

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Elfabrio 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 20 mg ta' pegunigalsidase alfa f'volum ta' 10 mL jew 5 mg ta' pegunigalsidase alfa f'volum ta' 2.5 mL, f'konċentrazzjoni ta' 2 mg/mL.

Il-qawwa tindika l-kwantità ta' pegunigalsidase alfa b'konsiderazzjoni tal-pegilazzjoni.

Pegunigalsidase alfa huwa magħmul fiċ-ċelluli tat-tabakk (ċelluli *Nicotiana tabacum* BY2) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Is-sustanza attiva, pegunigalsidase alfa, hija konjugat kovalenti ta' prh-alpha-GAL-A ma' polyethylene glycol (PEG).

Il-qawwa ta' dan il-prodott mediċinali m'għandhiex titqabbel ma' dik ta' proteina pegilata jew mhux pegilata oħra tal-istess klassi terapewtika. Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 5.1.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 10 mL fih 46 mg ta' sodium.

Kull kunjett ta' 2.5 mL fih 11.5 mg ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Elfabrio huwa indikat għal terapija ta' sostituzzjoni tal-enzimi fit-tul f'pazjenti adulti b'dijanjożi kkonfermata tal-marda ta' Fabry (defiċjenza ta' alpha-galactosidase).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Elfabrio irid jiġi mmanigġjat minn tabib b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti bil-marda ta' Fabry.

Miżuri xierqa ta' appoġġ mediku għandhom ikunu disponibbli fil-pront meta Elfabrio jingħata lil pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, jew li kellhom reazzjonijiet severi ta' sensitività eċċessiva għal Elfabrio fil-passat.

Trattament minn qabel b'antistamini u/jew kortikosteroidi jista' jkun rakkomandabbli għal pazjenti li qabel kellhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal Elfabrio jew għal xi trattament ieħor ta' terapija ta' sostituzzjoni tal-enżimi (ERT, *enzyme replacement therapies*) (ara sezzjoni 4.4).

Požoloġija

Id-doża rakkomandata ta' pegunigalsidase alfa hija 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija darba kull ġimagħtejn.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni, ara sezzjoni 6.6.

Pazjenti li jaqilbu t-trattament minn agalsidase alfa jew beta

Għall-ewwel 3 xhur (6 infużjonijiet) ta' trattament b'Elfabrio, il-kors ta' trattament ta' qabel għandu jiġi ppreservat b'waqfien gradwali tat-trattament ta' qabel ibbażat fuq it-tollerabilità xierqa tal-pazjenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied.

Anzjani (≥ 65 sena)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Elfabrio f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena ma ġewx evalwati u għal dawn il-pazjenti ma jistgħux jiġu rakkomandati korsijiet ta' doża alternattiva. Pazjenti anzjani jistgħu jiġu ttrattati bl-istess doża bħal pazjenti adulti oħra, ara sezzjoni 5.1.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Elfabrio fit-tfal u l-adolexxenti b'età ta' 0-17-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu bħala infużjoni fil-vini biss.

Elfabrio m'għandux jiġi infuż fl-istess pajp għall-ghoti fil-vini flimkien ma' prodotti oħra.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Wara l-preparazzjoni, id-dilwizzjoni għandha tingħata permezz ta' infużjoni fil-vini u ffiltrata permezz ta' filtru fil-pajp ta' 0.2 µm b'irbit baxx mal-proteini.

Il-pazjent għandu jiġi osservat għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs, *infusion-related reactions*) għal sagħtejn wara l-infużjoni; ara sezzjoni 4.4.

Għal aktar dettalji dwar kif timmaniġġja Elfabrio qabel l-ghoti, ara sezzjoni 6.6.

Għoti d-dar

Jekk il-pazjent qed jittollera l-infużjonijiet tiegħu tajjeb u ma kellu l-ebda IRR moderata jew severa għal ftit xhur tista' tiġi kkunsidrata infużjoni ta' Elfabrio d-dar.

Id-deċiżjoni li l-infużjoni tibda tingħata d-dar għandha tittiehed wara evalwazzjoni u rakkomandazzjoni mit-tabib li jkun qed jikkura lill-pazjent. Il-pazjent għandu jkun medikament stabbli. L-infrastruttura, ir-riżorsi u l-proċeduri tal-ghoti tal-infużjoni d-dar, inkluż it-taħriġ, għandhom ikunu stabbiliti u disponibbli għall-professjonist tal-kura tas-saħħa responsabbli mill-ghoti tal-infużjoni d-dar.

Il-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jkun disponibbli f'kull hin waqt l-ghoti tal-infużjoni d-dar u għal żmien speċifikat wara l-infużjoni.

Qabel ma jinbeda l-ghoti tal-infuzjoni d-dar, għandu jingħata taħriġ xieraq mit-tabib li jkun qed jikkura u/jew mill-infermier/a lill-pazjent u/jew lill-persuna li tiegħu hsiebu. Id-doża u r-rata tal-infuzjoni użati fl-ambjent tad-dar għandhom jibqgħu l-istess bhal dawk użati fl-ambjent ta' spart; għandhom jinbidlu biss taħt is-superviżjoni tat-tabib li jkun qed jikkura lill-pazjent.

Ir-rata tal-infuzjoni u t-tul tal-infuzjoni

Tabella 1: Doża u hin tal-infuzjoni rakkomandati għall-ghoti fil-vini ta' Elfabrio

Infużjoni inizjali 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull ġimagħtejn			
Piż tal-ġisem (Kg)	Volum totali (mL)	Hin kemm iddum l-infużjoni	Rata tal-infużjoni*
sa 70	150 mL	mhux inqas minn 3 sigħat	0.83 mL/min (50 mL/sieġha)
70-100	250 mL	mhux inqas minn 3 sigħat	1.39 mL/min (83.33 mL/sieġha)
> 100	500 mL	mhux inqas minn 3 sigħat	2.78 mL/min (166.67 mL/sieġha)
Infużjoni ta' manutenzjoni			
Il-hin immirat ta' kemm iddum l-infużjoni jista' jintlaħaq skont it-tollerabilità tal-pazjent. Iż-żieda fir-rata tal-infuzjoni għandha tinkiseb gradwalment mill-bidu bir-rata li fiha tingħata l-ewwel infużjoni.			
1 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull ġimagħtejn			
Piż tal-ġisem (Kg)	Volum totali (mL)	Hin kemm iddum l-infużjoni	Rata tal-infużjoni*
sa 70	150 mL	mhux inqas minn 1.5 sigħat	1.68 mL/min (100 mL/sieġha)
70-100	250 mL	mhux inqas minn 1.5 sigħat	2.78 mL/min (166.67 mL/sieġha)
> 100	500 mL	mhux inqas minn 1.5 sigħat	5.56 mL/min (333.33 mL/sieġha)

