

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Elfabrio 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 20 mg pegunigalsidase alfa i et volum på 10 ml ved en konsentrasjon på 2 mg/ml.

Styrken indikerer mengden av pegunigalsidase alfa med hensyn til pegyleringen.

Pegunigalsidase alfa produseres i tobakkceller (*Nicotiana tabacum* BY2-celler) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Virkestoffet, pegunigalsidase alfa, er et kovalent konjugat av prh-alfa-GAL-A med polyetylenglykol (PEG).

Potensen til dette legemidlet skal ikke sammenlignes med potensen til andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteiner av samme legemiddelklasse. Se pkt. 5.1 for mer informasjon.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 48 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs væske.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Elfabrio er indisert for langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Elfabrio må håndteres av en lege som har erfaring med å behandle pasienter med Fabrys sykdom.

Det må være passende medisinske støttetiltak lett tilgjengelig når Elfabrio administreres til pasienter som ikke har fått behandling før, eller som har opplevd kraftige overfølsomhetsreaksjoner overfor Elfabrio tidligere.

Premedisinering med antihistaminer og/eller kortikosteroider kan være tilrådelig for pasienter som tidligere har opplevd overfølsomhetsreaksjoner overfor Elfabrio eller andre enzymerstatningsbehandlinger (se pkt. 4.4).

## Dosering

Den anbefalte dosen av pegunigalsidase alfa er 1 mg/kg kroppsvekt administrert én gang annenhver uke.

For instruksjoner om rekonstituering, se pkt. 6.6.

### Pasienter som bytter behandling fra agalsidase alfa eller beta

I de første 3 månedene (6 infusjoner) av behandlingen med Elfabrio, bør premedisineringen fortsette med gradvis nedtrapping av premedisineringen basert på hva pasienten tåler.

### Spesielle populasjoner

#### Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

#### Eldre ( $\geq 65$ år)

Sikkerhet og effekt av Elfabrio hos pasienter eldre enn 65 år har ikke blitt evaluert, og ingen alternative doseregimer kan anbefales for disse pasientene. Eldre pasienter kan behandles med samme dose som andre voksne pasienter, se pkt. 5.1.

#### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Elfabrio hos barn og ungdom i alderen 0–17 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Kun til intravenøs infusjon.

Elfabrio må ikke infunderes i samme intravenøse slange som andre produkter.

For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Etter klargjøring skal fortykningen administreres via intravenøs infusjon eller filtreres gjennom et in-line 0,2 mikron filter med lav proteinbinding.

Pasienten skal observeres for infusjonsrelaterte reaksjoner i to timer etter infusjonen, se pkt. 4.4.

Du finner mer informasjon om hvordan Elfabrio skal håndteres før administrering i pkt. 6.6.

### Hjemmeadministrasjon

Infusjon av Elfabrio hjemme kan vurderes hvis pasienter tåler infusjonene sine godt og ikke har hatt moderate eller kraftige infusjonsrelaterte reaksjoner på flere måneder.

Avgjørelsen om å gå over til å få infusjoner hjemme skal tas etter evaluering og anbefaling fra behandlende lege. Pasienten skal være medisinsk stabil. Infrastruktur, ressurser og prosedyrer for hjemmeinfusjon, inkludert opplæring, må være etablert og tilgjengelig for helsepersonell med ansvar for hjemmeinfusjon. Helsepersonell skal være tilgjengelig til enhver tid under hjemmeinfusjonen og i en spesifisert tid etter infusjonen.

Behandlende lege og/eller sykepleier må gi pasienten og/eller omsorgspersonen passende opplæring før oppstart av infusjoner hjemme. Dosen og infusjonshastigheten som brukes hjemme, skal være den samme som ble brukt på sykehuset, og skal kun endres under tilsyn av behandlende lege.

**Tabell 1: Anbefalt dose og infusjonsvarighet for intravenøs administrasjon av Elfabrio**

<b>Første infusjon 1 mg/kg kroppsvekt annenhver uke</b>			
<b>Kroppsvekt (kg)</b>	<b>Totalt volum (ml)</b>	<b>Infusjonsvarighet</b>	<b>Infusjonshastighet*</b>
opptil 70	150 ml	ikke under 3 timer	0,83 ml/min (50 ml/time)
70–100	250 ml	ikke under 3 timer	1,39 ml/min (83,33 ml/time)
> 100	500 ml	ikke under 3 timer	2,78 ml/min (166,67 ml/time)
<b>Vedlikeholdsinfusjon</b>			
Målet for varigheten på infusjonen oppnås avhengig av hva pasienten tåler. En økning i infusjonshastighet skal gjøres gradvis med utgangspunkt i hastighet som er gitt ved første infusjon.			
<b>1 mg/kg kroppsvekt annenhver uke</b>			
<b>Kroppsvekt (kg)</b>	<b>Totalt volum (ml)</b>	<b>Infusjonsvarighet</b>	<b>Infusjonshastighet*</b>
opptil 70	150 ml	ikke under 1,5 timer	1,68 ml/min (100 ml/time)
70–100	250 ml	ikke under 1,5 timer	2,78 ml/min (166,67 ml/time)
> 100	500 ml	ikke under 1,5 timer	5,56 ml/min (333,33 ml/time)

\*infusjonshastigheten kan justeres hvis det oppstår en reaksjon på infusjonen (se pkt. 4.4)

Hvis pasienter opplever infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert overfølsomhetsreaksjoner eller anafylaktiske reaksjoner under infusjoner, må infusjonen umiddelbart stoppes og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes (se pkt. 4.4).

