

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Elfabrio 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 20 mg alfa pegunigalazīdāzes (*pegunigalsidasum alfa*) 10 ml tilpumā vai 5 mg alfa pegunigalazīdāzes 2,5 ml tilpumā, 2 mg/ml koncentrācijā.

Stiprums norāda alfa pegunigalazīdāzes daudzumu, ņemot vērā pegilāciju.

Alfa pegunigalazīdāze tiek iegūta tabakas šūnās (*Nicotiana tabacum* BY2 šūnas), izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Aktīvā viela – alfa pegunigalazīdāze, ir kovalents prh-alpha-GAL-A un polietilēnglikola (PEG) konjugāts.

Šo zāļu iedarbīgumu nedrīkst salīdzināt ar citas tās pašas terapeitiskās grupas pegilētas vai nepegilētas olbaltumvielas iedarbīgumu. Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 10 ml flakons satur 46 mg nātrija.

Katrs 2,5 ml flakons satur 11,5 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Elfabrio ir indicēts ilgstošai enzīmu aizstājterapijai pieaugušiem pacientiem ar apstiprinātu Fabri slimības (alfa galaktozidāzes deficīts) diagnozi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Elfabrio jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar Fabri slimību ārstēšanā.

Pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu vai kuriem pēc iepriekšējas Elfabrio lietošanas ir radušās smagas paaugstinātas jutības reakcijas, Elfabrio ievadīšanas laikā nekavējoties jābūt pieejamai atbilstošai medicīniskai ārstēšanai.

Ja pacientam iepriekš ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret Elfabrio vai jebkādu citu enzīmu aizstājterapiju (EAT), ieteicama premedikācija ar antihistamīna līdzekļiem un/vai kortikosteroīdiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā alfa pegunigalzidāzes deva ir 1 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada vienu reizi divās nedēļās.

Ieteikumus par sagatavošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pacienti, kuri nomaina ārstēšanu no alfa vai bēta agalzidāzes

Pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos ar Elfabrio (6 infūzijas) jā saglabā iepriekšējais ārstēšanas režīms, pakāpeniski pārtraucot iepriekšējo ārstēšanu atbilstoši pacienta panesamībai.

Īpašas pacientu grupas

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Elfabrio drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, nav izvērtēts, un šiem pacientiem nevar ieteikt alternatīvus devas ievadīšanas režīmus. Gados vecāku pacientu ārstēšanai var lietot to pašu devu, ko izmanto pieaugušu pacientu ārstēšanai, skatīt 5.1. apakšpunktu.

Pediatriskā populācija

Elfabrio drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 17 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tikai intravenozai infūzijai.

Elfabrio infūziju nedrīkst ievadīt vienā intravenozajā sistēmā ar citām zālēm.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pēc sagatavošanas atšķaidītās zāles jā ievada intravenozas infūzijas veidā un jāfiltrē caur sistēmāintegrētu 0,2 μ m filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju.

Pacients divas stundas pēc infūzijas jā novēro, vai viņam nerodas ar infūziju saistītas reakcijas (ISR); skatīt 4.4. apakšpunktu.

Sīkāku informāciju par rīkošanos ar Elfabrio pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Lietošana mājas apstākļos

Ja pacients labi panes infūzijas un viņam pāris mēnešu laikā nav bijušas vidēji smagas vai smagas ISR, var apsvērt Elfabrio infūzijas ievadīšanu mājas apstākļos.

Lēmums par iespēju veikt infūzijas mājas apstākļos jāpieņem pēc ārstējošā ārsta izvērtēšanas un ieteikuma. Pacientam jābūt medicīniski stabilam. Jāizveido infūzijām mājas apstākļos nepieciešamā infrastruktūra, resursi un procedūras, tostarp apmācību, un tiem jābūt pieejamiem veselības aprūpes speciālistam, kurš ir atbildīgs par infūziju mājas apstākļos.

Veicot infūziju mājas apstākļos, visu infūzijas laiku, kā arī noteiktu laika periodu pēc infūzijas jābūt pieejamam veselības aprūpes speciālistam.

Pirms lietošanas uzsākšanas mājas apstākļos ārstējošajam ārstam un/vai medmāsai atbilstoši jāapmāca pacients un/vai aprūpētājs. Mājas apstākļos veikto infūziju devai un infūzijas ātrumam jābūt tādām pašām kā stacionārā apstākļos, tie jāmaina tikai ārstējošā ārsta uzraudzībā.

1. tabula. Elfabrio intravenozās infūzijas ieteicamā deva un ilgums

Sākotnējā infūzija 1 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi 2 nedēļās			
Ķermeņa masa (kg)	Kopējais tilpums (ml)	Infūzijas ilgums	Infūzijas ātrums*
līdz 70	150 ml	ne mazāk kā 3 stundas	0,83 ml/min (50 ml/st.)
70-100	250 ml	ne mazāk kā 3 stundas	1,39 ml/min (83,33 ml/st.)
> 100	500 ml	ne mazāk kā 3 stundas	2,78 ml/min (166,67 ml/st.)
Uzturošā infūzija			
Mērķa infūzijas ilgumu var sasniegt atbilstoši pacienta panesamībai. Infūzijas ātrums jāpalielina pakāpeniski, sākot no pirmās infūzijas ātruma.			
1 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi 2 nedēļās			
Ķermeņa masa (kg)	Kopējais tilpums (ml)	Infūzijas ilgums	Infūzijas ātrums*
līdz 70	150 ml	ne mazāk kā 1,5 stundas	1,68 ml/min (100 ml/st.)
70-100	250 ml	ne mazāk kā 1,5 stundas	2,78 ml/min (166,67 ml/st.)
> 100	500 ml	ne mazāk kā 1,5 stundas	5,56 ml/min (333,33 ml/st.)