*ir-rata tal-infuzjoni tista' tiġi aġġustata f'każ ta' reazzjoni għall-infuzjoni (ara sezzjoni 4.4)

Jekk il-pazjenti jkollhom reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, inklużi reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jew reazzjonijiet anafilattici waqt infużjoni, l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament u għandu jinbeda trattament mediku xieraq (ara sezzjoni 4.4).

Kwalunkwe pazjent li jkollu avvenimenti avversi waqt l-ghoti tal-infuzjoni d-dar jehtieg li jwaqqaf il-proċess tal-infuzjoni immedjatament u jfittex l-attenzjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa. Infużjonijiet sussegwenti jista' jkollhom bżonn isiru f'ambjent kliniku.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Ġew irrappurtati reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs), definiti bħala kwalunkwe avvenimenti avversi relatati li jibdwu wara l-bidu tal-infużjoni u sa sagħtejn wara t-tmiem tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8). L-aktar sintomi ta' IRRs osservati b'mod komuni kienu sensitività eċċessiva, ħakk, dardir, sturdament, tertir u wġiħ fil-muskoli.

L-immaniġġjar ta' IRRs irid ikun ibbażat fuq is-severità tar-reazzjoni, u jinkludi t-tnaqqis tar-rata tal-infużjoni u trattament bi prodotti mediċinali bħal antistamini, sustanzi kontra d-deni u/jew kortikosteroidi, għal reazzjonijiet ħfief sa moderati. Trattament minn qabel b'antistamini u/jew kortikosteroidi jista' jipprevjeni reazzjonijiet sussegwenti f'dawk il-każijiet fejn kien meħtieġ trattament sintomatiku, għalkemm IRRs seħħew f'xi pazjenti wara li rċevew trattament minn qabel (ara sezzjoni 4.2).

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġew irrappurtati f'pazjenti fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Bħal kull prodott li jingħata minn ġol vina u li fih il-proteini, jistgħu jseħħu reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku li jistgħu jinkludu anġjoedima lokalizzata (inkluża nefħa tal-wiċċ, tal-halq u tal-griżmejn), bronkospazmu, pressjoni baxxa, urtikarja ġeneralizzata, diffikultà biex tibra', raxx, qtugħ ta' nifs, fwawar, skumdità fis-sider, ħakk, u kongestjoni fl-imnieher. Jekk isehħu reazzjonijiet allergiċi jew anafilattiċi severi, huwa rakkomandat it-twaqqif immedjat ta' Elfabrio u għandhom jiġu segwiti l-istandards mediċi attwali għat-trattament ta' emergenza. F'pazjenti li kellhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi waqt l-infużjoni ta' Elfabrio, għandu jkun hemm kawtela meta jseħħ re-challenge [meta jerga' jitfaċċa l-AE wara li terġa' tinbeda l-mediċina] u għandu jkun disponibbli fil-pront appoġġ mediku xieraq. Barra minn hekk, għall-pazjenti li kellhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi b'infużjoni ta' ERT inkluż Elfabrio, għandu jkun disponibbli fil-pront appoġġ mediku xieraq.

Immunogeniċità

Fi studji kliniċi, ġie osservat żvilupp ta' antikorpi kontra l-mediċina (ADA, *anti-drug antibodies*) ikkawżati mit-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Il-preżenza ta' ADAs għal Elfabrio tista' tkun assoċjata ma' riskju oġġla ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, u IRRs severi huma aktar probabbli li jseħħu f'pazjenti pożittivi għall-ADA. Pazjenti li jiżviluppaw reazzjonijiet għall-infużjoni jew immuni bi trattament b'Elfabrio għandhom jiġu mmonitorjati.

Barra dan, pazjenti li huma pożittivi għall-ADA għal terapiji oħra ta' sostituzzjoni ta' enżimi, li kellhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal Elfabrio u pazjenti li qed jaqilbu għal Elfabrio għandhom jiġu mmonitorjati.

Glomerulonefrite membranoproliferattiva

Depożizzjonijiet ta' kumplessi immuni potenzjalment jistgħu jseħħu waqt it-trattament b'ERTs, bħala manifestazzjoni ta' rispons immunologiku għall-prodott. Każ wieħed ta' glomerulonefrite membranoproliferattiva kien irrappurtat waqt l-iżvilupp kliniku ta' Elfabrio, minhabba depożizzjonijiet immuni fil-kliewi (ara sezzjoni 4.8). Dan l-avveniment wassal għal tnaqqis temporanju fil-funzjoni tal-kliewi, li tjieb mat-twaqqif tal-prodott mediċinali.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 46 mg sodium f'kull kunjett ta' 10 mL, ekwivalenti għal 2% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Dan il-prodott mediċinali fih 11.5 mg sodium f'kull kunjett ta' 2.5 mL, ekwivalenti għal 1% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni u l-ebda studju *in vitro* dwar il-metaboliżmu. Abbażi tal-metaboliżmu tiegħu, pegunigalsidase alfa huwa kandidat improbabbli għal interazzjonijiet bejn mediċina u oħra medjati miċ-ċitokromu P450.

Elfabrio huwa proteina u huwa mistenni li jiġi degradat metabolikament permezz tal-idrolisi tal-peptidi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' pegunigalsidase alfa f'nisa tqal. Studji fl-annimali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti fir-rigward tal-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' Elfabrio waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar.