Alle pasienter som opplever bivirkninger under hjemmeinfusjonen, må umiddelbart stoppe infusjonsprosessen og oppsøke helsepersonell. Påfølgende infusjoner må kanskje skje i en klinisk setting.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner

Det har blitt rapportert om infusjonsrelaterte reaksjoner, definert som alle relaterte bivirkninger som startet etter at en infusjon hadde startet, og i opptil 2 timer etter at infusjonen var avsluttet (se pkt. 4.8). De vanligste symptomene på infusjonsrelaterte reaksjoner som ble observert var overfølsomhet, kløe, kvalme, svimmelhet, frysninger og muskelsmerter.

Håndteringen av infusjonsrelaterte reaksjoner må baseres på reaksjonens alvorlighetsgrad og inkludere å redusere infusjonshastigheten og behandling med legemidler som antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider for milde til moderate reaksjoner. Premedisinering med antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forhindre etterfølgende reaksjoner i de tilfellene der symptomatisk behandling var nødvendig, selv om infusjonsrelaterte reaksjoner oppsto hos enkelte pasienter etter at de var premedisinert (se pkt. 4.2).

## Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert hos pasienter i kliniske studier (se pkt. 4.8). Som med ethvert intravenøst proteinbasert legemiddel kan allergiske overfølsomhetsreaksjoner manifestere seg og inkludere lokalisert angioødem (blant annet hevelse i ansiktet, munnen og halsen), bronkospasme, hypotensjon, generalisert urtikaria, dysfagi, utslett, dyspné, rødming, ubehag i brystet, pruritus og tett nese. Hvis det oppstår kraftige allergiske eller anafylaktiske reaksjoner, anbefales det å seponere Elfabrio umiddelbart og følge gjeldende medisinske standarder for nødbehandling.

Hos pasienter som har opplevd kraftige overfølsomhetsreaksjoner under infusjon av Elfabrio, må det utvises forsiktighet ved provokasjon (rechallenge), og passende medisinsk støtte må være lett tilgjengelig. I tillegg, hos pasienter som har opplevd kraftige overfølsomhetsreaksjoner med enzymerstatningsinfusjoner, inkludert Elfabrio, bør hensiktsmessig medisinsk støtte være lett tilgjengelig.

## Immunogenisitet

I kliniske studier har det blitt observert behandlingsindusert antistoffdannelse mot legemidlet (ADA) (se pkt. 4.8).

Tilstedeværelsen av ADA-er mot Elfabrio kan være assosiert med en høyere risiko for infusjonsrelaterte reaksjoner, og det er mer sannsynlig at det oppstår kraftige infusjonsrelaterte reaksjoner hos ADA-positive pasienter. Pasienter som utvikler infusjonsrelaterte reaksjoner eller immunreaksjoner under behandling med Elfabrio må overvåkes.

Dessuten må pasienter som er ADA-positive overfor andre enzymerstatningsbehandlinger, som har opplevd overfølsomhetsreaksjoner overfor Elfabrio, og pasienter som bytter over til Elfabrio, overvåkes.

## Membranoproliferativ glomerulonefritt

Avsetning av immunkomplekser kan potensielt forekomme under behandling med enzymerstatningsbehandlinger som en manifestasjon av immunologisk respons på produktet. Det ble rapportert om ett enkelt tilfelle av membranoproliferativ glomerulonefritt under den kliniske utviklingen av Elfabrio, som følge av avleiring av immunkomplekser i nyrene (se pkt. 4.8). Denne hendelsen førte til en midlertidig nedgang i nyrefunksjon, noe som bedret seg når legemidlet ble seponert.

## Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 48 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier og ingen *in vitro* metabolismestudier har blitt utført. Basert på metabolismen til pegunigalsidase alfa er den en usannsynlig kandidat for cytokrom P450-medierte legemiddelinteraksjoner. Elfabrio er et protein og forventes å brytes ned metabolsk via peptidhydrolyse.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av pegunigalsidase alfa hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et sikkerhetstiltak, anbefales det å unngå bruk av Elfabrio under graviditet med mindre det er strengt nødvendig.

## Amming

Det er ukjent om pegunigalsidase alfa/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av Elfabrio/metabolitter i morsmelk (for detaljer se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre, eller om behandlingen med Elfabrio skal avsluttes/avstås fra.

## Fertilitet

Det finnes ingen studier som vurderer den mulige effekten av pegunigalsidase alfa på fertilitet hos mennesker.