*infūzijas ātrumu var pielāgot, ja rodas infūzijas reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja pacientiem infūzijas laikā rodas ar infūziju saistītas reakcijas, tai skaitā paaugstinātas jutības reakcijas vai anafilaktiskas reakcijas, infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Visiem pacientiem, kuriem infūzijas mājas apstākļos laikā rodas nevēlamas blakusparādības, nekavējoties jāpārtrauc infūzijas process un jāvērsas pie veselības aprūpes speciālista. Turpmāku infūziju veikšanu varētu būt nepieciešamas izpildīt klīniskos apstākļos.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ir ziņots par ar infūziju saistītām reakcijām (ISR), kas definētas kā jebkāds saistīts nevēlams notikums, kas radies pēc infūzijas sākuma un līdz 2 stundām pēc infūzijas beigām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visbiežāk novērotie ISR simptomi bija paaugstināta jutība, nieze, slikta dūša, reibonis, drebuļi un muskuļu sāpes.

ISR ārstēšanas taktikai jābūt atkarīgai no reakcijas smaguma pakāpes un vieglu vai vidēji smagu reakciju gadījumā jāietver infūzijas ātruma samazināšana un ārstēšana ar zālēm, piemēram, antihistamīna līdzekļiem, pretkrampju līdzekļiem un/vai kortikosteroīdiem. Ja iepriekš ir bijusi nepieciešama simptomātiska ārstēšana, premedikācija ar antihistamīna līdzekļiem un/vai kortikosteroīdiem var novērst turpmāku reakciju veidošanos, lai gan dažiem pacientiem ISR ir radušās pēc premedikācijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība

Klīniskajos pētījumos ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpat kā ievadot jebkādas olbaltumvielas saturošas zāles intravenozi, var rasties alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas, kas var izpausties kā lokāla angioedēma (tai skaitā sejas, mutes un rīkles tūska), bronhu spazmas, hipotensija, ģeneralizēta nātrene, disfāģija, izsitumi, aizdusa, pietvīkums, diskomforta sajūta krūškurvī, nieze un aizlikts deguns. Ja rodas smagas alerģiskas vai anafilaktiska tipa reakcijas, ieteicams nekavējoties pārtraukt Elfabrio ievadīšanu un rīkoties atbilstoši pašreizējiem neatliekamās ārstēšanas standartiem.

Pacientiem, kuriem Elfabrio infūzijas laikā radušās smagas paaugstinātas jutības reakcijas, atsākot zāļu lietošanu, jāievēro piesardzība un jābūt nekavējoties pieejamai atbilstošai medicīniskai palīdzībai. Turklāt pacientiem, kuriem pēc enzīmu aizstājterapijas, tai skaitā Elfabrio infūzijas, ir radušās smagas paaugstinātas jutības reakcijas, jābūt nekavējoties pieejamai atbilstošai medicīniskai palīdzībai.

Imūngenitāte

Klīniskajos pētījumos novērota ar zāļu lietošanu saistīta antivielu pret zālēm (*anti-drug antibodies* – ADA) veidošanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar ADA pret Elfabrio varētu būt lielāks ar infūziju saistīto reakciju risks, turklāt smagas ISR biežāk rodas ADA pozitīviem pacientiem. Pacientiem, kuriem Elfabrio terapijas laikā rodas ar infūziju saistītas reakcijas vai imūnsistēmas reakcijas, ārstēšana ir jāuzrauga.

Turklāt jāuzrauga pacienti, kuriem ir izveidojušās ADA pret citām enzīmu aizstājterapijām, kuriem ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas pret Elfabrio un pacienti, kuri maina ārstēšanu uz Elfabrio.

Membranoproliferatīvs glomerulonefrīts

EAT terapijas laikā var veidoties imūnkompleksu depozīti – tā ir imunoloģiskās atbildes reakcijas pret zālēm izpausme. Elfabrio klīniskās izstrādes laikā ziņots par vienu membranoproliferatīvā glomerulonefrīta gadījumu, nierēs veidojoties imūnkompleksu depozītiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šī bojājuma dēļ īslaicīgi pasliktinājās nieru darbība, kas uzlabojās pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 46 mg nātrija 10 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 2% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 11,5 mg nātrija 2,5 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi un *in vitro* metabolisma pētījumi nav veikti. Ņemot vērā alfa pegunigalzidāzes metabolismu, ir maz ticams, ka tā iesaistīsies P450 citohroma nodrošinātā savstarpējā zāļu mijiedarbībā.

Elfabrio ir olbaltumviela, un ir paredzams, ka tā metaboliski sadalās peptīdu hidrolīzes ceļā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par alfa pegunigalzidāzes lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Elfabrio lietošanas grūtniecības laikā, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alfa pegunigalazīdāze/metabolīti izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati dzīvniekiem liecina par Elfabrio izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Elfabrio, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumi par iespējamo alfa pegunigalazīdāzes ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažiem pacientiem pēc Elfabrio lietošanas novērots reibonis vai vertigo. Šiem pacientiem jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, kamēr simptomi nav mazinājušies.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija ar infūziju saistītas reakcijas, par kurām ziņoja 6,3% pacientu, kā arī paaugstināta jutība un astēnija – par katru blakusparādību ziņoja 5,6% pacientu.