Treddigh

Mhux magħruf jekk pegunigalsidase alfa/il-metaboliti jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. *Data* farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali wriet eliminazzjoni ta' Elfabrio fil-halib tas-sider (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Elfabrio, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda studju li jevalwa l-effett potenzjali ta' pegunigalsidase alfa fuq il-fertilità fil-bnedmin. Studji fl-annimali ma juru l-ebda evidenza ta' fertilità indebolita (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sturdament jew mejt kienu osservati f'xi pazjenti wara l-ġhoti ta' Elfabrio. Dawn il-pazjenti għandhom joqogħdu lura milli jsuqu jew jużaw magni sakemm is-sintomi jbattu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu reazzjonijiet relatati mal-infużjoni rrapportati f'6.3% tal-pazjenti, segwiti minn sensitività eċċessiva u astenja, kull waħda rrapportata minn 5.6% tal-pazjenti.

Fi studji kliniċi, 5 pazjenti (3.5%) kellhom reazzjoni serja li kienet ikkunsidrata bħala relatata ma' Elfabrio. Erbgħa minn dawn ir-reazzjonijiet kienu sensitività eċċessiva medjata minn IgE (bronkospazmu, sensitività eċċessiva) ikkonfermata li seħhet mal-ewwel infużjoni ta' Elfabrio u għaddiet fi żmien ġurnata wara l-okkorrenza.

Sommarju ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Id-*data* deskritta hawn taht tirrifletti *data* minn 141 pazjent bil-marda ta' Fabry li rċevew Elfabrio fi 8 studji kliniċi, fejn giet segwita l-pożoloġija ta' 1 mg/kg kull ġimagħtejn jew 2 mg/kg kull erba' ġimgħat għal minimu ta' infużjoni waħda sa 6 snin.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati fit-Tabella 2. L-informazzjoni hija pprezentata skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000); rari ħafna (< 1/10 000); frekwenka mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rrappurtati waqt it-trattament b'Elfabrio

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	
	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja	sensittività eċċessiva* sensittività eċċessiva tat-tip I*	
Disturbi psikjatriċi	aġitazzjoni*	insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża	parestesija* sturdament* uġiġħ ta' ras*	sindrome tar-riglejn irrekwieta newropatija periferali nevralġija sensazzjoni ta' ħruq roġħda*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mejt	
Disturbi vaskulari		fwawar pressjoni baxxa* pressjoni għolja* limfedima
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		bronkospazmu* qtuġħ ta' nifs* irritazzjoni fil-gerżuma* kongestjoni fl-imnieher* għatis*
Disturbi gastro-intestinali	dardir* uġiġħ addominali* dijarea rimettar*	marda ta' rifluss gastroesofagali gastrite dispepsja gass
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	raxx* eritema* ħakk*	ipoidrozi
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	artralġja uġiġħ muskolu-skeletriku*	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		glomerulonefrite membranoproliferattiva marda kronika tal-kliewi proteina fl-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		uġiġħ fil-bżiežel
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	astenja* tkexkix ta' bard* uġiġħ fis-sider* uġiġħ*	estravasazzjoni fis-sit tal-infużjoni edima marda simili għall-influwenza uġiġħ fis-sit tal-infużjoni
Investigazzjonijiet		żieda fit-temperatura tal-ġisem* żieda fl-enżimi tal-fwied żieda fil-proporzjon tal-proteina fl-awrina/kreatinina awrina pożittiva għaċ-ċelluli bojod tad-demmm żieda ta' aċidu uriku fid-demmm żieda fil-piż
Korrimment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	reazzjoni relatata mal-infużjoni*	

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	
	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-qalb	ekstrasistoli supraventrikulari	bradikardija* ipertrofija tal-ventriklju tax-xellug
It-termini ppreferuti li ġejjin ġew miġbura f'daqqa fit-Tabella 2: • sensitività eċċessiva tinkludi: sensitività eċċessiva għall-medicina • aġitazzjoni tinkludi: nervożità • uġiġħ addominali tinkludi: skumdità addominali • raxx tinkludi: raxx makulari bl-infafet u raxx bil-hakk • ebusija muskuloskeletrika rreġistrata bħala wġiġħ muskuloskeletriku tinkludi: majalġja • astenja tinkludi: telqa u gheja • uġiġħ fis-sider tinkludi: skumdità fis-sider u uġiġħ fis-sider mhux ġej mill-qalb • uġiġħ tinkludi: uġiġħ fl-estremittajiet • edima periferali rreġistrata bħala edima		

* Termini ppreferuti kkunsidrati bħala IRR kif deskritt fis-sezzjoni t'hawn taht.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (reazzjonijiet avversi fl-żmien sagħtejn mill-infużjoni)

IRRs ġew irrappurtati f'total ta' 32 pazjent (22%): 26 pazjent (23%) ittrattati b'1 mg/kg kull ġimagħtejn u 6 pazjenti (20%) ittrattati b'2 mg/kg kull erba' ġimagħat. L-aktar sintomi rappurtati b'mod komuni assoċjati ma' IRRs irrappurtati għad-dożaġġ ta' 1 mg/kg kienu: sensitività eċċessiva, tkexxix ta' bard, sturdament, raxx u hakk. Għad-doża ta' 2 mg/kg l-aktar sintomu rappurtat b'mod komuni kien uġiġħ. L-IRRs fil-biċċa l-kbira kienu ħfief jew moderati fl-intensità u għaddew bi trattament kontinwu; madankollu, 5 pazjenti (kollha rġiel, doża ta' 1 mg/kg) kellhom 5 IRRs severi. Dawn il-5 IRRs kienu serji wkoll. Erbgha minn dawn l-avvenimenti kienu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva tat-tip I ikkonfermati u 3 wasslu għat-twaqqif mill-istudju. Pazjent ieħor aktar tard ġie rtirat mill-istudju, wara li seħħet IRR moderata oħra. Madankollu, il-5 pazjenti kollha rkupraw fil-jum ta' wara li seħħet ir-reazzjoni bi trattament xieraq. IRRs seħħew prinċipalment fl-ewwel sena ta' trattament b'Elfabrio u ma kienet osservata l-ebda IRR serja matul it-tieni sena u wara dan.