Dyrestudier viser ingen tegn på nedsatt fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Svimmelhet eller vertigo ble observert hos noen pasienter etter administrering av Elfabrio. Disse pasientene bør avstå fra å kjøre bil eller bruke maskiner til symptomene har avtatt.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var infusjonsrelaterte reaksjoner rapportert hos 6,3 % av pasientene, etterfulgt av overfølsomhet og asteni som hver ble rapportert av 5,6 % av pasientene.

I kliniske studier opplevde 5 pasienter (3,5 %) en alvorlig reaksjon som ble ansett som relatert til Elfabrio. Fire av disse reaksjonene var bekreftet IgE-mediert overfølsomhet (bronkospasme, overfølsomhet) som forekom ved den første infusjonen av Elfabrio, og som gikk over innen en dag etter forekomst.

#### Sammendrag av bivirkninger i tabellform

Dataene som er beskrevet nedenfor, gjenspeiler data fra 141 pasienter med Fabrys sykdom som mottok Elfabrio i 8 kliniske studier som fulgte doseringen 1 mg/kg annenhver uke eller 2 mg/kg hver fjerde uke med minst 1 infusjon i opptil 6 år.

Bivirkninger er listeført i tabell 2. Informasjonen er gitt i henhold til organklasser. Frekvenser er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ) eller sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 2: Bivirkninger rapportert under behandling med Elfabrio**

Organklasser	Frekvens	
	Vanlige	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	overfølsomhet* type I overfølsomhet*	
Psykiatriske lidelser	agitasjon*	insomni
Nevrologiske sykdommer	parestesier* svimmelhet* hodepine*	restless legs-syndrom perifer nevropati nevralgi svie tremor*
Sykdommer i øre og labyrint	vertigo	

Organklasser	Frekvens	
	Vanlige	Mindre vanlige
Karsykdommer		rødming hypotensjon* hypertensjon* lymfødem
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		bronkospasme* dyspné* irritasjon i svelget* tett nese* nysing*
Gastrointestinale sykdommer	kvalme* abdominal smerter* diaré oppkast*	gastroøsofageal refluks sykdom gastritt dyspepsi flatulens
Hud- og underhudssykdommer	utslett* erytem* pruritus*	hypohidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artralgi smerter i muskler og skjelett*	
Sykdommer i nyre og urinveier		membranoproliferativ glomerulonefritt kronisk nyresykdom proteinuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		smerter i brystvorter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	asteni* frysninger* brystmerter* smerter*	ekstravasasjon på infusjonsstedet ødem influensaliknende sykdom smerter på infusjonsstedet
Undersøkelser		økt kroppstemperatur* økt nivå av leverenzym økt protein-/kreatininratio i urin hvite blodceller i urinen økt nivå av urinsyre i blodet vektoppgang
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	infusjonsrelatert reaksjon*	
Hjertesykdommer	supraventrikulære ekstrasystoler	bradykardi* hypertrofi i venstre ventrikel
<p>De følgende foretrukne begrepene har blitt gruppert i tabell 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• overfølsomhet inkluderer: overfølsomhet overfor legemidler</li> <li>• agitasjon inkluderer: nervøsitet</li> <li>• abdominalsmerter inkluderer: abdominalt ubehag</li> <li>• utslett inkluderer: makulopapuløst utslett og kløende utslett</li> <li>• stivhet i muskler og skjelett, angitt som smerter i muskler og skjelett, inkluderer: myalgi</li> <li>• asteni inkluderer: generell sykdomsfølelse og fatigue</li> <li>• brystmerter inkluderer: ubehag i brystet og brystmerter som ikke har med hjertet å gjøre</li> <li>• smerte inkluderer: smerter i ekstremiteter</li> <li>• perifert ødem er angitt som ødem</li> </ul>		

\*Foretrukne begreper som anses som infusjonsrelaterte reaksjoner, som beskrevet i avsnittet nedenfor.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Infusjonsrelaterte reaksjoner (bivirkninger innen 2 timer etter infusjon)

Infusjonsrelaterte reaksjoner ble rapportert hos totalt 32 pasienter (22 %): 26 pasienter (23 %) behandlet med 1 mg/kg annenhver uke og 6 pasienter (20 %) behandlet med 2 mg/kg hver fjerde uke. De vanligste rapporterte symptomene assosiert med infusjonsrelaterte reaksjoner, som ble rapportert for doseringen på 1 mg/kg, var: overfølsomhet, frysninger, svimmelhet, utslett og kløe. For dosen på 2 mg/kg var det vanligste rapporterte symptomet smerte. Infusjonsrelaterte reaksjoner var for det meste milde eller moderate i intensitet og gikk over ved kontinuerlig behandling. 5 pasienter (alle sammen menn, dose på 1 mg/kg) opplevde imidlertid 5 kraftige infusjonsrelaterte reaksjoner. Disse 5 infusjonsrelaterte reaksjonene var også alvorlige. Fire av disse hendelsene var bekreftede type I overfølsomhetsreaksjoner, og tre tilfeller førte til at pasientene ble trukket fra studien. Ytterligere en pasient ble senere trukket ut av studien etter å ha fått en annen moderat infusjonsrelatert reaksjon. Tilstanden til alle de 5 pasientene bedret seg imidlertid ved hjelp av passende behandling i løpet av dagen etter at reaksjonene oppsto. Infusjonsrelaterte reaksjoner oppsto hovedsakelig innen det første året av behandling med Elfabrio, og ingen alvorlig infusjonsrelatert reaksjon ble observert under det andre året eller senere.