Klīniskajos pētījumos 5 pacientiem (3,5%) radās nopietna reakcija, kas tika uzskatīta par saistītu ar Elfabrio. Četras no šīm reakcijām bija apstiprinātas IgE radītas paaugstinātas jutības reakcijas (bronhu spazmas, paaugstināta jutība), kas radās pirmās Elfabrio infūzijas laikā un izzuda vienas dienas laikā pēc rašanās.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Turpmāk aprakstītie dati atspoguļo informāciju, kas iegūta 141 pacientam ar Fabri slimību, kuri 8 klīniskajos pētījumos lietoja Elfabrio, izmantojot devu ievadīšanas režīmu 1 mg/kg vienu reizi divās nedēļās vai 2 mg/kg vienu reizi četrās nedēļās, saņemot vismaz 1 infūziju līdz 6 gadiem ilgā ārstēšanas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 2. tabulā. Informācija ir sakārtota atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Sastopamības biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Elfabrio terapijas laikā ziņotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Biežums	
	Bieži	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	paaugstināta jutība* I tipa paaugstinātas jutības reakcija*	
Psihiskie traucējumi	ažītācija*	bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	parestēzija* reibonis* galvassāpes*	nemierīgo kāju sindroms perifērā neiropātija neiralģija dedzināšanas sajūta trīce*
Ausu un labirinta bojājumi	vertigo	

Orgānu sistēmu klase	Biežums	
	Bieži	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi		pietvīkums hipotensija* hipertensija* limfoedēma
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		bronhu spazmas* aizdusa* rīkles kairinājums* aizlikts deguns* šķaudīšana*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	slikta dūša* sāpes vēderā* caureja vemšana*	gastroezofageālā refluksa slimība gastrīts dispepsija meteorisms
Ādas un zemādas audu bojājumi	izsitumi* eritēma* nieze*	hipohidroze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	artralģija skeleta-muskuļu sāpes*	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		membranoproliferatīvs glomerulonefrīts hroniska nieru slimība proteīnūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		sāpes krūtsgalos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	astēnija* drebuļi* sāpes krūškurvī* sāpes*	ekstravazācija infūzijas vietā tūska gripai līdzīga slimība sāpes infūzijas vietā
Izmeklējumi		paaugstināta ķermeņa temperatūra* paaugstināts aknu enzīmu līmenis palielināta olbaltumvielu/kreatinīna attiecība urīnā leikocīti urīna analīzē paaugstināta urīnskābes koncentrācija asinīs ķermeņa masas palielināšanās
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	ar infūziju saistīta reakcija*	
Sirds funkcijas traucējumi	supraventrikulāras ekstrasistoles	bradikardija* kreisā kambara hipertrofija
2. tabulā norādītie ieteicamie termini ietver šādus terminus: • termins “paaugstināta jutība” ietver: paaugstinātu jutību pret zālēm; • termins “ažītācija” ietver: nervozitāti; • termins “sāpes vēderā” ietver: diskomforta sajūtu vēderā; • termins “izsitumi” ietver: makulopapulārus izsitumus un niezošus izsitumus; • termins “skeleta-muskuļu stīvums”, kas norādīts kā termins “skeleta-muskuļu sāpes” un ietver: mialģiju; • termins “astēnija” ietver: savārgumu un nogurumu; • termins “sāpes krūškurvī” ietver: diskomforta sajūtu krūškurvī un nekardiālas sāpes krūškurvī; • termins “sāpes” ietver: sāpes ekstremitātē; • termins “perifēra tūska” norādīts kā termins “tūska”.		

* Ieteicamie termini, kas tiek uzskatīti par ISR, kā aprakstīts turpmākajā sadaļā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas (nevēlamās blakusparādības 2 stundu laikā pēc infūzijas)

Par ISR kopumā ziņoja 32 pacientiem (22%): 26 pacientiem (23%), kurus ārstēja ar 1 mg/kg vienu reizi divās nedēļās, un 6 pacientiem (20%), kurus ārstēja ar 2 mg/kg vienu reizi četrās nedēļās. Lietojot devu 1 mg/kg, visbiežāk ziņotie simptomi, kas saistīti ar ISR, bija: paaugstināta jutība, drebuļi, reibonis, izsitumi un nieze. Lietojot devu 2 mg/kg, visbiežāk ziņotais simptoms bija sāpes. ISR pārsvarā bija vieglas vai vidēji smagas un izzuda, turpinot ārstēšanu, tomēr 5 pacientiem (visi vīrieši, deva 1 mg/kg) radās 5 smagas ISR. Šīs 5 ISR bija arī nopietnas. Četri no šiem notikumiem bija apstiprinātas I tipa paaugstinātas jutības reakcijas, un 3 notikumu dēļ tika pārtraukta dalība pētījumā. Vēl viens pacients no pētījuma tika izslēgts vēlāk, kad viņam radās vēl viena vidēji smaga ISR. Tomēr visi 5 pacienti, saņemot atbilstošu ārstēšanu, atveseļojās dienas laikā pēc reakcijas rašanās. ISR pārsvarā radās pirmajā Elfabrio terapijas gadā, un otrajā un turpmākajos gados nopietnas ISR netika novērotas.

Imūngenitāte

Klīniskajos pētījumos antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies* – ADA) izveidojās 17 no 111 pacientiem (16%), kuri lietoja 1 mg/kg Elfabrio vienu reizi divās nedēļās, un 0 pacientiem no 30 pacientiem, kuri lietoja 2 mg/kg Elfabrio vienu reizi četrās nedēļās.