Immunogeniċità

Fi studji kliniċi, 17 minn 111-il pazjent (16%) ittrattati b'1 mg/kg Elfabrio kull ġimagħtejn u 0 minn 30 pazjent ittrattati b'2 mg/kg Elfabrio kull erba' ġimagħat żviluppaw antikorpi kontra l-medicina (ADAs, *anti-drug antibodies*) indotti mit-trattament.

Glomerulonefrite membranoproliferattiva

Matul l-iżvilupp kliniku ta' Elfabrio, pazjent wiehed minn 136 irrapporta avveniment sever ta' glomerulonefrite membranoproliferattiva wara li rċieva trattament għal aktar minn sentejn. Il-pazjent kien pożittiv għall-ADA fil-bidu tal-infużjonijiet. L-avveniment wassal għal tnaqqis temporanju fl-eGFR u zieda fil-livell ta' proteina fl-awrina, mingħajr l-ebda sinjal jew sintomu addizzjonali. Bijopsija żvelat in-natura medjata mill-kompless immuni ta' dan l-avveniment. Mal-waqfien tat-trattament, il-valuri tal-eGFR stabbilizzaw u l-glomerulonefrite ġiet irrappurtata li kienet qed tgħaddi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda rapport ta' doża eċċessiva ta' Elfabrio waqt l-istudji kliniċi. Id-doża massima ta' Elfabrio studjata kienet ta' 2 mg/kg ta' piż tal-ġisem kull ġimagħtejn u ma ġewx identifikati sinjali u sintomi speċifiċi wara l-oġhla doži. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati kienu reazzjoni relatata mal-infużjoni u uġiġh f'estremità. Jekk ikun hemm suspett ta' doża eċċessiva, għandha tiġi mfittxija attenzjoni medika b'urġenza.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħra tal-apparat alimentari u tal-metaboliżmu, enzimi, kodiċi ATC: A16AB20.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Is-sustanza attiva ta' Elfabrio hija pegunigalsidase alfa. Pegunigalsidase alfa huwa forma pegilata rikombinanti ta' α -galactosidase-A umana. Is-sekwenza tal-aċidi amminiċi tal-forma rikombinanti hija simili għall-enżima umana li sseħħ b'mod naturali.

Pegunigalsidase alfa jissupplimenta jew jissostitwixxi α -galactosidase-A, l-enżima li tikkatalizza l-idrolisi tal-partijiet α -galactosyl terminali ta' oligosakkaridi u polisakkaridi fil-lisożoma, u b'hekk inaqqas l-ammont ta' akkumulazzjoni ta' globotriaosylceramide (Gb3) u globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3).

Effikaċja klinika u sigurtà

Effikaċja

L-effikaċja u s-sigurtà ta' pegunigalsidase alfa ġew evalwati f'142 pazjent (94 raġel u 48 mara), li minnhom 112 kienu qed jirċievu pegunigalsidase alfa 1 mg/kg kull ġimagħtejn (EOW, *every other week*).

Sottostrat tal-marda

Analizi ta' bijopsiji tal-kliwi minn pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel ittrattati b'pegunigalsidase alfa fi studju ta' fażi 1/2 wera tnaqqis tas-sottostrat globotriaosylceramide (Gb3) mill-kapillari peritubulari tal-kliwi, imkejje permezz ta' BLISS (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*, Sistema ta' Għoti ta' Punti għall-Inklużjoni tal-Lipidi Barisoni) ta' 68% fil-popolazzjoni globali (inklużi nisa, irġiel klassiċi u rġiel mhux klassiċi esposti għal doži ttestjati differenti; n=13) wara 6 xhur ta' trattament. Barra minn hekk, 11 minn 13-il individwu b'bijopsiji disponibbli kellhom tnaqqis sostanzjali ($\geq 50\%$) fil-punteġġ BLISS tagħhom wara 6 xhur ta' trattament. Lyso-Gb3 fil-plażma naqas b'49% wara 12-il xahar ta' trattament (n=16) u bi 83% wara 60 xahar ta' trattament (n=10). Fi studju ta' fażi 3, fejn il-pazjenti kienu qed jaqilbu minn agalsidase beta għal pegunigalsidase alfa, il-valuri ta' Lyso-Gb3 fil-plażma baqgħu stabbli wara 24 xahar ta' trattament (valur medju ta' +3.3 nM, n=48).

Funzjoni tal-kliwi

Il-funzjoni tal-kliwi kienet evalwata permezz tar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR, *estimated glomerular filtration rate* – ekwazzjoni CKD-EPI) u l-inklinazzjoni annwalizzata tal-kejl tagħha kienet il-punt finali primarju għall-effikaċja f'żewġ studji ta' fażi 3 f'pazjenti adulti bil-marda ta' Fabry li qabel kienu ġew ittrattati b'ERT: BALANCE (studju ewlieni), paragon randomised, double blinded, ras imb'ras ma' agalsidase beta, wara bidla minn agalsidase beta f'xahar 12 (analizi primarja) u f'xahar 24, u studju *open label* bi grupp wiehed, wara bidla minn agalsidase alfa, it-tnejn segwiti minn studju ta' estensjoni fit-tul.