### Immunogenisitet

I kliniske studier utviklet 17 av 111 pasienter (16 %) behandlet med 1 mg/kg Elfabrio annenhver uke og 0 av 30 pasienter behandlet med 2 mg/kg Elfabrio hver fjerde uke behandlingsindusert antistoffdannelse mot legemidlet (ADA-er).

### Membranoproliferativ glomerulonefritt

Under den kliniske utviklingen av Elfabrio rapporterte én pasient av 136 pasienter en kraftig hendelse av membranoproliferativ glomerulonefritt etter å ha mottatt behandling i mer enn 2 år. Pasienten var ADA-positiv ved oppstart. Hendelsen førte til en forbigående reduksjon i eGFR og en økning i nivået av proteinuri uten noen andre tegn eller symptomer. En biopsi avdekket at denne hendelsen var immun-kompleks-mediert. Når behandlingen ble seponert, stabiliserte eGFR-verdiene seg og det ble rapportert at glomerulonefritten gikk over.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det ikke rapportert om overdosering av Elfabrio under kliniske studier. Den maksimale dosen med Elfabrio som ble studert, var 2 mg/kg kroppsvekt annenhver uke og ingen spesifikke tegn og symptomer ble identifisert etter de høyere dosene. De vanligste bivirkningene rapportert var infusjonsrelaterte reaksjoner og smerter i ekstremiteter. Ved mistanke om overdosering skal akutt legehjelp oppsøkes.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, enzymer, ATC-kode: A16AB20.

### Virkningsmekanisme

Virkestoffet i Elfabrio er pegunigalsidase alfa. Pegunigalsidase alfa er en pegylert rekombinant form av human  $\alpha$ -galaktosidase-A. Aminosyresekvensen for den rekombinante formen ligner på det enzymet som forekommer naturlig hos mennesker.



Pegunigalsidase alfa supplerer eller erstatter  $\alpha$ -galaktosidase-A, enzymet som katalyserer hydrolysen av de terminale  $\alpha$ -galaktosylidelene av oligosakkarider og polysakkarider i lysosomet, og reduserer mengden opphoping av globotriaosylceramid (Gb3) og obotriaosylsfiningosin (Lyso-Gb3).

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### Effekt

Effekten og sikkerheten av pegunigalsidase alfa ble evaluert hos 142 pasienter (94 menn og 48 kvinner), hvorav 112 fikk pegunigalsidase alfa 1 mg/kg annenhver uke (EOW).

#### Sykdomssubstrat

Analyser av nyrebiopsier fra naive pasienter behandlet med pegunigalsidase alfa i en fase 1/2-studie viste en reduksjon av globotriaosylceramid-substratet (Gb3) fra de renale peritubulære kapillærene, målt med BLISS (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*) på 68 % i den totale populasjonen (inkludert kvinner, klassiske menn og ikke-klassiske menn eksponert for forskjellige testede doser; n=13) etter 6 måneders behandling. I tillegg hadde 11 av 13 forsøkspersoner med tilgjengelige biopsier betydelig reduksjon ( $\geq 50$  %) i BLISS-score etter 6 måneders behandling. Plasma Lyso-Gb3 gikk ned med 49 % etter 12 måneders behandling (n = 16) og med 83 % etter 60 måneders behandling (n = 10). I en fase 3-studie, der pasientene byttet fra agalsidase beta til pegunigalsidase alfa, holdt plasma Lyso-Gb3-verdiene seg stabile etter 24 måneders behandling (+3,3 nM gjennomsnittsverdi, n = 48).

#### Nyrefunksjon

Nyrefunksjonen ble evaluert gjennom den estimerte glomerulære filtrasjonshastigheten (eGFR – CKD-EPI-ligning) og dens annualiserte målestigning var det primære endepunktet for effekt i to fase 3-studier hos voksne Fabry-pasienter med tidligere enzymerstatningsbehandling: BALANCE (hovedstudie), en randomisert, dobbeltblindet, «head-to-head»-sammenligning med agalsidase beta, etter bytte fra agalsidase beta ved måned 12 (primæranalyse) og måned 24, og en åpen enkeltarmsstudie, etter bytte fra agalsidase alfa, begge etterfulgt av en langsiktig forlengelsesstudie.

Det kan ikke hentes noen endelig konklusjon om ikke-underlegenhet over agalsidase beta målt ved hjelp av annualisert eGFR fra hovedstudien, ettersom dataene for sammenligning av det primære endepunktet ved måned 12, ikke var informative nok på i seg selv, på grunn av studiens størrelse og design. Median eGFR-stigningstall fra baseline til måned 24 for pegunigalsidase og sammenligningsproduktet, agalsidase beta, så likevel tilnærmet like ut. Ved måned 12 var de gjennomsnittlige stigningstallene for eGFR -2,507 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/år for pegunigalsidase alfa-armen og -1,748 for agalsidase beta-armen (forskjell på -0,749 [-3,026, 1,507]). Ved måned 24 var median stigningstall for eGFR -2,514 [-3,788; -1,240] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/år for pegunigalsidase alfa-armen og -2,155 [-3,805; -0,505] for agalsidase beta-armen (forskjell på -0,359 [-2,444; 1,726]).