Membranoproliferatīvs glomerulonefrīts

Elfabrio klīniskās izstrādes laikā vienam pacientam no 136 pacientiem ziņoja par smagu membranoproliferatīvā glomerulonefrīta gadījumu pēc vairāk nekā 2 gadus ilgas ārstēšanas. Infūziju uzsākšanas brīdī pacients bija ADA pozitīvs. Notikuma dēļ īslaicīgi samazinājās aGFĀ un palielinājās proteīnūrijas līmenis, neradot citus simptomus. Biopsijā tika konstatēts, ka notikums radies imūnkompleksu dēļ. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas aGFĀ stabilizējās un tika ziņots par glomerulonefrīta izzušanu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā nav saņemti ziņojumi par Elfabrio pārdozēšanu. Maksimālā pētītā Elfabrio deva bija 2 mg/kg ķermeņa masas, ko ievadīja vienu reizi divās nedēļās, un pēc lielāko devu lietošanas īpaši simptomi netika novēroti. Visbiežāk ziņoja par šādām nevēlamām blakusparādībām: ar infūziju saistītu reakciju un sāpēm ekstremitātē. Ja rodas aizdomas par pārdozēšanu, nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējoši līdzekļi, enzīmi, ATĶ kods: A16AB20.

Darbības mehānisms

Elfabrio aktīvā viela ir alfa pegunigalzidāze. Alfa pegunigalzidāze ir cilvēka α -galaktozidāzes-A pegilēta rekombinēta forma. Aminoskābju secība rekombinētajā formā ir līdzīga secībai dabiskajā cilvēka enzīmā.

Alfa pegunigalzidāze papildina vai aizstāj α -galaktozidāzi-A – enzīmu, kas lizosomās katalizē oligosaharīdu un polisaharīdu terminālo α -galaktozil grupu hidrolīzi, samazinot globotriaozilkeramīda (Gb3) un globotriaozilsfingozīna (Lyso-Gb3) uzkrāšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte

Alfa pegunigalzidāzes efektivitāti un drošumu izvērtēja 142 pacientiem (94 vīriešiem un 48 sievietēm), 112 no šiem pacientiem saņēma alfa pegunigalzidāzi 1 mg/kg katru otro nedēļu.

Slimības substrāts

Pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu, kuri saņēma alfa pegunigalzidāzi 1/2. pētījuma fāzē, 6 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas kopējai populācijai (tostarp sievietēm, vīriešiem ar klasisko slimības formu un vīriešiem ar atipisko slimības formu, kas lietoja atšķirīgas testētās devas; n=13) nieru biopsiju analizēs tika konstatēta globotriaozilkeramīda (Gb3) substrāta samazināšanās par 68% nieru peritubulārajos kapilāros, novērtējot ar Barisona lipīdu ieslēgumu punktu skaita sistēmu (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System* – BLISS). Turklāt 11 no 13 personām, kurām bija pieejamas biopsijas, konstatēja būtisku ($\geq 50\%$) BLISS punktu skaita samazinājumu pēc 6 ārstēšanas mēnešiem. Plazmas Lyso-Gb3 samazinājās par 49% pēc 12 mēnešu ārstēšanas (n=16) un par 83% pēc 60 mēnešu ārstēšanas (n=10). 3. fāzes pētījumā, kurā pacienti pārgāja no bēta agalzidāzes uz alfa pegunigalzidāzi, Lyso-Gb3 vērtības plazmā saglabājās stabilas pēc 24 ārstēšanas mēnešiem (vidējā vērtība +3,3 nM, n=48).

Nieru funkcija

Nieru funkcija tika izvērtēta, izmantojot aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu (aGF $\bar{A}$ – CKD-EPI vienādojums), un tā galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija līkne mērījumiem gada laikā divos 3. fāzes pētījumos iepriekš ar enzīmu aizvītiotā terapiju ārstētiem pieaugušiem Fabri pacientiem: pētījums BALANCE (galvenais pētījums) bija randomizēts, dubultakls, *head-to-head* salīdzinājums ar bēta agalzidāzi, pēc pārejas no bēta agalzidāzes 12. mēnesī (primārā analīze) un 24. mēnesī, un atklāts vienas grupas pētījums, pēc pārejas no alfa agalzidāzes, kam abiem sekoja ilgtermiņa pagarinājuma pētījums.

No pamatpētījuma nav iegūstams galīgais slēdziens par bēta agalzidāzes līdzvērtīgumu, nosakot ar gada aGF $\bar{A}$ rādītāju, tāpēc, ka primārā mērķa kritērija salīdzinājuma dati 12. mēnesī nebija pietiekami informatīvi, ņemot vērā pētījuma uzbūvi un lielumu. Neskatoties uz to, pegunigalsidāzes un salīdzinātāja bēta agalzidāzes aGF $\bar{A}$ līkņu mediānas no sākotnējā stāvokļa līdz 24. mēnesim atradās cieši kopā. 12. mēnesī aGF $\bar{A}$ līkņu vidējais rādītājs bija -2,507 ml/min/1,73 m²/gadā alfa pegunigalsidāzes grupai un 1,748 bēta agalzidāzes grupai (atšķirība -0,759 [-3,026; 1,507]. 24. mēnesī aGF $\bar{A}$ līkņu mediānais rādītājs bija -2,514 [-3,788; -1,240] ml/min/1,73 m²/gadā alfa pegunigalsidāzes grupai un -2,155 [-3,805; -0,505] bēta agalzidāzes grupai (atšķirība -0,359 [-2,444; 1,726]).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Elfabrio vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās Fabri slimības ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klīniskās izstrādes laikā tika noteikti alfa pegunigalzidāzes farmakokinētikas (FK) profili plazmā, lietojot 0,2, 1 un 2 mg/kg lielu devu vienu reizi divās nedēļās pieaugušiem pacientiem ar Fabri slimību. Visu trīs devu līmeņu farmakokinētiskie rezultāti liecināja, ka enzīms plazmā bija sastopams visu 2 nedēļu intervālu un tā plazmas eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) visām devu grupām un vizītes dienām bija robežās no 53 līdz 134 stundām. AUC_{0-∞} vidējā vērtība palielinājās, palielinot 1. dienā ievadāmo devu, kā arī pētījuma laikā. Vidējās, pret devu normalizētās AUC_{0-2wk} vērtības bija līdzīgas visās devu grupās, kas liecina par lineāru proporcionalitāti devai. Pacientiem, kuri lietoja 1 un 2 mg/kg