L-ebda konklużjoni finali dwar in-nuqqas ta' inferjorità fuq agalsidase beta kif imkejje mill-eGFR annwalizzata ma tista' tiġi rkuprata mill-istudju prinċipali peress li d-data għall-paragun tal-punt finali primarju fix-xahar 12 waħedha ma kinitx informattiva biżżejjed minhabba d-disinn u d-daqs tal-prova. Madankollu, l-inklinazzjonijiet medjani tal-eGFR mil-linja bażi sa xahar 24 ta' pegunigalsidase u l-paragun agalsidase beta deħru qrib. Fix-xahar 12, l-inklinazzjonijiet medji għall-eGFR kienu ta' -2.507 mL/min/1.73 m²/sena għall-grupp ta' pegunigalsidase alfa u -1.748 għall-grupp ta' agalsidase beta (differenza -0.759 [-3.026, 1.507]). Fix-xahar 24, l-inklinazzjonijiet medjani għall-eGFR kienu ta' -2.514 [-3.788; -1.240] mL/min/1.73 m²/sena għall-grupp ta' pegunigalsidase alfa u -2.155 [-3.805; -0.505] għall-grupp ta' agalsidase beta (differenza -0.359 [-2.444; 1.726]).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Elfabrio f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-marda ta' Fabry (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-profilu farmakokinetiċi (PK, *pharmacokinetic*) fil-plażma ta' pegunigalsidase alfa kienu kkaratterizzati matul il-kors tal-iżvilupp kliniku b'0.2, 1, u 2 mg/kg mogħtija kull ġimagħtejn f'pazjenti adulti bil-marda ta' Fabry. Ir-riżultati farmakokinetiċi għat-tliet livelli tad-doża kollha wrew li l-eżima kienet disponibbli matul l-intervalli ta' ġimagħtejn b'half-life ($t_{1/2}$) fil-plażma li tvarja minn 53-134 siegħa fil-gruppi tad-doża kollha u l-ġurnata taż-żjara. Il-valur medju għall-AUC_{0-∞} żdied ma' zieda fid-doża f'Jum 1 u matul l-istudju. Il-valuri medji għall-AUC_{0-2 ġimgħat} normalizzata bid-doża kienu simili għal-livelli kollha tad-doża, li jindikaw proporzjonalità lineari mad-doża. Għall-pazjenti li rċevew 1 u 2 mg/kg Elfabrio, kien hemm żidiet fil-medja ta' $t_{1/2}$ u AUC_{0-∞} b'żieda fit-tul tat-trattament u tnaqqis korrispondenti fis-Cl u V_z, li jissuggerixxu tneħħija saturata.

Pegunigalsidase alfa huwa proteina u huwa mistenni li jiġi degradat metabolikament permezz tal-idrolisi tal-peptidi. Konsegwentement, indeboliment fil-funzjoni tal-fwied i mhux mistennija li taffettwa l-farmakokinetika ta' Elfabrio b'mod klinikament sinifikanti. Il-piż molekulari ta' pegunigalsidase alfa huwa ta' ~116 KDa, li huwa d-doppju tal-valur cut-off għall-filtrazzjoni glomerulari, u b'hekk huma esklużi l-filtrazzjoni u/jew id-degradazzjoni proteolitika fil-kliewi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

M'hemmx studji fuq l-annimali biex jiġi evalwat il-potenzjal karċinogeniku jew mutageniku ta' Elfabrio.

Fl-istudju ta' 6 xhur dwar it-tossiċità kronika fil-ġrieden, żieda fl-inċidenza u/jew severità medja ta' nefropatija multifokali u infiltrazzjoni limfoċitika interstizjali fil-kliewi u vakuolazzjoni epatoċitika u nekrosi tal-epatoċiti fil-fwied kienu limitati għall-irġiel u n-nisa li ngħataw id-doża għolja ta' 40 mg/kg/injezzjoni (3.2 darbiet aktar mill-esponiment fil-bnedmin, f'termini tal-AUC, wara doża ta' 1 mg/kg); fix-xadini, kienet innutata żieda fl-inċidenza ta' ipertrofija taċ-ċelluli Kupffer fil-fwied (7.6 darbiet aktar mill-AUC mil-huqa fil-bnedmin wara doża ta' 1 mg/kg); is-sejbiet kollha għaddew matul il-perjodu ta' rkupru.

Studji fuq l-annimali wrew esponiment sistemiku baxx fil-fetu (bejn 0.005 u 0.025% tal-esponiment sistemiku tal-omm) u fi frieħ li kienu qed jerdgħu (massimu ta' 0.014% meta mqabbel mal-esponiment sistemiku tal-omm) wara trattament ripetut ta' annimali ommijiet b'pegunigalsidase alfa. Studji dwar il-fertilità u l-effett tossiku fuq l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu ma wrewx evidenza ta' fertilità indebolita, effett tossiku fuq l-embriju jew teratoġenicità. Madankollu, ma sarux studji b'pegunigalsidase alfa dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp ta' qabel it-twelid u wara t-twelid u r-riskji għall-fetu u l-frieħ matul il-perjodu tard tat-tqala u matul it-treddiġh mhumieħ magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate tribasic dihydrate

Citric acid

Sodium chloride

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

Soluzzjoni għall-infużjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu giet muriġa għal 72 siegħakemm f'temperatura ta' 2 °C-8 °C u ta' inqas minn 25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa fil-frigġ (2 °C-8 °C) jew 8 sigħat jekk ikun maħżun f'temperatura ta' inqas minn 25 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C-8 °C).

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' 10 mL (ħġieġ ċar 15R) magħluq b'tapp tal-gomma miksi u ssiġillat b'għatu tal-aluminju li tista' tifthi billi tgħolliet.

Kunjett ta' 2.5 mL (ħġieġ ċar 6R) magħluq b'tapp tal-gomma miksi u ssiġillat b'għatu tal-aluminju li tista' tifthi billi tgħolliet.

Daqsijiet tal-pakkett ta' kunjett wieħed, 5 jew 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Elfabrio huwa għal infużjoni fil-vini biss. Għandha tintuża teknika aseptika.

Il-kunjetti huma għal użu ta' darba waħda biss.

Jekk ikun hemm suspett ta' kontaminazzjoni, il-kunjett m'għandux jintuża. Għandu jiġi evitat li jithawwad jew li jiċċaqlaq bis-saħħa dan il-prodott mediċinali.

Labar b'filtru m'għandhomx għalfejn jintużaw waqt il-preparazzjoni tal-infużjoni.

In-numru ta' kunjetti li għandhom jiġu dilwiti għandu jiġi determinat abbażi tal-piż tal-pazjent individwali u l-kunjetti meħtieġa għandhom jitnehhew mill-frigġ sabiex ikunu jistgħu jilhqqu t-temperatura tal-kamra (f'perjodu ta' madwar 30 minuta).

Dilwizzjoni

- 1) Iddetermina n-numru totali ta' kunjetti meħtieġa għall-infużjoni.

In-numru ta' kunjetti meħtieġa huwa bbażat fuq id-doża totali meħtieġa għal kull pazjent individwali u jeħtieġ li jiġi kkalkulat għal dożaġġ ibbażat fuq il-piż.

