jo spalva.

Venkite kratyti arba purtyti flakonus.

- 3) Iš infuzinio maišelio su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu ištraukite ir išpilkite tą patį tirpalo tūrį, kurį apskaičiavote 1-ajame veiksmo.

- 4) Iš flakonų ištraukite reikiamą tūrį Elfabrio tirpalo ir praskieskite 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo, kad susidarytų bendrasis tūris pagal paciento svorį, kaip nurodyta 4 lentelėje toliau.

4 lentelė. Minimalus bendrasis infuzijos tūris pacientams pagal kūno svorį

Paciento svoris	Minimalus bendrasis infuzijos tūris
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Suleiskite Elfabrio tirpalą tiesiai į infuzinį maišelį.

NESULEISKITE į oro tarpą infuziniame maišelyje.

Atsargiai pavartykite infuzinį maišelį, kad susimaišytų tirpalas – venkite intensyviai kratyti ir purtyti.

Praskiestą tirpalą reikia suleisti naudojant linijoje integruotą mažai baltymus rišantį 0,2 µm filtrą.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. gegužės 04 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdant leisti(s) Elfabrio kiekvienoje valstybėje narėje namų aplinkoje, registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje platinamas Elfabrio, visiems sveikatos priežiūros specialistams (SPS), kurie, tikėtina, išrašys Elfabrio, būtų pateikti toliau nurodyti mokomieji rinkiniai, kuriuose būtų:

- SPS brošiūra, kurioje pateikiama atitinkama informacija SPS, kaip išmokyti pacientą ir (arba) prižiūrintį asmenį leisti vaistinį preparatą namie, kurioje būtų šie svarbiausi elementai:
 - ✓ kontrolinis sąrašas su tinkamumo atlikti infuziją namuose kriterijais;
 - ✓ nurodymas, kad reikia išrašyti receptinių vaistų SISR gydyti ir kad pacientas ir (arba) prižiūrintysis asmuo turi gebėti juos skirti;
 - ✓ nurodymas dėl premedikacijos būtinybės, jei reikia (antihistamininiais vaistiniais preparatais ir (arba) kortikosteroidais) tiems pacientams, kuriems reikia skirti simptominių gydymą;
 - ✓ pegunigalsidazės alfa infuziją atliksiančio asmens mokymas, kaip atpažinti SISR;
 - ✓ pegunigalsidazės alfa infuziją atliksiančio asmens mokymas, kaip paruošti ir skirti vaistinį preparatą bei naudoti žurnalą;
 - ✓ nurodymas dėl žurnalo poreikio ir jo funkcijų bendraujant su gydančiu gydytoju;
 - ✓ nurodymas, kad svarbu dalyvauti prižiūrinčiam asmeniui, jeigu reikėtų skubios medicininės priežiūros.
- Pacientui ir (arba) prižiūrinčiam asmeniui / SPS skirtos vartojimo namie gairės, kuriose aprašyti šie pagrindiniai elementai:
 - ✓ išsami instrukcija, aprašanti paruošimo ir skyrimo metodą, įskaitant tinkamą aseptinį metodą;
 - ✓ dozavimas ir infuzijos greitis, kuriuos nustatys gydantis gydytojas;
 - ✓ SISR požymiai ir simptomai bei nurodymai, kaip juos gydyti arba valdyti;
 - ✓ nurodymas dėl prižiūrinčio asmens, stebinčio pacientą, dalyvavimo svarbos, jeigu reikėtų skubios medicininės priežiūros;
 - ✓ nurodymas, kad namie turi būti gydančio gydytojo išrašyti vaistai SISR gydyti arba premedikacijai ir jie turi būti tinkamai vartojami;
 - ✓ nurodymas, kad reikia naudoti žurnalą infuzijai ir SISR užrašyti bei atsinešti jį lankantis pas gydantį gydytoją.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Elfabrio 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
pegunigalsidasum alfa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 10 ml flakone yra 20 mg pegunigalsidazės alfa (2 mg/ml).
Viename 2,5 ml flakone yra 5 mg pegunigalsidazės alfa (2 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio citratas
Citrinų rūgštis
Natrio chloridas
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

koncentratas infuziniam tirpalui

20 mg/10 ml
5 mg/2,5 ml
1 flakonas
5 flakonai
10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Praskiedus leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Elfabrio 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
pegunigalsidasum alfa
i.v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Leisti į veną