Elfabrio, palielinoties ārstēšanas ilgumam, palielinājās vidējais $t_{1/2}$ un $AUC_{0-\infty}$, un attiecīgi samazinājās Cl un V_z , liecinot par klīrensa piesātinājumu.

Alfa pegunigalzidāze ir olbaltumviela, un ir paredzams, ka tā metaboliski sadalās peptīdu hidrolīzes ceļā. Līdz ar to, nav paredzams, ka aknu darbības traucējumi varētu klīniski būtiski ietekmēt Elfabrio farmakokinētiku. Alfa pegunigalzidāzes molekulārā masa ir ~116 kDa, kas ir divas reizes lielāka par glomerulārās filtrācijas robežvērtību, tādējādi izslēdzot filtrāciju un/vai proteolītisku noārdīšanos nierēs.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem lai izvērtētu Elfabrio kancerogēno vai mutagēno potenciālu. 6 mēnešu ilgā hroniskas toksicitātes pētījumā pelēm, lietojot lielu devu – 40 mg/kg/injekcijā (3,2 reizes lielāka par iedarbību cilvēkiem, pamatojoties uz AUC vērtību pēc 1 mg/kg devas lietošanas), tēviņiem un mātītēm novēroja palielinātu multifokālas nefropātijas un intersticiālas limfocītiskas infiltrācijas nierēs, kā arī hepatocītu vakuolizācijas un hepatocītu nekrozes aknās sastopamības biežumu un/vai vidējo smaguma pakāpi; pētiņiem novēroja palielinātu Kupfera šūnu hipertrofijas sastopamības biežumu aknās (7,6 reizes lielāka, pamatojoties uz AUC vērtību cilvēkiem pēc 1 mg/kg devas lietošanas). Visas atrades izzuda atveseļošanās perioda laikā.

Pētījumos ar dzīvniekiem pēc atkārtotas mātīšu ārstēšanas ar alfa pegunigalzidāzi novēroja zemu sistēmisko iedarbību uz augli (robežās no 0,005 līdz 0,025% no sistēmiskās iedarbības mātītei) un mātītes zīdītājiem mazuļiem (maksimāli 0,014% salīdzinājumā ar sistēmisko iedarbību mātītei). Fertilitātes un embriofetālās attīstības pētījumos netika iegūti pierādījumi par fertilitātes traucējumiem, embriotoksicitāti vai teratogenitāti. Tomēr prenatālās un postnatālās attīstības toksicitātes pētījumi ar alfa pegunigalzidāze netika veikti, un risks augļiem un mazuļiem vēlinā grūsnības periodā un laktācijas laikā nav zināms.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Trinātrija citrāta dihidrāts
Citronskābe
Nātrija hlorīds

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Atšķaidīts šķīdums infūzijām

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 72 stundas, gan uzglabājot 2 °C-8 °C temperatūrā, gan temperatūrā līdz 25 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jālieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas, uzglabājot ledusskapī (2 °C-8 °C), vai 8 stundas, uzglabājot temperatūrā līdz 25 °C, ja vien atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml flakons (15R caurspīdīgs stikls), kas noslēgts ar pārklātu gumijas aizbāzni un aizvalcēts ar noplēšamu alumīnija vāciņu.

2,5 ml flakons (6R caurspīdīgs stikls), kas noslēgts ar pārklātu gumijas aizbāzni un aizvalcēts ar noplēšamu alumīnija vāciņu.

Iepakojuma lielumi: 1, 5 vai 10 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Elfabrio ir paredzēts tikai intravenozai infūzijai. Jāizmanto aseptiska tehnika.

Flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Ja pastāv aizdomas par piesārņojumu, flakonu nedrīkst lietot. Jāizvairās no šo zāļu sakratīšanas.

Infūzijas sagatavošanas laikā nedrīkst izmantot adatas ar filtru.

Atšķaidīšanai nepieciešamo flakonu skaits ir jāaprēķina atkarībā no katra pacienta individuālās ķermeņa masas, un nepieciešamais flakonu daudzums jāizņem no ledusskapja, lai tie sasniegtu istabas temperatūru (aptuveni pēc 30 minūtēm).

Atšķaidīšana

- 1) Aprēķiniet kopējo infūzijai nepieciešamo flakonu skaitu.

Nepieciešamais flakonu skaits ir atkarīgs no kopējās nepieciešamās devas katram individuālajam pacientam un, lai to noteiktu, nepieciešams aprēķināt devu atkarībā no ķermeņa masas.