Eżempju ta' kalkolu tad-doża totali għal pazjent ta' 80 kg mogħti riċetta għal 1 mg/kg huwa kif ġej:

- $\text{Piż tal-pazjent (f'kg)} \div 2 = \text{Volum tad-doża (f'mL)}$
- Eżempju: Pazjent ta' 80 kg $\div 2 = 40 \text{ mL}$ (volum li għandu jingibed).
- F'dan l-eżempju, huma meħtieġa 4 kunjetti mill-kunjetti ta' 10 mL (jew 16-il kunjett mill-kunjetti ta' 2.5 mL).

- 2) Halli n-numru ta' kunjetti meħtieġa jilhq u t-temperatura tal-kamra qabel id-dilwizzjoni (madwar 30 minuta).

Spezzjona l-kunjetti viżwalment. Tużax jekk l-għatu ikun nieqes jew ikun miksur. Tużax jekk ikun hemm xi frak jew jekk tiġi osservata bidla fil-kulur.
Evita li thawwad jew li ċċaqlaq bis-saħħa lill-kunjetti.

- 3) Nehhi u armi l-istess volum kif ikkalkulat fil-pass 1 ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) mill-borża tal-infużjoni.
- 4) Iġbed il-volum meħtieġ ta' soluzzjoni ta' Elfabrio mill-kunjetti, u ddilwixxi b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), għal volum totali abbażi tal-piż tal-pazjent speċifikat fit-Tabella 4 hawn taħt.

Tabella 4: Volum totali minimu tal-infużjoni għall-pazjenti skont il-piż tal-ġisem

Piż tal-pazjent	Volum totali minimu tal-infużjoni
< 70 kg	150 mL
70–100 kg	250 mL
> 100 kg	500 mL

Injetta s-soluzzjoni ta' Elfabrio direttament fil-borża tal-infużjoni.

TINJETTAX fl-ispazju tal-ajra fil-borża tal-infużjoni.

Aqleb il-borża tal-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod biex thallat is-soluzzjoni, filwaqt li tevita li thawwad jew li ċċaqlaq bis-saħħa.

Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata permezz ta' filtru fil-pajp ta' 0.2 µm b'irbit baxx mal-proteini.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott irid jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
L-Italja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 4 ta' Mejju 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Protalix Ltd.
2 Snunit St., Science Park,
Carmiel 2161401
L-Iżrael

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-użu ta' Elfabrio f'kull Stat Membru fid-dar, l-MAH irid jaqbel mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Elfabrio se jitqiegħed fis-suq, il-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa (HCP, *Healthcare Professionals*) kollha li huma mistennija jippreskrivu Elfabrio jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej, li jinkludi:

- Fuljett għall-HCP li jipprovdi informazzjoni rilevanti għall-HCP biex iħarreg lill-pazjent u/jew lill-persuna li tiegħu hsiebu biex jagħtu l-prodott id-dar, li jiddeskrivi l-elementi ewlenin li ġejjin:
 - ✓ lista ta' kontroll bi kriterji ta' eliġibilità għall-ġħoti tal-infużjoni d-dar
 - ✓ il-ħtieġa li tiġi preskritta medikazzjoni għat-trattament ta' IRRs u li l-pazjent/il-persuna li tiegħu hsiebu għandhom ikunu jistgħu jużawhom
 - ✓ il-ħtieġa għal medikazzjoni minn qabel jekk meħtieġ (b'antistamini u/jew kortikosteroidi) f'dawk il-pazjenti fejn kien meħtieġ trattament sintomatiku.
 - ✓ it-taħriġ tal-persuna li se tagħti l-infużjoni ta' pegunigalsidase alfa dwar kif jiġu identifikati IRRs
 - ✓ it-taħriġ tal-persuna li se tagħti l-infużjoni ta' pegunigalsidase alfa dwar il-preparazzjoni u l-ġħoti tal-prodott u l-użu tal-logbook
 - ✓ il-ħtieġa tal-logbook u l-funzjoni tiegħu fil-komunikazzjoni mat-tabib li qed jikkura
 - ✓ jiddeskrivi l-importanza li tkun preżenti l-persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent f'każ li tkun meħtieġa kura medika ta' emerġenza
- Gwida għall-pazjent/persuna li tiegħu hsiebu/HCP għall-ġħoti fid-dar li tiddeskrivi l-elementi ewlenin li ġejjin:
 - ✓ Istruzzjonijiet pass pass dwar it-teknika ta' preparazzjoni u ġħoti inkluża teknika asettika xierqa
 - ✓ ir-rata tad-dożaġġ u r-rata tal-infużjoni li se jiġu determinati mit-tabib li qed jikkura
 - ✓ sinjali u sintomi ta' IRRs u kif għandhom jiġu ttrattati jew immaniġġjati
 - ✓ l-importanza li tkun preżenti l-persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent biex tissorvelja l-pazjent f'każ li tkun meħtieġa kura medika ta' emerġenza
 - ✓ medikazzjoni preskritta mit-tabib li qed jikkura għall-IRR jew medikazzjoni li tingħata qabel l-infużjoni għandhom ikunu disponibbli d-dar u għandhom jintużaw kif xieraq
 - ✓ il-logbook għandu jintuża biex jirreġistra l-infużjoni u kwalunkwe IRR, u l-pazjent għandu jiehdu miegħu meta jżur lit-tabib li qed jikkura

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Elfabrio 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pegunigalsidase alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed fih 20 mg ta' pegunigalsidase alfa f'10 mL (2 mg/mL)
Kunjett wiehed fih 5 mg ta' pegunigalsidase alfa f'2.5 mL (2 mg/mL)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium citrate tribasic dihydrate
Citric acid
Sodium chloride
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

20 mg/10 mL
5 mg/2.5 mL
Kunjett wiehed
5 kunjetti
10 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal għol-vini wara d-dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Elfabrio 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pegunigalsidase alfa
IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu għal ġol-vini

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

20 mg/10 mL
5 mg/2.5 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Elfabrio 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni pegunigalsidase alfa

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Elfabrio u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Elfabrio
3. Kif jingħata Elfabrio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Elfabrio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Elfabrio u għalxiex jintuza