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Elfabrio i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av Fabrys sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Plasmafarmakokinetiske (PK) profiler for pegunigalsidase alfa ble karakterisert i løpet av den kliniske utviklingen ved 0,2, 1 og 2 mg/kg administrert annenhver uke hos voksne pasienter med Fabrys sykdom. De farmakokinetiske resultatene for alle tre dosenivåer demonstrerte at enzymet var tilgjengelig i hele intervallet på 2 uker med en halveringstid for plasma ( $t_{1/2}$ ) fra 53 til 134 timer på tvers av dosegrupper og konsultasjonsdag. Gjennomsnittsverdien for  $AUC_{0-\infty}$  økte med økning i dosen på Dag 1 og gjennom hele studien. Gjennomsnittsverdier for dose-normalisert  $AUC_{0-2wk}$  var tilsvarende for alle dosenivåer, noe som indikerer lineær dose-proporsjonalitet. For pasienter som mottok Elfabrio 1 og 2 mg/kg var det økninger i gjennomsnittlig  $t_{1/2}$  og  $AUC_{0-\infty}$  med økende behandlingsvarighet og korresponderende reduksjoner i Cl og  $V_z$ , noe som antyder en metning av clearance.

Pegunigalsidase alfa er et protein og forventes å brytes ned metabolsk via peptidhydrolyse. Nedsatt leverfunksjon er derfor ikke forventet å påvirke farmakokinetikken til Elfabrio på en klinisk signifikant måte. Molekylvekten til pegunigalsidase alfa er ~116 KDa, noe som er dobbelt så mye som cut-off-verdien for glomerulær filtrasjon, og utelukker derfor filtrasjon og/eller proteolytisk nedbrytning i nyrene.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det finnes ingen dyrestudier som vurderer det karsinogene eller mutagene potensialet til Elfabrio.

I en 6 måneder lang studie av kronisk toksisitet hos mus var en økt forekomst og/eller gjennomsnittlig alvorlighetsgrad av multifokal nefropati og interstitiell lymfocytisk infiltrasjon i nyrene og vakuolisering og nekrose i hepatocytter i leveren begrenset til hanner og hunner som fikk administrert en høy dose på 40 mg/kg/injeksjon (3,2 ganger human eksponering med hensyn til AUC, etter en dose på 1 mg/kg). Hos aper ble det notert en økt forekomst av Kupffer-cellehypertrofi i leveren (7,6 ganger over AUC oppnådd hos mennesker etter en dose på 1 mg/kg). Alle funn løste seg i tilfriskningsperioden.

Dyrestudier demonstrerte lav systemisk eksponering hos fostre (mellom 0,005 og 0,025 % av mordyrets systemiske eksponering) og diende avkom (maksimalt 0,014 % sammenlignet med mordyrets systemiske eksponering) etter gjentatt behandling av mordyrene med pegunigalsidase alfa. Reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier viste ikke tegn på nedsatt fertilitet, embryotoksitet eller teratogenitet. Toksisitetsstudier av prenatal og postnatal utvikling ble imidlertid ikke utført med pegunigalsidase alfa, og risikoene for foster og avkom sent i drektigheten og under diegiving er ikke kjent.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpemidler

Trinatriumsitratdihydrat  
Sitronsyre  
Natriumklorid

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### 6.3 Holdbarhet

4 år.

#### Fortynnet oppløsning for infusjon

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i 72 timer både ved 2 °C-8 °C og under 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer i kjøleskap (2 °C-8 °C) eller 8 timer hvis det oppbevares ved høyst 25 °C, med mindre fortynningen fant sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml hetteglass (15R gjennomsiktig glass) lukket med belagt gummipropp og forseglet med vippelukk i aluminium.

Pakninger med 1, 5 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Elfabrio er kun til intravenøs infusjon. Aseptisk teknikk skal brukes.

Hetteglass er kun til engangsbruk.

Ved mistanke om kontaminasjon, skal ikke hetteglasset brukes. Risting eller røring i dette legemidlet må unngås.

Filterkanyler trenger ikke brukes under klargjøringen av infusjonen.

Hvor mange hetteglass som skal fortynnes, skal beregnes basert på hver enkelt pasients vekt, og det nødvendige antallet hetteglass skal tas ut av kjøleskapet slik at de kan bli romtemperert (tar omkring 30 minutter).

Fortynning

- 1) Beregn det totale antallet hetteglass som er nødvendig for infusjonen.

Antallet hetteglass som er nødvendig er basert på den totale dosen hver enkelt pasient trenger, og krever utregning for vektbasert dosering.