Turpmāk attēlots kopējās devas aprēķināšanas piemērs 80 kg smagam pacientam, kuram nozīmēta deva 1 mg/kg:

- Pacienta ķermeņa masa (kg) ÷ 2 = Devas tilpums (ml).
- Piemērs: 80 kg smags pacients ÷ 2 = 40 ml (ievelkamais tilpums).
- Šajā piemērā ir nepieciešami 4 flakoni ar 10 ml (vai 16 flakoni ar 2,5 ml).

- 2) Pirms atšķaidīšanas ļaujiet nepieciešamajam flakonu skaitam sasniegt istabas temperatūru (aptuveni 30 minūtes).

Pārbaudiet flakonus vizuāli. Nelietojiet, ja vāciņš ir pazudis vai bojāts. Nelietojiet, ja redzamas daļiņas vai šķīdums ir mainījis krāsu.

Izvairieties no flakonu kratīšanas.

- 3) No infūziju maisa atvelciet un izlejiet tādu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām tilpumu, kas tika aprēķināts 1. darbībā.

- 4) Ievelciet nepieciešamo Elfabrio šķīduma tilpumu no flakoniem un atšķaidiet ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām līdz kopējam tilpumam atkarībā no pacienta ķermeņa masas, kā norādīts turpmāk 4. tabulā.

4. tabula. Minimālais kopējais infūzijas tilpums atkarībā no pacienta ķermeņa masas

Pacienta ķermeņa masa	Minimālais kopējais infūzijas tilpums
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injicējiet Elfabrio šķīdumu tieši infūzijas maisā.

NEINJICĒJIET infūzijas maisa gaisa telpā.

Uzmanīgi apvēršiet infūzijas maisu, lai sajauktu šķīdumu, izvairoties no enerģiskas kratīšanas.

Atšķaidītais šķīdums jāievada, izmantojot sistēmā integrētu 0,2 µm filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 4. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Elfabrio lietošanas katrā dalībvalstī mājas apstākļos reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā komunikācijas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkādiem citiem programmas aspektiem.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā Elfabrio ir reģistrēts, visiem veselības aprūpes speciālistiem (VAS), kuri varētu parakstīt Elfabrio, tiek izsniegts šāds izglītojošo materiālu komplekts, kurā iekļauts:

- VAS brošūra ar svarīgu informāciju VAS par pacienta un/vai aprūpētāja apmācību zāļu ievadīšanai mājās apstākļos, kurā aprakstīti šādi galvenie jautājumi:
 - ✓ kontroles lapa ar piemērotības kritērijiem zāļu infūzijai mājās apstākļos;
 - ✓ nepieciešamība parakstīt zāles ISR ārstēšanai un pārliecināšanās par pacienta/aprūpētāja spēju tās lietot;
 - ✓ nepieciešamība izmantot premedikāciju, ja nepieciešams (ar antihistamīna līdzekļiem un/vai kortikosteroīdiem), tiem pacientiem, kuriem ir bijusi nepieciešama simptomātiska ārstēšana;
 - ✓ personas, kura veiks alfa pegunigalzidāzes infūziju, apmācība ISR atpazīšanā;
 - ✓ personas, kura veiks alfa pegunigalzidāzes infūziju, apmācība par zāļu sagatavošanu un ievadīšanu, kā arī žurnāla lietošanu;
 - ✓ žurnāla nepieciešamība un tā loma komunikācijā ar ārstējošo ārstu;
 - ✓ aprūpētāja klātesamības svarīguma apraksts situācijās, kad nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība;
- pacienta/aprūpētāja/VAS rokasgrāmata zāļu ievadīšanai mājās apstākļos, kurā aprakstīti šādi galvenie jautājumi:
 - ✓ “solī pa solim” norādījumi par zāļu sagatavošanu un ievadīšanas tehniku, tai skaitā pareizu aseptisku tehniku;
 - ✓ devas un infūzijas ātrums, ko nosaka ārstējošais ārsts;
 - ✓ ISR pazīmes un simptomi un to ārstēšanas vai mazināšanas veidi;
 - ✓ aprūpētāja klātesamības svarīgums, lai uzraudzītu pacientu situācijās, kad nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība;
 - ✓ mājās jābūt pieejamām ārstējošā ārsta parakstītajām zālēm ISR ārstēšanai vai premedikācijai, un tās atbilstoši jālieto;
 - ✓ infūzijas un jebkādu ISR reģistrācijai jāizmanto žurnāls, un šis žurnāls jāņem līdzi, ierodoties vizītēs pie ārstējošā ārsta.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Elfabrio 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
pegunigalsidasum alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 20 mg alfa pegunigalazīdāzes 10 ml (2 mg/ml).
Katrs flakons satur 5 mg alfa pegunigalazīdāzes 2,5 ml (2 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Trinātrijs citrāta dihidrāts
Citronskābe
Nātrijs hlorīds
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

20 mg/10 ml
5 mg/2,5 ml
1 flakons
5 flakoni
10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Elfabrio 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
pegunigalsidasum alfa
i.v. pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

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

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Elfabrio 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *pegunigalsidasum alfa*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Elfabrio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Elfabrio ievadīšanas
3. Kā ievada Elfabrio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Elfabrio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Elfabrio un kādam nolūkam to lieto

Elfabrio satur aktīvo vielu alfa pegunigalazīdāzi, un to lieto kā enzīmu aizstājterapiju pieaugušiem pacientiem ar apstiprinātu Fabri slimību. Fabri slimība ir reta ģenētiska slimība, kas var skart daudzas ķermeņa daļas. Pacientiem ar Fabri slimību no organisma šūnām neizdalās taukaina viela, tā uzkrājas asinsvadu sienās un var izraisīt orgāna mazspēju. Šī taukainā viela pacientu šūnās uzkrājas tāpēc, ka viņiem pietiekamā daudzumā neveidojas enzīms, ko sauc par α -galaktozidāzi-A (enzīms, kas ir atbildīgs par šīs vielas noārdīšanos). Elfabrio lieto ilgstoši, lai papildinātu vai aizvietotu šo enzīmu pieaugušiem pacientiem, kuriem ir apstiprināta Fabri slimība.