Elfabrio fih is-sustanza attiva pegunigalsidase alfa, u jintuza bħala terapija ta' sostituzzjoni tal-eżimi f'pazjenti adulti bil-marda ta' Fabry ikkonfermata. Il-marda ta' Fabry hija marda ġenetika rari li tista' taffettwa ħafna partijiet tal-ġisem. F'pazjenti bil-marda ta' Fabry, sustanza ta' xaham ma titneħħix miċ-ċelluli ta' ġisimhom, u takkumula fil-ħitan tal-kanali tad-demm u dan jista' jwassal għal insuffiċjenza tal-organi. Dan ix-xaham jakkumula fiċ-ċelluli ta' dawn il-pazjenti minhabba li m'għandhomx biżżejjed eżima msejja α -galactosidase-A, l-eżima responsabbli għat-tkissir tiegħu, u Elfabrio jintuza fit-tul biex jissupplimenta jew jissostitwixxi din l-eżima f'pazjenti adulti li għandhom il-marda ta' Fabry ikkonfermata.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Elfabrio

Tużax Elfabrio

- jekk inti allergiku ħafna għal pegunigalsidase alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel jintuza Elfabrio.

Jekk tiġi ttrattat b'Elfabrio, jista' jkollok effett sekondarju waqt jew immedjatement wara d-dripp (infużjoni) użat biex tingħata l-mediċina (ara sezzjoni 4). Dan huwa magħruf bħala **reazzjoni relatata mal-infużjoni** u xi kultant tista' tkun severa.

- Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jinkludu sturdament, uġiġħ ta' ras, dardir, pressjoni baxxa, gheja u deni. Jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infużjoni, **għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatement.**

- Jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infużjoni tista' tinghata mediċini addizzjonali biex jittrattaw jew jgħinu biex jipprevjenu reazzjonijiet fil-futur. Dawn il-mediċini jistgħu jinkludu mediċini użati biex jittrattaw allergiji (antistamini), mediċini użati biex jittrattaw id-deni u mediċini biex jikkontrollaw l-infjammazzjoni (kortikosteroidi).
- Jekk ir-reazzjoni relatata mal-infużjoni tkun severa, it-tabib tiegħek se jwaqqaf l-infużjoni immedjatement u jibda jagħtik trattament mediku xieraq jew inaqqas ir-rata tat-trattament.
- Jekk ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jkunu severi u/jew ikun hemm telf tal-effett minn din il-mediċina, it-tabib tiegħek se jagħmel test tad-demmi biex jiċċekkja għal antikorpi li jistgħu jaffettwaw ir-riżultat tat-trattament tiegħek.
- Il-biċċa l-kbira tad-drabi xorta tkun tista' tinghata Elfabrio anki jekk ikollok reazzjoni relatata mal-infużjoni.

F'każijiet rari ħafna, is-sistema immuni tiegħek tista' ma tkunx kapaci tagħraf lil Elfabrio, u dan iwassal għal marda immunoloġika tal-kliwi (glomerulonefrite membranoproliferattiva). Matul l-istudji kliniċi, seħħ każ wieħed biss, u l-uniċi sintomi rappurtati kienu tnaqqis temporanju tal-funzjonijiet tal-kliwi flimkien ma' ħafna proteini fl-awrina. Is-sintomi għaddew meta twaqqaf it-trattament.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża fi tfal u adolexxenti. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Elfabrio fit-tfal u l-adolexxenti b'età ta' 0-17-il sena għadhom ma ġewx determinati.

Mediċini oħra u Elfabrio

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Tqala u treddigh

M'għandekx tuża Elfabrio jekk inti tqila, peress li m'hemmx esperjenza b'Elfabrio f'nisa tqal. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tinghata din il-mediċina.

Mhux magħruf jekk Elfabrio jgħix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredra' jew qed tippjana li tagħmel dan. It-tabib tiegħek imbagħad jgħinek tiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddigh jew tiqafx tiehu Elfabrio, b'konsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija tiegħek u l-benefiċċju ta' Elfabrio għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Elfabrio jista' jikkawża sturdament jew mejt. Jekk thossok sturdut jew thoss li għandek il-mejt dakinhar tat-trattament b'Elfabrio, issuqx u thaddimx magni qabel ma thossok aħjar.

Elfabrio fih sodium

Din il-mediċina fiha 46 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett ta' 10 mL. Dan huwa ekwivalenti għal 2% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Din il-mediċina fiha 11.5 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett ta' 2.5 mL. Dan huwa ekwivalenti għal 1% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif jinghata Elfabrio

Din il-mediċina għandha tintuża biss taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament tal-marda ta' Fabry jew mard simili ieħor u għandha tinghata biss minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

Id-doża rakkomandata hija ta' 1 mg/kg ta' piż tal-gisem mogħtija darba kull ġimagħtejn.

Jekk tissodisfa ċerti kriterji, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir li tista' tiġi ttrattat id-dar. Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tixtieq tiġi ttrattat id-dar.

Ara l-informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-aħħar ta' dan il-fuljett ta' tagħrif.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji jseħhu waqt l-infużjoni jew ftit wara ("reazzjoni relatata mal-infużjoni", ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Waqt li tkun qed tiehu trattament b'Elfabrio, jista' jkollok xi wħud mir-reazzjonijiet li ġejjin:

Effetti sekondarji serji

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- sensitività eċċessiva u reazzjoni allergika serja (is-sintomi jinkludu kontrazzjoni eċċessiva u fit-tul tal-muskoli tal-passaġġi tan-nifs li tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs (bronkospazmu), nefha tal-wiċċ, tal-halq u tal-griżmejn, tharhir, pressjoni baxxa, ħorriqija, diffikultà biex tibra', raxx, qtugħ ta' nifs, fwawar, skumdità fis-sider, ħakk, għatis u kongestjoni fl-immieher)

Jekk isehhu dawn l-effetti sekondarji, fittex attenzjoni medika immedjatament u waqqaf l-infużjoni. It-tabib tiegħek se jagħtik trattament mediku jekk meħtieġ.