Det følgende er et eksempel på en utregning av en total dose for en pasient på 80 kg, som er forskrevet 1 mg/kg:

- Pasientvekt (i kg)  $\div$  2 = dosens volum (i ml)
- Eksempel: Pasient på 80 kg  $\div$  2 = 40 ml (volum som skal trekkes ut).
- Med tanke på at det kan trekkes 10 ml ut av hvert hetteglass, er det nødvendig å bruke 4 hetteglass i dette eksemplet.

- 2) La det aktuelle antallet hetteglass bli romtemperert før fortynning (omkring 30 minutter).

Inspiser hetteglassene visuelt. Må ikke brukes hvis lokket mangler eller er ødelagt. Må ikke brukes hvis det er partikler i oppløsningen, eller hvis den er misfarget. Unngå å riste eller røre i hetteglassene.

- 3) Fjern og kast tilsvarende volum som er beregnet i trinn 1, av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, fra infusjonsposen.
- 4) Trekk ut det nødvendige volumet av oppløsningen fra hetteglassene med Elfabrio og fortynn med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, til et totalt volum basert på pasientens vekt, som spesifisert i tabell 4 nedenfor.

**Tabell 4: Minste totale infusjonsvolum for pasienter etter kroppsvekt**

Pasientens vekt	Minste totale infusjonsvolum
< 70 kg	150 ml
70–100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injiser Elfabrio-oppløsningen direkte i infusjonsposen.

IKKE injiser i luftrommet i infusjonsposen.

Snu infusjonsposen forsiktig opp/ned noen ganger for å blande oppløsningen. Unngå å riste kraftig og røre.

Den fortynnede oppløsningen skal administreres med et inline 0,2 mikron filter med lav proteinbinding.

### Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før bruk av Elfabrio i hvert medlemsland til hjemmeinfusjon, må innehaveren av markedsføringstillatelsen komme til enighet med nasjonale myndigheter om innholdet og formatet på opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmåter og alle andre aspekter av programmet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at alt helsepersonell som forventes å forskrive Elfabrio i hvert medlemsland der Elfabrio markedsføres, får følgende opplæringspakke som inneholder:

- en brosjyre for helsepersonell med relevant informasjon slik at helsepersonellet kan lære opp pasienten og/eller omsorgspersonen til å administrere produktet hjemme, som beskriver følgende nøkkelementer:
  - ✓ en sjekklister med kriterier for å fastslå hvorvidt hjemmeinfusjon er egnet
  - ✓ behovet for å forskrive legemidler for å behandle infusjonsrelaterte reaksjoner og at pasienten/omsorgspersonen skal være i stand til å bruke dem
  - ✓ behovet for premedisinering om nødvendig (med antihistaminer og/eller kortikosteroider) hos de pasientene som hadde behov for symptomatisk behandling
  - ✓ opplæring av personen som skal administrere pegunigalsidase alfa, i å identifisere infusjonsrelaterte reaksjoner
  - ✓ opplæring av personen som skal administrere pegunigalsidase alfa, i klargjøring og administrasjon av produktet, samt bruk av loggboken
  - ✓ behovet for loggboken og dens funksjon i kommunikasjon med behandlende lege
  - ✓ beskrive viktigheten av tilstedeværelse av en omsorgsperson i tilfelle akutt medisinsk behandling er nødvendig
  
- En veiledning for pasient/omsorgsperson/helsepersonell for administrasjon hjemme, som beskriver de følgende nøkkelementene:
  - ✓ trinnvise instruksjoner om klargjørings- og administrasjonsteknikk, inkludert riktig aseptisk teknikk
  - ✓ dosering og infusjonshastigheten som bestemmes av den behandlende legen
  - ✓ tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner og hvordan de skal behandles eller håndteres
  - ✓ viktigheten av tilstedeværelse av en omsorgsperson for overvåking av pasienten i tilfelle akutt medisinsk behandling er nødvendig
  - ✓ legemidler forskrevet av den behandlende legen for infusjonsrelaterte reaksjoner eller premedisinering skal være tilgjengelig hjemme og må brukes deretter
  - ✓ loggboken skal brukes til å dokumentere infusjonen og eventuelle infusjonsrelaterte reaksjoner, og skal tas med til alle timene hos den behandlende legen

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Elfabrio 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
pegunigalsidase alfa

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Ett hetteglass inneholder 20 mg pegunigalsidase alfa i 10 ml (2 mg/ml)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Trinatriumsitratdihydrat  
Sitronsyre  
Natriumklorid  
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

20 mg/10 ml  
1 hetteglass  
5 hetteglass  
10 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
For intravenøs bruk etter fortykning.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER  
ETIKETT PÅ HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Elfabrio 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
pegunigalsidase alfa  
i.v. etter fortykning

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Elfabrio 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning pegunigalsidase alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Elfabrio er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Elfabrio
3. Hvordan du bruker Elfabrio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Elfabrio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Elfabrio er og hva det brukes mot**

Elfabrio inneholder virkestoffet pegunigalsidase alfa og brukes som enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med bekreftet Fabrys sykdom. Fabrys sykdom er en sjelden genetisk sykdom som kan ha innvirkning på mange deler av kroppen. Hos pasienter med Fabrys sykdom er det et fettstoff som ikke fjernes fra cellene i kroppen deres, og bygger seg opp i veggene av blodkarene deres, noe som kan føre til organsvikt. Dette fettstoffet bygger seg opp i cellene til disse pasientene fordi de ikke har nok av et enzym som heter alfa-galaktosidase-A, som er enzymet som sørger for å bryte det ned. Elfabrio brukes over lang tid for å supplere eller erstatte dette enzymet hos voksne pasienter med bekreftet Fabrys sykdom.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Elfabrio**

##### **Bruk ikke Elfabrio**

- dersom du er svært allergisk overfor pegunigalsidase alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Elfabrio.

Hvis du blir behandlet med Elfabrio, kan du oppleve en bivirkning under eller umiddelbart etter dryppet (infusjonen) som brukes for å gi deg legemidlet (se avsnitt 4). Dette kalles en **infusjonsrelatert reaksjon** og kan noen ganger være alvorlig.

- Infusjonsrelaterte reaksjoner omfatter svimmelhet, hodepine, kvalme, lavt blodtrykk, tretthet og feber. Hvis du opplever en infusjonsrelatert reaksjon, **må du si fra til legen umiddelbart**.
- Hvis du har en infusjonsrelatert reaksjon, kan det hende du får flere legemidler for å behandle eller bidra til å forhindre fremtidige reaksjoner. Disse legemidlene kan omfatte legemidler som brukes til å

behandle allergier (antihistaminer), legemidler som brukes til å behandle feber (antipyretika) og legemidler for å kontrollere betennelse (kortikosteroider).

- Hvis den infusjonsrelaterte reaksjonen er alvorlig, kommer legen til å stoppe infusjonen umiddelbart og begynne å gi deg passende medisinsk behandling eller sette ned hastigheten på behandlingen.
- Hvis de infusjonsrelaterte reaksjonene er alvorlige og/eller dette legemidlet ikke lenger virker like godt, kommer legen til å ta en blodprøve for å finne ut om du har antistoffer som kan påvirke utfallet av behandlingen.
- I de fleste tilfeller kan du fortsatt få Elfabrio selv om du opplever en infusjonsrelatert reaksjon.

I svært sjeldne tilfeller kan det hende at immunforsvaret ditt ikke klarer å kjenne igjen Elfabrio, noe som fører til en immunologisk nyresykdom (membranoproliferativ glomerulonefritt). Under de kliniske studiene forekom dette bare i ett tilfelle, og de eneste symptomene som ble rapportert, var en midlertidig nedgang i nyrefunksjonen med for mye proteiner i urinen. Symptomene forsvant da behandlingen ble stoppet.

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet bør ikke brukes hos barn og ungdom. Sikkerhet og effekt av Elfabrio hos barn og ungdom i alderen 0–17 år har ikke blitt fastslått.

### **Andre legemidler og Elfabrio**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

Du bør ikke bruke Elfabrio hvis du er gravid, fordi det ikke finnes noen erfaring med bruk av Elfabrio hos gravide kvinner. Snakk med lege før du blir gitt dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ukjent om Elfabrio blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av å ta Elfabrio for deg, kommer legen til å hjelpe deg med å avgjøre om du skal slutte å amme eller slutte å ta Elfabrio.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Elfabrio kan forårsake svimmelhet eller en følelse av at omgivelsene snurrer (vertigo). Hvis du føler deg svimmel eller har vertigo på den dagen du fikk behandling med Elfabrio, må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du føler deg bedre.

### **Elfabrio inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder 48 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 2 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

## **3. Hvordan du bruker Elfabrio**

Dette legemidlet skal bare brukes under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av Fabrys sykdom eller andre tilsvarende sykdommer, og skal bare gis av helsepersonell.

Den anbefalte dosen er 1 mg/kg kroppsvekt gitt én gang annenhver uke.

Det kan hende legen råder deg til å bli behandlet hjemme, hvis du oppfyller visse kriterier. Snakk med legen din hvis du ønsker å bli behandlet hjemme.

Se informasjonen til helsepersonell bakerst i dette pakningsvedlegget.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De vanligste bivirkningene forekommer under infusjonen eller rett etterpå («infusjonsrelatert reaksjon», se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Mens du blir behandlet med Elfabrio, kan det hende du opplever noen av de følgende reaksjonene:

##### **Alvorlige bivirkninger**

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- overfølsomhet og alvorlig allergisk reaksjon (symptomer inkluderer overdreven og langvarig sammentrekning av luftveismusklene, noe som fører til pustevansker (bronkospasme), hevelser i ansiktet, munnen og svelget, hvesing, lavt blodtrykk, elveblest, vanskeligheter med å svelge, utslett, kortpustethet, rødming, ubehag i brystet, kløe, nysing og tett nese)

Hvis disse bivirkningene oppstår, må du søke legehjelp umiddelbart og stoppe infusjonen. Legen din kommer til å gi deg medisinsk behandling om nødvendig.

##### **Andre bivirkninger inkluderer**

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- infusjonsrelaterte reaksjoner
- svakhet
- kvalme
- utslett
- magesmerter
- svimmelhet
- smerter
- brystsmerter
- hodepine
- muskel- og leddsmerter
- fornemmelse av nummenhet, prikking eller stikking (parestesier)
- kløe (pruritus)
- diaré
- oppkast
- frysninger
- rødming i huden (erytem)
- en følelse av at omgivelsene snurrer (vertigo), opphisselse, irritabilitet eller forvirring
- endring i den normale hjerterytmen
- agitasjon

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- skjelving (tremor)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- bronkospasme (sammentrekning av bronkiemusklene, noe som fører til en obstruksjon av luftveiene) og pusteproblemer
- irritasjon i svelget
- økt kroppstemperatur
- søvnproblemer (insomni)
- restless legs-syndrom
- nerveskade i armer og bein som gir smerter eller nummenhet, svie eller prikking (perifer nevropati)
- nervesmerte (nevralgi)
- svie
- rødming



- sykdom der magesyre kommer opp i spiserøret (gastroøsofageal refluks)
- betennelse i slimhinnen i magen (dyspepsi)
- fordøyelsesproblemer
- luft i magen (flatulens)
- redusert svetting (hypohydrose)
- immunologisk nyresykdom som forårsaker overdreven mengde protein i urinen og feilfunksjon i nyrene (membranoproliferativ glomerulonefritt)
- kronisk nyresykdom
- overdreven mengde protein i urinen (proteinuri)
- vevsskade fordi legemidlet som vanligvis infunderes i en åre, lekker eller ved et uhell infunderes i det omkringliggende vevet (ekstravasasjon på infusjonsstedet)
- hevelse i nedre del av beina eller hendene (ødem)
- hevelse i armer eller bein
- influensaliknende sykdom
- tett nese og nysing
- smerter på infusjonsstedet
- økt nivå av leverenzymmer og urinsyre i blodet, økt forhold mellom protein og kreatinin i urinen, hvite blodceller i urinen, testet i et laboratorium
- vektoppgang
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- langsom hjerterytme (bradykardi)
- fortykkelse av veggen i ventrikkelen i hjertet

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Elfabrio**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Etter fortynning skal den fortynnede oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, bør den fortynnede løsningen ikke oppbevares lenger enn 24 timer i kjøleskap (2 °C til 8 °C) eller enn 8 timer ved romtemperatur (under 25 °C).

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Elfabrio**

- Virkestoff er pegunigalsidase alfa. Hvert hetteglass inneholder 20 mg pegunigalsidase alfa i 10 ml (2 mg/ml)
- Andre innholdsstoffer er trinatriumsitratdihydrat, sitronsyre og natriumklorid (se avsnitt 2 «Elfabrio inneholder natrium»).

## **Hvordan Elfabrio ser ut og innholdet i pakningen**

Gjennomsiktig og fargeløs oppløsning i gjennomsiktig glass med en gummipropp og forseglet med vippelukk i aluminium.

Pakningsstørrelser: 1, 5 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

## **Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29201205

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

### **Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

### **Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

### **Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

### **España**

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

### **Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

### **Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

### **Polska**

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

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Irland**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert****Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

**Fortynning (med aseptisk teknikk)**

- 1) Beregn det totale antallet hetteglass som er nødvendig for infusjonen.

Antallet hetteglass som er nødvendig, er basert på den totale dosen hver enkelt pasient trenger, og krever utregning for vektbasert dosering.

Det følgende er et eksempel på en utregning av en total dose for en pasient på 80 kg, som er forskrevet 1 mg/kg:

- Pasientvekt (i kg) ÷ 2 = dosens volum (i ml)
- Eksempel: Pasient på 80 kg ÷ 2 = 40 ml (volum som skal trekkes ut).
- Med tanke på at det kan trekkes 10 ml ut av hvert hetteglass, er det nødvendig å bruke 4 hetteglass i dette eksemplet.

- 2) La det aktuelle antallet hetteglass bli romtemperert før fortynning (omkring 30 minutter).

Inspiser hetteglassene visuelt. Må ikke brukes hvis lokket mangler eller er ødelagt. Må ikke brukes hvis det er partikler i oppløsningen, eller hvis den er misfarget.

Unngå å riste eller røre i hetteglassene.

- 3) Fjern og kast tilsvarende volum som er beregnet i trinn 1, av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, fra infusjonsposen.

- 4) Trekk ut det nødvendige volumet av oppløsningen fra hetteglassene med Elfabrio og fortynn med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, til et totalt volum basert på pasientens vekt, som spesifisert i tabellen nedenfor.

**Minste totale infusjonsvolum for pasienter etter kroppsvekt**

Pasientens vekt	Minste totale infusjonsvolum
< 70 kg	150 ml
70–100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injiser Elfabrio-oppløsningen direkte i infusjonsposen.

IKKE injiser i luftrommet i infusjonsposen.

Snu infusjonsposen forsiktig opp/ned noen ganger for å blande oppløsningen. Unngå å riste kraftig og røre.

Den fortynnete oppløsningen skal administreres med et inline 0,2 mikron filter med lav proteinbinding.