2. Kas Jums jāzina pirms Elfabrio ievadīšanas

Nelietojiet Elfabrio šādos gadījumos

- ja Jums ir smaga alerģija pret alfa pegunigalazīdāzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Elfabrio lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs ārstējaties ar Elfabrio, Jums zāļu pilināšanas (infūzijas) laikā vai tūlīt pēc tam var rasties blakusparādības (skatīt 4. punktu). Tās sauc par **ar infūziju saistītām reakcijām** un reizēm tās var būt smagas.

- Ar infūziju saistītās reakcijas var būt reibonis, galvassāpes, slikta dūša, zems asinsspiediens, nogurums un drudzis. Ja Jums rodas ar infūziju saistīta reakcija, **Jums tas nekavējoties jāpastāsta ārstam.**

- Ja Jums radusies ar infūziju saistīta reakcija, Jums var papildus nozīmēt zāles, lai ārstētu vai palīdzētu novērst šādu reakciju rašanos nākotnē. Šīs zāles var būt zāles, ko izmanto alerģiju ārstēšanai (antihistamīna līdzekļi), zāles, kuras izmanto drudža ārstēšanai (pretdrudža līdzekļi), kā arī zāles iekaisuma mazināšanai (kortikosteroīdi).
- Ja ar infūziju saistītā reakcija ir smaga, ārsts nekavējoties pārtrauks infūzijas ievadīšanu un uzsāks atbilstošu ārstēšanu vai arī samazinās infūzijas ātrumu.
- Ja rodas smagas ar infūziju saistītas reakcijas un/vai izzūd šo zāļu iedarbība, ārsts veiks asins analīzi, lai noteiktu, vai Jums nav izveidojušās antivielas, kas varētu ietekmēt ārstēšanas iznākumu.
- Vairumā gadījumu Jūs joprojām varēsiet lietot Elfabrio, arī tad, ja Jums radīsies ar infūziju saistīta reakcija.

Ļoti retos gadījumos imūnsistēma var neatpazīt Elfabrio, izraisot imunoloģisku nieru slimību (membranoproliferatīvs glomerulonefrīts). Klīnisko pētījumu laikā ir reģistrēts tikai viens gadījums, un vienīgie ziņotie simptomi bija īslaicīga nieru darbības pasliktināšanās ar pārmērīgu olbaltumvielu daudzumu urīnā. Simptomi izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem. Elfabrio drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 17 gadiem nav pierādīta.

Citas zāles un Elfabrio

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat lietot Elfabrio, ja Jūs esat grūtniece, jo nav pieredzes par Elfabrio lietošanu grūtniecēm. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai Elfabrio izdalās mātes pienā. Pastāstiet ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai arī pārtraukt lietot Elfabrio, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Elfabrio lietošanas Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Elfabrio var izraisīt reiboni vai vertigo. Ja Elfabrio lietošanas dienā Jūs jūtat reiboni vai vertigo, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, kamēr nejūtaties labāk.

Elfabrio satur nātriju

Šīs zāles satur 46 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 10 ml flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 2% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 11,5 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 2,5 ml flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā ievada Elfabrio

Šīs zāles drīkst lieto tikai tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze Fabri slimības vai citu līdzīgu slimību ārstēšanā, un tās drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists.

Ieteicamā deva ir 1 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada vienu reizi divās nedēļās.

Ārsts var ieteikt Jums ārstēties mājās apstākļos, ja atbildīsiet noteiktiem kritērijiem. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, ja vēlaties ārstēšanu veikt mājās apstākļos.

Skatīt veselības aprūpes speciālistiem paredzēto informāciju šīs lietošanas instrukcijas beigās.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību rodas infūzijas laikā vai neilgi pēc tās (“ar infūziju saistīta reakcija”, skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ārstēšanā lietojot Elfabrio, Jums var rasties kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām.

Nopietnas blakusparādības

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināta jutība un nopietna alerģiska reakcija (simptomi ietver pārmērīgu un ilgstošu elpceļu muskuļu saraušanos, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu (bronhu spazmas), sejas, mutes un rīkles pietūkumu, sēkšanu, zemu asinsspiedienu, nātreni, apgrūtinātu rīšanu, izsitumus, elpas trūkumu, pietūkumu, diskomforta sajūtu krūškurvī, niezi, šķaudīšanu un aizliktu degunu).

Ja rodas šīs blakusparādības, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību un pārtrauciet infūziju. Ja nepieciešams, ārsts uzsāks ārstēšanu.