Effetti sekondarji oħra jinkludu

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- reazzjonijiet relatati mal-infużjoni
- dgħufija
- thossok imdardar (nawsja)
- raxx
- uġiġħ addominali
- sturdament
- uġiġħ
- uġiġħ fis-sider
- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fil-muskoli u fil-ġogi
- sensazzjonijiet bħal tirziħ, tnemnim, jew tingiż (parastesija)
- ħakk
- dijarea
- rimettar
- tkexkix ta' bard
- ħmura tal-ġilda (eritema)
- thoss kollox idur bik (mejt), tqanqil, irritabilità jew konfużjoni
- bidla tar-ritmu normali tal-qalb
- aġitazzjoni

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- tregħid (roġħda)
- pressjoni għolja
- bronkospazmu (kontrazzjoni tal-muskoli tal-bronki li tikkawża ostruzzjoni tal-passaġġi tan-nifs) u diffikultà biex tiehu n-nifs
- irritazzjoni fil-gerżuma
- zieda fit-temperatura tal-ġisem
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- sindrome tar-riglejn irrekwieta

- ħsara fin-nervituri fid-dirġajn u r-riġlejn li tikkawża wġiġh jew tirziġh, ħruq u tnemnim (newropatija periferali)
- uġiġh fin-nervituri (nevralġija)
- sensazzjoni ta' ħruq
- fwawar
- marda fejn l-aċidu fl-istonku jitle' 'l fuq fl-esofagu (marda ta' rfluss gastroesofagali)
- infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (dispepsja)
- indiġestjoni
- gass
- tnaqqis fl-għaraq (ipoidrozi)
- marda immunoloġika tal-kliwi li tikkawża proteina żejda fl-awrina u funzjonament ħazin tal-kliwi (glomerulonefrite membranoproliferattiva)
- marda kronika tal-kliwi
- proteina żejda fl-awrina (proteinurja)
- ħsara fit-tessut minhabba li l-mediċina li normalment tiġi infuża go vina tnixxi jew bi żball tiġi infuża fit-tessut tal-madwar (estravasazzjoni fis-sit tal-infużjoni)
- nefħa tal-parti t'isfel tar-riġlejn jew idejn (edima)
- nefħa tad-dirġajn jew tar-riġlejn
- marda simili għall-influwenza
- kongestjoni fl-imnieher u għatis
- uġiġh fis-sit tal-infużjoni
- zieda fl-enzimi tal-fwied u aċidu uriku fid-demmm, zieda fil-proporzjon tal-proteina/kreatinina fl-awrina, ċelluli bojod tad-demmm fl-awrina, kif ittestjat fil-laboratorju
- zieda fil-piż
- pressjoni baxxa
- rata tal-qalb baxxa (bradikardija)
- tħaxxin tal-ħajt fil-ventrikolu fil-qalb

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema** ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Elfabrio

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C-8 °C).

Wara d-dilwizzjoni, is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, is-soluzzjoni dilwita għandha tinħażen għal mhux aktar minn 24 siegħa fi friġġ (2 °C-8 °C) jew għal mhux aktar minn 8 sigħat f'temperatura ambjentali (taħt 25 °C).

Tużax din il-mediċina jekk tinnota frak jew bidla fil-kulur.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Elfabrio

- Is-sustanza attiva hi pegunigalsidase alfa. Kull kunjett fih 20 mg ta' pegunigalsidase alfa f' 10 mL jew 5 mg pegunigalsidase alfa f' 2.5 mL (2 mg/mL)
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma: tribasic dihydrate sodium citrate, citric acid, u sodium chloride (ara sezzjoni 2 "Elfabrio fih sodium").

Kif jidher Elfabrio u l-kontenut tal-pakkett

Soluzzjoni ċara u bla kulur f' kunjett tal-ħgieg ċar b' tapp tal-gomma u ssigillat b' għatu tal-aluminju li tista' tifthu billi tgħolliet.

Daqsijiet tal-pakkett: 1, 5 jew 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

L-Italja

Il-Manifattur

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Dilwizzjoni (permezz ta' teknika asettika)

- 1) Iddetermina n-numru totali ta' kunjetti meħtieġa għall-infużjoni.

In-numru ta' kunjetti meħtieġa huwa bbażat fuq id-doża totali meħtieġa għal kull pazjent individwali u jeħtieġ li jiġi kkalkulat għal dożaġg ibbażat fuq il-piż.

Eżempju ta' kalkolu tad-doża totali għal pazjent ta' 80 kg mogħti riċetta għal 1 mg/kg huwa kif ġej:

- Piż tal-pazjent (f'kg) ÷ 2 = Volum tad-doża (f'mL)
- Eżempju: Pazjent ta' 80 kg ÷ 2 = 40 mL (volum li għandu jingibed).
- F'dan l-eżempju, huma meħtieġa 4 kunjetti mill-kunjetti ta' 10 mL (jew 16-il kunjett mill-kunjetti ta' 2.5 mL).

- 2) Halli n-numru ta' kunjetti meħtieġa jilhq t-temperatura tal-kamra qabel id-dilwizzjoni (madwar 30 minuta).

Spezzjona l-kunjetti viżwalment. Tużax jekk l-għatu ikun nieqes jew ikun miksur. Tużax jekk ikun hemm xi frak jew jekk tiġi osservata bidla fil-kulur.
Evita li thawwad jew li ċċaqlaq bis-saħħa lill-kunjetti.

- 3) Nehhi u armi l-istess volum kif ikkalkulat fil-pass 1 ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) mill-borża tal-infużjoni.
- 4) Iġbed il-volum meħtieġ ta' soluzzjoni ta' Elfabrio mill-kunjetti, u ddilwa b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), għal volum totali abbażi tal-piż tal-pazjent speċifikat fit-tabella hawn taht.

Volum totali minimu tal-infużjoni għall-pazjenti skont il-piż tal-ġisem

Piż tal-pazjent	Volum totali minimu tal-infużjoni
< 70 kg	150 mL
70–100 kg	250 mL
> 100 kg	500 mL

Injetta s-soluzzjoni ta' Elfabrio direttament fil-borża tal-infużjoni.

TINJETTAX fl-ispazju tal-ajra fil-borża tal-infużjoni.

Aqleb il-borża tal-infużjoni ta' taht fuq bil-mod biex thallat is-soluzzjoni, filwaqt li tevita li thawwad jew li ċċaqlaq bis-saħħa.

Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata permezz ta' filtru fil-pajp ta' 0.2 µm b'irbit baxx mal-proteini.