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

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

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Elfabrio 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui pegunigalsidazė alfa (*pegunigalsidasum alfa*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Elfabrio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Elfabrio
3. Kaip skiriamas Elfabrio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Elfabrio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Elfabrio ir kam jis vartojamas

Elfabrio sudėtyje yra veikliosios medžiagos pegunigalsidazės alfa, kuri vartojama pakaitinei fermentų terapijai suaugusiems pacientams, sergantiems patvirtinta Fabri (*Fabry*) liga. Fabri liga – tai reta genetinė liga, galinti veikti daugelį organų. Fabri liga sergantiems pacientams riebalinės medžiagos nepasišalina iš organizmo ląstelių, jos kaupiasi kraujagyslių sienelėse ir gali sukelti organų nepakankamumą. Riebalai tokių pacientų ląstelėse kaupiasi, nes jų organizme trūksta fermento, vadinamo alfa (α) galaktozidaze A, kuris juos skaido. Elfabrio vartojamas ilgalaikiam šio fermento papildymui arba pakeitimui suaugusiems pacientams, kuriems patvirtinta Fabri liga.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Elfabrio

Elfabrio vartoti draudžiama

- jeigu yra sunki alergija pegunigalsidazei alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš vartodami Elfabrio.

Jeigu esate gydomi Elfabrio, lašinant vaistą (infuzijos metu) arba iš karto po to gali pasireikšti šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių). Tai vadinama **su infuzija susijusia reakcija**, kuri kartais gali būti sunki.

- Su infuzija susijusios reakcijos gali pasireikšti svaiguliu, galvos skausmu, pykinimu, žemu kraujospūdžiu, nuovargiu ir karščiavimu. Jeigu patyrėte su infuzija susijusią reakciją, **turite nedelsdami pasakyti gydytojui.**

- Jeigu patiriate su infuzija susijusią reakciją, Jums gali skirti papildomų vaistų, skirtų reakcijoms gydyti arba jų išvengti. Tokie vaistai gali būti alergijoms gydyti skirti (antihistamininiai) vaistai, karščiavimui malšinti skirti vaistai (antipiretikai) ir uždegimui gydyti skirti vaistai (kortikosteroidai).
- Jeigu su infuzija susijusi reakcija yra sunki, gydytojas nedelsdamas nutrauks infuziją ir pradės atitinkamą gydymą arba sulėtins infuzijos greitį.
- Jeigu su infuzija susijusios reakcijos yra sunkios ir (arba) vaistas nustoja veikti, gydytojas atliks kraujo tyrimą, kad patikrintų, ar neatsirado antikūnų, galinčių pakenkti gydymo rezultatui.
- Dažniausiai Elfabrio galima vartoti toliau, net ir pasireiškus su infuzija susijusiai reakcijai.

Labai retais atvejais imuninė sistema gali negebėti atpažinti Elfabrio, todėl gali pasireikšti imunologinė inkstų liga (membraninis proliferacinis glomerulonefritas). Klinikinių tyrimų metu registruotas tik vienas atvejis, o vieninteliai simptomai, apie kuriuos pranešta, buvo laikinas inkstų funkcijos susilpnėjimas ir baltymų perteklius šlapime. Simptomai išnyko nutraukus gydymą.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams. Elfabrio saugumas ir veiksmingumas 0-17 metų vaikams ir paaugliams neištirti.

Kiti vaistai ir Elfabrio

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, Jums negalima vartoti Elfabrio, nes nėra Elfabrio vartojimo nėštumo laikotarpiu patirties. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nežinoma, ar Elfabrio išsiskiria į motinos pieną. Jeigu žindote arba ketinate žindyti, pasakykite gydytojui. Tada gydytojas, atsižvelgdamas į žindymo naudą Jūsų kūdikiui ir gydymo Elfabrio naudą Jums, padės nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nustoti vartoti Elfabrio.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Elfabrio gali sukelti svaigulį ir galvos svaigimą. Jeigu Elfabrio vartojimo dieną jaučiate svaigulį ar sukasi galva, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol nepasijusite geriau.

Elfabrio sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto 10 ml flakone yra 46 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems. Kiekviename šio vaisto 2,5 ml flakone yra 11,5 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip skiriamas Elfabrio

Šį vaistą galima vartoti tik stebint gydytojui, turinčiam Fabri ligos arba panašių ligų gydymo patirties, ir jį suleisti turi tik sveikatos priežiūros specialistas.

Rekomenduojama dozė yra 1 mg/kg kūno svorio, skiriama vieną kartą per dvi savaites.

Jeigu atitinkate tam tikrus kriterijus, gydytojas gali pasiūlyti Jums gydymą namie. Jeigu pageidaujate būti gydomi namie, kreipkitės į gydytoją.

Žr. informaciją sveikatos priežiūros specialistui šio lapelio gale.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Didžioji dalis šalutinio poveikio pasireiškia infuzijos metu arba per trumpą laiką po jos (tai vadinama su infuzija susijusiomis reakcijomis, žr. „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ 2 skyriuje).

Gydymo Elfabrio metu Jums gali pasireikšti kai kurios iš šių reakcijų:

Pavojingas šalutinis poveikis

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs jautrumas ir pavojinga alerginė reakcija (simptomai apima stiprų ir ilgalaikį kvėpavimo takų raumenų susitraukimą, apsunkinantį kvėpavimą [bronchų spazmą]; veido, burnos ir gerklės patinimą; švokštimą, žemą kraujospūdį; dilgėlinę; rijimo sutrikimą; išbėrimą; dusulį; išsraudimą; nemalonų pojūtį krūtinėje; niežėjimą; čiaudulį ir nosies užsikimšimą).

Pasireiškus šiam šalutiniam poveikiui, nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos ir nutraukite infuziją. Jeigu reikia, gydytojas Jums skirs gydymą vaistais.

Kitas šalutinis poveikis

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- su infuzija susijusios reakcijos
- silpnumas
- pykinimas
- išbėrimas
- pilvo skausmas
- svaigulys
- skausmas
- krūtinės srities skausmas
- galvos skausmas
- raumenų ir sąnarių skausmas
- nutirpimo, dilgčiojimo arba žnybčiojimo pojūtis (parestezija)
- niežėjimas
- viduriavimas
- vėmimas
- šaltkrėtis
- odos paraudimas (eritema)
- sukimosi pojūtis (galvos svaigimas), neįprastas susijaudinimas, irzlumas arba sumišimas
- normalaus širdies ritmo sutrikimas
- neįprastas susijaudinimas (ažitacija)

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- drebulys (tremoras)
- aukštas kraujospūdis (hipertenzija)
- bronchų spazmas (bronchų raumenų susitraukimas, susiaurinantis kvėpavimo takus) ir pasunkėjęs kvėpavimas
- gerklės sudirginimas
- kūno temperatūros pakilimas (karščiavimas)
- miego sutrikimas (nemiga)
- neramių kojų sindromas
- nervų rankose ir kojose pažeidimas, sukeliantis skausmą arba nutirpimą, deginimą ir dilgčiojimą (periferinė neuropatija)
- nervų skausmas (neuralgija)
- deginimo jausmas

- išraudimas
- rėmuo – sutrikimas, kai skrandžio rūgštys kyla stemple aukštyn (gastroezofaginio reflukso liga)
- skrandžio gleivinės uždegimas (dispepsija)
- nevirškinimas
- dujų kaupimasis žarnyne (meteorizmas)
- susilpnėjęs prakaitavimas (hipohidrozė)
- imunologinė inkstų liga, kuria sergant į šlapimą išsiskiria per daug baltymų ir sutrinka inkstų veikla (membraninis proliferacinis glomerulonefritas)
- lėtinė inkstų liga
- baltymų perteklius šlapime (proteinurija)
- audinių pažeidimas, į aplinkinius audinius pratekėjus vaistui, kuris paprastai leidžiamas infuzija į veną, arba netyčia infuzija jo suleidus (ekstravazacija infuzijos vietoje)
- pėdų ar plaštakų patinimas (edema)
- rankų arba kojų patinimas
- į gripą panaši liga
- nosies užsikimšimas ir čiaudulys
- skausmas infuzijos vietoje
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ir šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, padidėjęs baltymų ir kreatinino santykis šlapime, baltieji kraujo kūneliai šlapime, kuriuos rodo laboratorinių tyrimų rezultatai
- padidėjęs kūno svoris
- žemas kraujospūdis (hipotenzija)
- lėtas širdies susitraukimų dažnis (bradikardija)
- širdies skilvelio sienelės sustorėjimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Elfabrio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C).

Praskiestą tirpalą reikia suvartoti iš karto. Nesuvartojus iš karto, praskiestą tirpalą reikia laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas šaldytuve (2 °C - 8 °C temperatūroje) arba ne ilgiau kaip 8 valandas kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C).

Pastebėjus dalelių arba pakitusią spalvą, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Elfabrio sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pegunigalsidazė alfa. Kiekviename flakone yra 20 mg pegunigalsidazės alfa 10 ml tirpalo arba 5 mg pegunigalsidazės alfa 2,5 ml tirpalo (2 mg/ml).

- Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas, citrinų rūgštis ir natrio chloridas (žr. „Elfabrio sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje).

Elfabrio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Skaidrus ir bespalvis tirpalas skaidraus stiklo flakone, užkimštame guminiu kamščiu ir sandariai uždengtame aliumininiu nuplėšiamuoju dangteliu.

Pakuočių dydžiai: 1, 5 arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España

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

Polska

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Skiedimas (laikantis aspetikos taisyklių)

- 1) Nustatykite, kiek iš viso flakonų reikės infuzijai.

Reikiamų flakonų skaičius nustatomas pagal visą dozę, kurią reikia suvartoti konkrečiam pacientui, ji skaičiuojama pagal paciento kūno svorį.

Toliau pateiktas pavyzdys, kaip apskaičiuoti visą dozę 80 kg sveriančiam pacientui, kuriam skirta 1 mg/kg dozė:

- Paciento svoris (kg) ÷ 2 = dozės tūris (ml)
- Pavyzdys: 80 kg pacientas ÷ 2 = 40 ml (tūris, kurį reikia ištraukti).
- Šiame pavyzdyje reikės 4 flakonų po 10 ml (arba 16 flakonų po 2,5 ml).

- 2) Prieš skieddami palaukite, kol reikiamas skaičius flakonų sušils iki kambario temperatūros (apie 30 minučių).

Apžiūrėkite flakonus. Nenaudokite, jeigu nėra dangtelio arba jis pažeistas. Nenaudokite, jeigu skystyje matote dalelių arba pakitusi jo spalva.

Venkite kratyti arba purtyti flakonus.

- 3) Iš infuzinio maišelio su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu ištraukite ir išpilkite tą patį tirpalo tūrį, kurį apskaičiavote 1-ajame veiksmo.
- 4) Iš flakonų ištraukite reikiamą tūrį Elfabrio tirpalo ir praskieskite 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo, kad susidarytų bendrasis tūris pagal paciento svorį, kaip nurodyta lentelėje toliau.

Minimalus bendrasis infuzijos tūris pacientams pagal kūno svorį

Paciento svoris	Minimalus bendrasis infuzijos tūris
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Suleiskite Elfabrio tirpalą tiesiai į infuzinį maišelį.

NESULEISKITE į oro tarpą infuziniame maišelyje.

Atsargiai pavartykite infuzinį maišelį, kad susimaišytų tirpalas – venkite intensyviai kratyti ir purtyti.

Praskiestą tirpalą reikia suleisti naudojant linijoje integruotą mažai baltymus rišantį 0,2 µm filtrą.