Citas blakusparādības

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- ar infūziju saistītas reakcijas;
- vājums;
- slikta dūša (nelabums);
- izsitumi;
- sāpes vēderā;
- reibonis;
- sāpes;
- sāpes krūškurvī;
- galvassāpes;
- muskuļu un locītavu sāpes;
- sajūtas, kas līdzīgas nejutīgumam, notirpumam vai durstīšanai (parestēzija);
- nieze (nātrene);
- caureja;
- vemšana;
- drebuļi;
- ādas apsārtums (eritēma);
- griešanās sajūta (vertigo), uzbudinājums, aizkaitināmība vai apjukums;
- normāla sirds ritma izmaiņas;
- uzbudinājums.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- drebuļi (trīce);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- bronhu spazmas (bronhu muskuļu saraušanās, kas izraisa elpceļu nosprostošanos) un apgrūtināta elpošana;
- rīkles kairinājums;
- paaugstināta ķermeņa temperatūra;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- nemierīgo kāju sindroms;
- roku un kāju nervu bojājums, kas izraisa sāpes vai nejutīguma, dedzināšanas un notirpuma sajūtu (perifērā neiropātija);
- nervu sāpes (neiralģija);

- dedzināšanas sajūta;
- pietvīkums;
- slimība, kuras gadījumā kuņģa skābe ieplūst barības vadā (gastroezofageālā refluksa slimība);
- kuņģa gļotādas iekaisums (dispepsija);
- gremošanas traucējumi;
- gāzu uzkrāšanās (meteorisms);
- samazināta svīšana (hipohidroze);
- imunoloģiska nieru slimība, kuras gadījumā urīnā ir pārmērīgs olbaltumvielu daudzums un rodas nieru darbības traucējumi (membranoproliferatīvs glomerulonefrīts);
- hroniska nieru slimība;
- pārmērīgs olbaltumvielu daudzums urīnā (proteīnūrija);
- audu bojājums, ko izraisa vēnā ievadāmo zāļu noplūde vai nejauša infūzija apkārtējos audos (ekstravazācija infūzijas vietā);
- apakšstilbu vai plaukstu pietūkums (tūska);
- roku vai kāju pietūkums;
- gripai līdzīga slimība;
- aizlikts deguns un šķaudīšana;
- sāpes infūzijas vietā;
- palielināts aknu enzīmu un urīnskābes līmenis asinīs, palielināta olbaltumvielu/kreatinīna attiecība urīnā, balto asins šūnu piejaukums urīnā, ko nosaka laboratoriskajās analīzēs;
- palielināta ķermeņa masa;
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- lēna sirdsdarbība (bradikardija);
- sirds kambara sienas sabiezējums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Elfabrio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kartona kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C).

Pēc atšķaidīšanas atšķaidītais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, atšķaidīto šķīdumu drīkst uzglabāt ne ilgāk par 24 stundām ledusskapī (2 °C-8 °C) vai ne ilgāk par 8 stundām istabas temperatūrā (līdz 25 °C).

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt daļiņas vai šķīdums ir mainījis krāsu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Elfabrio satur

- Aktīvā viela ir alfa pegunigalzidāze. Katrs flakons satur 20 mg alfa pegunigalzidāzes 10 ml vai 5 mg alfa pegunigalzidāzes 2,5 ml (2 mg/ml).

- Citas sastāvdaļas ir trinātrija citrāta dihidrāts, citronskābe un nātrija hlorīds (skatīt 2. punktu “Elfabrio satur nātriju”).

Elfabrio ārējais izskats un iepakojums

Dzidrs un bezkrāsains šķīdums caurspīdīgā stikla flakonā, kas noslēgts ar gumijas aizbāzni un aizvalcēts ar noplēšamu alumīnija vāciņu.

Iepakojuma lielumi: 1, 5 vai 10 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

Ražotājs

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Atšķaidīšana (izmantojot aseptisku tehniku)

- 1) Aprēķiniet kopējo infūzijai nepieciešamo flakonu skaitu.

Nepieciešamais flakonu skaits ir atkarīgs no kopējās nepieciešamās devas katram individuālajam pacientam un, lai to noteiktu, nepieciešams aprēķināt devu atkarībā no ķermeņa masas.

Turpmāk attēlots kopējās devas aprēķināšanas piemērs 80 kg smagam pacientam, kuram nozīmēta deva 1 mg/kg:

- Pacienta ķermeņa masa (kg) ÷ 2 = Devas tilpums (ml).
- Piemērs: 80 kg smags pacients ÷ 2 = 40 ml (ievelkamais tilpums).

- Šajā piemērā ir nepieciešami 4 flakoni ar 10 ml (vai 16 flakoni ar 2,5 ml).
- 2) Pirms atšķaidīšanas ļaujiet nepieciešamajam flakonam sasniegt istabas temperatūru (aptuveni 30 minūtes).

Pārbaudiet flakonus vizuāli. Nelietojiet, ja vāciņš ir pazudis vai bojāts. Nelietojiet, ja redzamas daļiņas vai šķīdums ir mainījis krāsu.
Izvairieties no flakonu kratīšanas.
 - 3) No infūziju maisa atvelciet un izlejiet tādu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām tilpumu, kas tika aprēķināts 1. darbībā.
 - 4) Ievelciet nepieciešamo Elfabrio šķīduma tilpumu no flakoniem un atšķaidiet ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām līdz kopējam tilpumam atkarībā no pacienta ķermeņa masas, kā norādīts turpmāk.

Minimālais kopējais infūzijas tilpums atkarībā no pacienta ķermeņa masas

Pacienta ķermeņa masa	Minimālais kopējais infūzijas tilpums
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injicējiet Elfabrio šķīdumu tieši infūzijas maisā.

NEINJICĒJIET infūzijas maisa gaisa telpā.

Uzmanīgi apvēršiet infūzijas maisu, lai sajauktu šķīdumu, izvairoties no enerģiskas kratīšanas.

Atšķaidītais šķīdums jāievada, izmantojot sistēmā integrētu 0,2 µm filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju.