

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Elfabrio 2 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg pegunigalzidázy alfa v objeme 10 ml alebo 5 mg pegunigalzidázy alfa v objeme 2,5 ml, v koncentrácii 2 mg/ml.

Sila označuje množstvo pegunigalzidázy alfa, pričom sa berie do úvahy pegylácia.

Pegunigalzidáza alfa sa vyrába v bunkách tabaku (*Nicotiana tabacum* BY2 bunky) použitím technológie rekombinantnej DNA.

Liečivo, pegunigalzidáza alfa, je kovalentný konjugát pfh-alfa-GAL-A s polyetylén glykolom (PEG).

Sila tohto lieku sa nemá porovnávať so silou iného pegylovaného alebo nepegylovaného proteínu tej istej terapeutickej triedy. Pre ďalšie informácie pozri časť 5.1.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 46 mg sodíka.

Jedna 2,5 ml injekčná liekovka obsahuje 11,5 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Elfabrio je indikovaný na dlhodobú enzýmovú substitučnú liečbu u dospelých pacientov s potvrdenou diagnózou Fabryho choroby (nedostatok alfa-galaktozidázy).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Elfabriom musí viesť lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s Fabryho chorobou.

Pri podávaní Elfabria pacientom, ktorí predtým neboli liečení alebo u ktorých sa v minulosti vyskytli silné reakcie z precitlivenosti na Elfabrio, majú byť k dispozícii vhodné medicínske podporné opatrenia.

Podanie antihistaminík a/alebo kortikosteroidov pred liečbou sa môže odporúčať u pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytli reakcie z precitlivenosti na Elfabrio alebo na inú enzýmovú substitučnú liečbu (*enzyme replacement therapy* - ERT) (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pegunigalzidázy alfa je 1 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná raz za dva týždne.

Pokyny na rekonštitúciu, pozri časť 6.6.

Pacienti, ktorí prechádzajú na liečbu z agalzidázy alfa alebo beta

Počas prvých 3 mesiacov (6 infúzií) liečby Elfabriom sa má zachovať režim pred liečbou, ktorý sa má ukončiť postupne na základe primeranej znášanlivosti pacientmi.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie je potrebná úprava dávky.

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť Elfabria u pacientov starších ako 65 rokov nebola hodnotená a pre týchto pacientov nie je možné odporučiť žiadne alternatívne dávkovacie režimy. Starších pacientov je možné liečiť rovnakou dávkou ako ostatných dospelých pacientov, pozri časť 5.1.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Elfabria u detí a dospievajúcich vo veku 0-17 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Len na použitie intravenóznou infúziou.

Elfabrio sa nesmie infúzne podávať rovnakou intravenóznou linkou s inými liekmi.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Po príprave sa zriedený roztok má podať intravenóznou infúziou a filtrovať cez vstavaný 0,2 μ m filter s nízkou väzbou proteínov.

Pacienta treba sledovať z hľadiska reakcií súvisiacich s infúziou (*infusion-related reactions* – IRR) počas dvoch hodín po infúzii, pozri časť 4.4.

Ďalšie informácie o tom, ako manipulovať s Elfabriom pred podaním, pozri časť 6.6.

Domáce podávanie

Infúzia Elfabria v domácom prostredí sa môže zväziť, ak pacient dobre znáša infúzie a nemá v anamnéze stredne silné alebo silné IRR počas niekoľkých mesiacov.

Rozhodnutie o prechode na domáce infúzie sa má urobiť po vyhodnotení a odporúčaní ošetrojúcim lekárom. Zdravotný stav pacienta má byť stabilný. Musí byť vytvorená infraštruktúra, zdroje a postupy pre domácu infúziu vrátane školení a tieto musia byť dostupné pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí majú dohliadať na domáce infúzie.

Zdravotnícky pracovník má byť k dispozícii po celý čas domácej infúzie a stanovený čas po infúzii.

Pacienta a/alebo opatrovateľa má ošetrojúci lekár a/alebo zdravotná sestra adekvátne zaškoliť pred začatím domáceho podávania infúzií. Dávka a rýchlosť infúzie v domácom prostredí majú zostať rovnaké, ako tie, ktoré sa používali v nemocničnom prostredí; majú sa zmeniť len pod dohľadom ošetrojúceho lekára.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka a trvanie infúzie pre intravenózne podávanie Elfabria

Počiatočná infúzia 1 mg/kg telesnej hmotnosti každé 2 týždne			
Telesná hmotnosť (kg)	Celkový objem (ml)	Trvanie infúzie	Rýchlosť infúzie*
do 70	150 ml	nie kratšie ako 3 hodiny	0,83 ml/min (50 ml/h)
70-100	250 ml	nie kratšie ako 3 hodiny	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
> 100	500 ml	nie kratšie ako 3 hodiny	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
Udržiavacia infúzia			
Cieľové trvanie infúzie sa môže dosiahnuť v závislosti od znášanlivosti pacientom. Zvýšenie rýchlosti infúzie sa má dosiahnuť postupne, začínajúc od rýchlosti podávania pri prvej infúzii.			
1 mg/kg telesnej hmotnosti každé 2 týždne			
Telesná hmotnosť (kg)	Celkový objem (ml)	Trvanie infúzie	Rýchlosť infúzie*
do 70	150 ml	nie kratšie ako 1,5 hodiny	1,68 ml/min (100 ml/h)
70-100	250 ml	nie kratšie ako 1,5 hodiny	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
> 100	500 ml	nie kratšie ako 1,5 hodiny	5,56 ml/min (333,33 ml/h)

*rýchlosť infúzie je možné upraviť v prípade reakcie na infúziu (pozri časť 4.4)

Ak u pacientov dôjde k reakciám súvisiacim s infúziou vrátane reakcií z precitlivenosti alebo anafylaktických reakcií počas infúzie, musí sa infúzia okamžite zastaviť a má sa začať vhodná medicínska liečba (pozri časť 4.4).

Všetci pacienti, u ktorých sa počas domácej infúzie vyskytnú nežiaduce udalosti, musia okamžite zastaviť proces infúzie a vyhľadať pomoc zdravotníckeho pracovníka. Nasledujúce infúzie možno bude potrebné podávať v zdravotníckom zariadení.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou

Boli hlásené reakcie súvisiace s infúziou (IRR), definované ako akékoľvek súvisiace nežiaduce udalosti s nástupom po začatí infúzie až do 2 hodín po skončení infúzie (pozri časť 4.8). Najčastejšie pozorované príznaky IRR boli precitlivenosť, svrbenie, nevoľnosť, závrat, zimnica a bolesť svalov.

Liečba IRR musí vychádzať zo závažnosti reakcie a zahŕňať spomalenie rýchlosti infúzie a liečbu liekmi ako sú antihistaminiká, antipyretiká a/alebo kortikosteroidy, v prípade miernych až stredne závažných reakcií. Podanie antihistaminík a/alebo kortikosteroidov pre liečbou môže zabrániť následným reakciám v tých prípadoch, kedy sa vyžadovala symptomatická liečba, hoci IRR sa vyskytli u niektorých pacientov po tom, ako dostali premedikáciu (pozri časť 4.2).

Precitlivenosť

Reakcie z precitlivenosti sa hlásili u pacientov v klinických štúdiách (pozri časť 4.8). Ako pri každom intravenóznom lieku s obsahom proteínu sa môžu prejavovať reakcie z precitlivenosti alergického typu, ktoré môžu zahŕňať lokálny angioedém (vrátane opuchu tváre, úst a hrdla), bronchospazmus, hypotenziu, generalizovanú urtikáriu, dysfágiu, vyrážku, dyspnoe, návaly horúčavy, diskomfort na hrudi, pruritus a upchatý nos. Ak sa vyskytnú silné alergické alebo anafylaktické reakcie, odporúča sa okamžite ukončiť podávanie Elfabria a riadiť sa aktuálnymi medicínskymi štandardmi pre urgentnú liečbu.

V prípade pacientov, u ktorých počas infúzie Elfabria došlo k silným reakciám z precitlivenosti, je potrebné pri opätovnom podaní postupovať opatrne a k dispozícii má byť vhodná lekárska pomoc. Okrem toho má byť u pacientov, u ktorých sa vyskytli silné reakcie z precitlivenosti pri infúzii ERT vrátane Elfabria, k dispozícii vhodná lekárska pomoc.

Imunogenita

V klinických štúdiách bol pozorovaný vývoj protilátok proti lieku (*anti-drug antibodies* – ADA) indukovaný liečbou (pozri časť 4.8).

Prítomnosť ADA na Elfabrio sa môže spájať s vyšším rizikom reakcií súvisiacich s infúziou a u pacientov pozitívnych na ADA je pravdepodobnejší výskyt silných IRR. Pacientov, u ktorých sa pri liečbe Elfabriom vyvinú reakcie na infúziu alebo imunitné reakcie, je potrebné sledovať.

Ďalej je potrebné sledovať pacientov, ktorí majú pozitívny nález protilátok ADA na iné enzýmové substitučné liečby, u ktorých sa vyskytli reakcie z precitlivenosti na Elfabrio a pacientov, ktorí prechádzajú na Elfabrio.

Membranoproliferatívna glomerulonefritída

Počas liečby ERT môže potenciálne dochádzať k ukladaniu imunitných komplexov ako prejav imunologickej reakcie na liek. Počas klinického vývoja Elfabria bol hlásený jeden prípad membranoproliferatívnej glomerulonefritídy v dôsledku ukladania imunitných komplexov v obličkách (pozri časť 4.8). Táto udalosť viedla k dočasnému zhoršeniu funkcie obličiek, ktorá sa zlepšila po ukončení podávania lieku.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 46 mg sodíka na 10 ml injekčnú liekovku, čo zodpovedá 2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 11,5 mg sodíka na 2,5 ml injekčnú liekovku, čo zodpovedá 1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie a žiadne *in vitro* štúdie metabolizmu. Na základe jej metabolizmu je pegunigalzidáza alfa nepravdepodobným kandidátom pre liekové interakcie sprostredkované cytochrómami P450.

Elfabrio je proteín a očakáva sa, že bude metabolicky odbúravaný hydrolýzou peptidov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití pegunigalzidázy alfa u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Elfabria počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Dojčenie

Nie je známe, či sa pegunigalzidáza alfa/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie Elfabria do mlieka (pre podrobné informácie pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Elfabriom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nevykonalí sa žiadne štúdie hodnotiace možný účinok pegunigalzidázy alfa na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny dôkaz zhoršenej fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U niektorých pacientov bol pozorovaný závrat alebo vertigo po podaní Elfabria. Títo pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým príznaky neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli reakcie súvisiace s infúziou hlásené u 6,3 % pacientov, po ktorých nasledovala precitlivosť a asténia, pričom každá bola hlásená u 5,6 % pacientov.

V klinických štúdiách sa u 5 pacientov (3,5 %) vyskytla závažná reakcia, ktorá sa považovala za súvisiacu s Elfabriom. Štyri z týchto reakcií predstavovali potvrdenú precitlivosť sprostredkovanú IgE (bronchospazmus, precitlivosť), ktorá sa vyskytla pri prvej infúzii Elfabria a vymizla do jedného dňa po výskyte.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Údaje opísané nižšie odrážajú údaje od 141 pacientov s Fabryho chorobou, ktorí dostali Elfabrio v 8 klinických štúdiách s dávkovaním 1 mg/kg každé dva týždne alebo 2 mg/kg každé štyri týždne počas minimálne 1 infúzie až 6 rokov.

Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 2. Informácie sú uvedené podľa tried orgánových systémov. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáma frekvencia (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené počas liečby Elfabriom

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	
	Časté	Menej časté
Poruchy imunitného systému	precitlivosť* precitlivosť typu I*	
Psychické poruchy	agitácia*	nespavosť
Poruchy nervového systému	parestézia* závrat* bolesť hlavy*	syndróm nepokojných nôh periférna neuropatia neuralgia pocit pálenia tremor*
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	
	Časté	Menej časté
Poruchy ciev		návaly horúčavy hypotenzia* hypertenzia* lymfedém
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		bronchospazmus* dyspnoe* podráždené hrdlo* upchatý nos* kýchanie*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť** bolesť brucha* hnačka vracanie*	gastroezofágová refluxová choroba gastritída dyspepsia flatulencia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka* erytém* pruritus*	hypohidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia muskuloskeletálna bolesť**	
Poruchy obličiek a močových ciest		membranoproliferatívna glomerulonefritída chronické ochorenie obličiek proteinúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		bolesť bradaviek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia* zimnica* bolesť na hrudi* bolesť**	extravazácia v mieste podania infúzie edém ochorenie podobné chrípke bolesť v mieste podania infúzie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená telesná teplota* zvýšená hladina pečenejých enzýmov zvýšený pomer bielkovín/kreatinínu v moči pozitívny nález bielych krviniek v moči zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi zvýšená telesná hmotnosť
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	reakcie súvisiace s infúziou*	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	supraventrikulárne extrasystoly	bradykardia* hypertrofia ľavej komory
V tabuľke 2 sú zoskupené tieto preferované pojmy: • precitlivosť zahŕňa: precitlivosť na liek • agitácia zahŕňa: nervozitu • bolesť brucha zahŕňa: brušný diskomfort • vyrážka zahŕňa: makulopapulárnu vyrážku a svrbivú vyrážku • muskuloskeletálna tuhosť zaznamenaná ako muskuloskeletálna bolesť zahŕňa: myalgiu • asténia zahŕňa: malátnosť a únavu • bolesť na hrudi zahŕňa: diskomfort na hrudi a nekardiálnu bolesť na hrudi • bolesť zahŕňa: bolesť v končatine • periférny edém zaznamenaný ako edém		

* Preferované pojmy považované za IRR podľa popisu v časti nižšie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou (nežiaduce reakcie vyskytujúce sa do 2 hodín po infúzii)

IRR boli hlásené u celkovo 32 pacientov (22 %): 26 pacientov (23 %) liečených 1 mg/kg každé dva týždne a 6 pacientov (20 %) liečených 2 mg/kg každé štyri týždne. Najčastejšie hlásenými príznakmi spojenými s IRR hlásenými pre 1 mg/kg boli: precitlivenosť, zimnica, závrat, vyrážka a svrbenie. Pre dávku 2 mg/kg bola najčastejšie hláseným príznakom bolesť. IRR boli väčšinou miernej alebo stredne silnej intenzity a vymizli pri pokračujúcej liečbe, avšak 5 pacientov (všetci mužského pohlavia, dávka 1 mg/kg) mali 5 silných IRR. Týchto 5 IRR bolo tiež závažných. Štyri z týchto udalostí boli potvrdenými reakciami z precitlivenosti typu I a 3 viedli k ukončeniu účasti na štúdiu. Ďalší pacient bol stiahnutý zo štúdie neskôr po výskyte ďalšej, stredne závažnej IRR. Všetkých 5 pacientov sa však zostavilo do jedného dňa po výskyte reakcie s vhodnou liečbou. IRR sa vyskytli prevažne v prvom roku liečby Elfabriom a v druhom roku a neskôr sa nepozorovali žiadne závažné IRR.

Imunogenita

V klinických štúdiách sa u 17 zo 111 pacientov (16 %) liečených Elfabriom 1 mg/kg každé dva týždne a u 0 z 30 pacientov liečených Elfabriom 2 mg/kg každé štyri týždne vyvinuli protilátky proti lieku indukované liečbou (*anti-drug antibodies* – ADA).

Membranoproliferatívna glomerulonefritída

Počas klinického vývoja Elfabria jeden zo 136 pacientov hlásil silnú udalosť membranoproliferatívnej glomerulonefritídy po liečbe trvajúcej viac ako 2 roky. Na začiatku podávania infúzií bol pacient pozitívny na ADA. Udalosť viedla k prechodnému zníženiu eGFR a zvýšeniu úrovne proteinúrie bez ďalších prejavov alebo príznakov. Biopsia odhalila imunokomplexom sprostredkovanú povahu tejto udalosti. Po ukončení liečby sa hodnoty eGFR stabilizovali a glomerulárna nefritída bola hlásená ako ustupujúca.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií neboli hlásené žiadne prípady predávkovania Elfabriom. Maximálna skúmaná dávka Elfabria bola 2 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná každé dva týždne a po vyšších dávkach neboli zistené žiadne špecifické príznaky a prejavy. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli reakcie súvisiace s infúziou a bolesť v končatine. Ak je podozrenie na predávkovanie, je potrebné vyhľadať urgentnú lekársku pomoc.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, enzýmy, ATC kód: A16AB20.

Mechanizmus účinku

Liečivo Elfabria je pegunigalzidáza alfa. Pegunigalzidáza alfa je pegylovaná rekombinantná forma ľudskej α -galaktozidázy-A. Sekvencia aminokyselín rekombinantnej formy je podobná prirodzene sa vyskytujúcejmu ľudskému enzýmu.

Pegunigalzidáza alfa dopĺňa alebo nahrádza α -galaktozidázu-A, enzým, ktorý katalyzuje hydrolýzu koncových α -galaktozylových častí oligosacharidov a polysacharidov v lyzozóme, čím znižuje množstvo akumulovaného globotriaoylceramidu (Gb3) a globotriaoylsfingozínu (Lyso-Gb3).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť pegunigalzidázy alfa bola hodnotená u 142 pacientov (94 mužov a 48 žien), z ktorých 112 dostávalo pegunigalzidázu alfa 1 mg/kg každý druhý týždeň.

Substrát ochorenia

Analýzy obličkových biopsií od predtým neliečených pacientov liečených pegunigalzidázou alfa v štúdií fázy 1/2 vykazovali zníženie substrátu globotriaoylceramidu (Gb3) z renálnych peritubulárnych kapilár, merané systémom skórovania BLISS (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*), o 68 % v celkovej populácii (vrátane žien, mužov s klasickou formou ochorenia a mužov s neklasickou formou ochorenia vystavených rôznym testovaným dávkam; n = 13) po 6 mesiacoch liečby. Okrem toho malo po 6 mesiacoch liečby 11 z 13 jedincov s dostupnými biopsiami významné zníženie (≥ 50 %) skóre BLISS. Plazmatické hladiny Lyso-Gb3 sa znížili o 49 % po 12 mesiacoch liečby (n = 16) a o 83 % po 60 mesiacoch liečby (n = 10). V štúdií fázy 3, v ktorej pacienti prešli z agalzidázy beta na pegunigalzidázu alfa, zostali plazmatické hodnoty Lyso-Gb3 po 24 mesiacoch liečby stabilné (priemerná hodnota +3,3 nM, n = 48).

Funkcia obličiek

Funkcia obličiek sa hodnotila prostredníctvom odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (rovnica eGFR – CKD-EPI) a sklon jej anualizovaného merania bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v dvoch štúdiách fázy 3 u dospelých pacientov s Fabryho chorobou, ktorí boli predtým liečení ERT: BALANCE (hlavná štúdia), randomizované, dvojito zaslepené, priame (*head-to-head*) porovnanie s agalzidázou beta, po prechode z agalzidázy beta v 12. mesiaci (primárna analýza) a 24. mesiaci a otvorená štúdia s jednou skupinou, po prechode z agalzidázy alfa, pričom po oboch nasledovali dlhodobé predĺženia štúdie.

Z hlavnej štúdie nie je možné vyvodiť žiadny konečný záver o non-inferiorite nad agalzidázou beta meranej podľa anualizovanej eGFR pretože údaje pre porovnanie primárneho koncového ukazovateľa v 12. mesiaci neboli samy o sebe dostatočne informatívne vzhľadom na dizajn a veľkosť štúdie. Napriek tomu sa mediány sklonov eGFR od východiskovej hodnoty do 24. mesiaca pegunigalzidázy a komparátora agalzidázy beta javili ako blízke. V 12. mesiaci boli priemerné sklony pre eGFR -2,507 ml/min/1,73 m²/rok pre rameno s pegunigalzidázou alfa a -1,748 pre rameno s agalzidázou beta (rozdiel -0,759 [-3,026; 1,507]). V 24. mesiaci boli mediány sklonov pre eGFR -2,514 [-3,788; -1,240] ml/min/1,73 m²/rok pre rameno s pegunigalzidázou alfa a -2,155 [-3,805; -0,505] pre rameno s agalzidázou beta (rozdiel -0,359 [-2,444; 1,726]).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Elfabriom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe Fabryho choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické farmakokinetické (FK) profily pegunigalzidázy alfa boli charakterizované počas priebehu klinického vývoja pre 0,2; 1 a 2 mg/kg podávané každé dva týždne dospelým pacientom s Fabryho chorobou. Farmakokinetické výsledky pre všetky tri úrovne dávok preukázali, že enzým bol dostupný počas 2-týždňových intervalov s plazmatickým polčasom ($t_{1/2}$) v rozmedzí 53-134 hodín vo všetkých dávkových skupinách a dňoch návštev. Priemerná hodnota AUC_{0-∞} sa zvyšovala so zvyšujúcou dávkou v 1. deň a počas celej štúdie. Priemerné hodnoty pre AUC_{0-2wk} normalizované podľa dávky boli podobné pre všetky úrovne dávky, čo naznačuje lineárnu dávkovú úmernosť. U pacientov, ktorí dostávali 1 a 2 mg/kg Elfabria, dochádzalo k zvýšeniam priemerných hodnôt $t_{1/2}$ a AUC_{0-∞}.

s predĺžujúcim sa trvaním liečby a príslušným zníženiam hodnôt Cl a V_z , čo naznačuje nasýtený klírens.

Pegunigalzidáza alfa je proteín a očakáva sa, že bude metabolicky odbúravateľný hydrolýzou peptidov. Preto sa neočakáva, že by porucha funkcie pečene ovplyvnila farmakokinetiku Elfabria klinicky významným spôsobom. Molekulárna hmotnosť pegunigalzidázy alfa je ~116 KDa, čo je dvojnásobok hraničnej hodnoty pre glomerulárnu filtráciu, čím sa vylučuje filtrácia a/alebo proteolytický rozklad v obličkách.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nevykonal sa žiadne štúdie na zvieratách na posúdenie karcinogénneho alebo mutagénneho potenciálu Elfabria.

V 6-mesačnej štúdii chronickej toxicity na myšiach bol zvýšený výskyt a/alebo priemerná závažnosť multifokálnej nefropatie a intersticiálnej lymfocytárnej infiltrácie v obličkách, hepatocytárnej vakuolizácie a nekrózy hepatocytov v pečeni obmedzený na samcov a samice, ktorým sa podávala vysoká dávka 40 mg/kg/injekciu (3,2-násobok ľudskej expozície z hľadiska hodnoty AUC po podaní dávky 1 mg/kg); u opíc sa zaznamenal zvýšený výskyt hypertrofie Kupfferových buniek v pečeni (7,6-násobok hodnoty AUC dosahovaných u ľudí po podaní dávky 1 mg/kg); všetky nálezy ustúpili počas obdobia zotavovania.

Štúdie na zvieratách preukázali nízku systémovú expozíciu plodu (medzi 0,005 a 0,025 % systémovej expozície samíc) a dojčených mláďat (maximálne 0,014 % v porovnaní so systémovou expozíciou matky) po opakovanom podávaní pegunigalzidázy alfa samiciam alebo matkám. Štúdie fertility a embryofetálnej vývojovej toxicity nepreukázali dôkazy zhoršenej fertility, embryotoxicity ani teratogenity. S pegunigalzidázou alfa však neboli vykonané štúdie prenatálnej ani postnatálnej vývojovej toxicity a riziká pre plod a mláďatá počas neskorej gravidity a laktácie nie sú známe.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Citrónan sodný tribázický dihydrát
Kyselina citrónová
Chlorid sodný

6.2 Inkompatibilita

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Zriedený infúzny roztok

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po dobu 72 hodín pri teplote 2 °C-8 °C aj pod 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa roztok nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne to nemá byť dlhšie ako 24 hodín v chladničke (2 °C - 8 °C) alebo 8 hodín, ak sa uchováva pri teplote nižšej ako 25 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C-8 °C).

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka (15R číre sklo) uzatvorená poťahovanou gumenou zátkou a utesnená hliníkovým odklápacím viečkom.

2,5 ml injekčná liekovka (6R číre sklo) uzatvorená poťahovanou gumenou zátkou a utesnená hliníkovým odklápacím viečkom.

Veľkosti balenia po 1, 5, alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Elfabrio je určený len na intravenóznú infúziu. Má sa použiť aseptická technika.

Injekčné liekovky sú určené len na jednorazové použitie.

Ak existuje podozrenie na kontamináciu, nemá sa táto injekčná liekovka použiť. Treba sa vyhnúť pretrepávaniu alebo miešaniu tohto lieku.

Počas prípravy infúzie sa nemusia používať filtračné ihly.

Počet injekčných liekoviek na riedenie sa má určiť na základe individuálnej telesnej hmotnosti pacienta a požadované injekčné liekovky sa majú vybrať z chladničky, aby dosiahli izbovú teplotu (približne za 30 minút).

Riedenie

- 1) Určte celkový počet injekčných liekoviek potrebných na infúziu.

Počet potrebných injekčných liekoviek vychádza z celkovej dávky potrebnej pre každého jednotlivého pacienta a musí sa vypočítať pre dávkovanie na základe telesnej hmotnosti.

Príklad výpočtu celkovej dávky pre 80 kg pacienta, ktorému bol predpísaný 1 mg/kg, je nasledovný:

- Telesná hmotnosť pacienta (v kg) ÷ 2 = Objem dávky (v ml)
- Príklad: 80 kg pacient ÷ 2 = 40 ml (objem, ktorý sa má natiahnuť).
- V tomto príklade sú potrebné 4 injekčné liekovky po 10 ml (alebo 16 injekčných liekoviek po 2,5 ml).

- 2) Pred riedením nechajte požadovaný počet injekčných liekoviek dosiahnuť izbovú teplotu (približne 30 minút).

Injekčné liekovky vizuálne skontrolujte. Nepoužívajte, ak chýba alebo je poškodené viečko. Nepoužívajte, ak sú prítomné častice alebo je roztok sfarbený.

Injekčné liekovky nepretrepávajte ani nemiešajte.

- 3) Z infúzneho vaku odstráňte a zlikvidujte rovnaký objem infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ako bol vypočítaný v kroku 1.

- 4) Natiahnite požadovaný objem roztoku Elfabria z injekčných liekoviek a zried'te s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na celkový objem podľa telesnej hmotnosti pacienta špecifikovaný v tabuľke 4 nižšie.

Tabuľka 4: Minimálny celkový objem infúzie pre pacientov podľa telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť	Minimálny celkový objem infúzie
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Vstreknite roztok Elfabrio priamo do infúzneho vaku.

NEVSTREKUJTE do vzduchového priestoru v infúznom vaku.

Infúzny vak jemne prevráťte, aby sa roztok premiešal, vyhnite sa silnému pretrepávaniu a miešaniu.

Zriedený roztok sa má podávať cez vstavaný 0,2 µm filter s nízkou väzbou proteínov.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. mája 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
-
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred použitím Elfabria v každom členskom štáte v domácom prostredí sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť so zodpovedným národným orgánom na obsahu a formáte edukačného programu, vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí v každom členskom štáte, kde je Elfabrio uvedený na trh, zabezpečiť, aby všetci lekári, ktorí budú predpisovať Elfabrio, dostali nasledujúci edukačný balíček, do ktorého patrí:

- Príručka pre lekára poskytujúca relevantné informácie pre lekára na zaškolenie pacienta a/alebo opatrovateľa na podávanie lieku v domácom prostredí, ktorá opisuje nasledujúce kľúčové prvky:
 - ✓ kontrolný zoznam s kritériami spôsobilosti pre domácu infúziu,
 - ✓ potrebu predpisovania liekov na liečbu IRR a to, že pacient/opatrovateľ majú byť schopní ich používať,
 - ✓ potrebu premedikácie, ak je to potrebné (s antihistaminikami a/alebo kortikosteroidmi) u pacientov, u ktorých sa vyžaduje symptomatická liečba,
 - ✓ školenie osoby, ktorá bude podávať infúziu pegunigalzidázy alfa o tom, ako identifikovať IRR,
 - ✓ školenie osoby, ktorá bude podávať infúziu pegunigalzidázy alfa, o príprave a podávaní lieku a používaní denníka,
 - ✓ potrebu vedenia denníka a jeho účelu pri komunikácii s ošetrovateľom,
 - ✓ opis dôležitosti prítomnosti opatrovateľa v prípade potreby urgentnej lekárskej starostlivosti.
- Príručka pre pacienta/opatrovateľa/lekára týkajúca sa podávania v domácom prostredí, ktorá opisuje nasledujúce kľúčové prvky:
 - ✓ podrobné pokyny o príprave a technike podávania vrátane správnej aseptickkej techniky,
 - ✓ dávkovanie a rýchlosť infúzie, ktoré určí ošetrovateľský lekár,
 - ✓ prejavy a príznaky IRR a ako ich liečiť,
 - ✓ dôležitosť prítomnosti opatrovateľa, ktorý sleduje pacienta pre prípad potreby urgentnej lekárskej starostlivosti,
 - ✓ lieky predpísané ošetrovateľom pre IRR alebo premedikácia majú byť v domácom prostredí k dispozícii a majú sa náležite použiť,
 - ✓ denník sa má používať na zaznamenanie infúzie a akýchkoľvek IRR a má sa priniesť na kontroly k ošetrovateľskému lekárovi.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Elfabrio 2 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
pegunigalzidáza alfa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 20 mg pegunigalzidázy alfa v 10 ml (2 mg/ml)
Jedna injekčná liekovka obsahuje 5 mg pegunigalzidázy alfa v 2,5 ml (2 mg/ml)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Citrónan sodný tribázický dihydrát
Kyselina citrónová
Chlorid sodný
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

koncentrát na infúzny roztok

20 mg/10 ml
5 mg/2,5 ml
1 injekčná liekovka
5 injekčných liekoviek
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Elfabrio 2 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
pegunigalzidáza alfa
i.v. po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

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

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Elfabrio 2 mg/ml koncentrát na infúzny roztok pegunigalzidáza alfa

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Elfabrio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Elfabrio
3. Ako sa podáva Elfabrio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Elfabrio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Elfabrio a na čo sa používa

Elfabrio obsahuje liečivo pegunigalzidáza alfa a používa sa ako enzýmová substitučná liečba u dospelých pacientov s potvrdenou Fabryho chorobou. Fabryho choroba je zriedkavé genetické ochorenie, ktoré môže ovplyvňovať mnohé časti tela. U pacientov s Fabryho chorobou sa z buniek tela neodstraňuje tuk a hromadí sa v stenách krvných ciev, čo môže spôsobiť zlyhanie orgánov. Tento tuk sa hromadí v bunkách týchto pacientov, pretože nemajú dostatok enzýmu nazývaného α -galaktozidáza-A, čo je enzým zodpovedný za jeho rozklad. Elfabrio sa dlhodobo používa na doplnenie alebo nahradenie tohto enzýmu u dospelých pacientov s potvrdenou Fabryho chorobou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Elfabrio

Nepoužívajte Elfabrio

- ak ste silne alergický na pegunigalzidázu alfa alebo ktorúkoľvek z ostatných zložiek tohto lieku (uvedené v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako sa použije Elfabrio, obráťte sa na svojho lekára.

Ak ste liečený Elfabriom, môže sa u vás vyskytnúť vedľajší účinok počas alebo bezprostredne po infúzii použitej na podanie lieku (pozri časť 4). Je známy ako **reakcia súvisiaca s infúziou** a niekedy môže byť silný.

- Reakcie súvisiace s infúziou zahŕňajú závrat, bolesť hlavy, nevoľnosť, nízky krvný tlak, únavu a horúčku. Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou, **musíte to okamžite povedať svojmu lekárovi.**

- Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou, môžu vám byť podané ďalšie lieky na liečbu alebo prevenciu budúcich reakcií. Tieto lieky môžu zahŕňať lieky používané na liečbu alergií (antihistaminiká), lieky používané na liečbu horúčky (antipyretiká) a lieky na kontrolu zápalu (kortikosteroidy).
- Ak je reakcia súvisiaca s infúziou silná, váš lekár infúziu okamžite zastaví a podá vám vhodnú liečbu alebo spomalí rýchlosť infúzie.
- Ak sú reakcie súvisiace s infúziou silné a/alebo ak dôjde k strate účinku tohto lieku, váš lekár vykoná krvný test na kontrolu protilátok, ktoré môžu ovplyvniť výsledok vašej liečby.
- Väčšinou vám ešte stále môže byť podávaný Elfabrio, aj keď sa vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou.

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môže stať, že váš imunitný systém nedokáže rozpoznať Elfabrio, čo vedie k imunologickému ochoreniu obličiek (membranoproliferatívna glomerulonefritída). Počas klinických štúdií sa vyskytol len jeden prípad a jedinými hlásenými príznakmi bol dočasný pokles funkcie obličiek s prebytkom bielkovín v moči. Príznaky vymizli po ukončení liečby.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nemá používať u detí a dospievajúcich. Bezpečnosť a účinnosť Elfabria u detí a dospievajúcich vo veku 0 – 17 rokov neboli doteraz stanovené.

Iné lieky a Elfabrio

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Nepoužívajte Elfabrio, ak ste tehotná, pretože s Elfabriom nie sú u tehotných žien žiadne skúsenosti. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.

Nie je známe, či sa Elfabrio vylučuje do ľudského mlieka. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. váš lekár vám potom pomôže rozhodnúť sa, či prestať dojčiť alebo prestať užívať Elfabrio, pričom zváži prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos Elfabria pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Elfabrio môže spôsobiť závrat alebo točenie hlavy. Ak pociťujete závrat alebo točenie hlavy v deň liečby Elfabriom, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

Elfabrio obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 46 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 10 ml injekčnej liekovke. To sa rovná 2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Tento liek obsahuje 11,5 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 2,5 ml injekčnej liekovke. To sa rovná 1 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa podáva Elfabrio

Tento liek sa má používať len pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou Fabryho choroby alebo iných podobných ochorení a má ho podávať len zdravotnícky pracovník.

Odporúčaná dávka je 1 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná raz za dva týždne.

Váš lekár vám môže odporučiť, že sa môžete liečiť doma, ak spĺňate určité kritériá. Ak sa chcete liečiť doma, kontaktujte svojho lekára.

Pozrite si informácie pre zdravotníckych pracovníkov na konci tejto písomnej informácie.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov sa vyskytne počas infúzie alebo krátko po nej („reakcia súvisiaca s infúziou“, pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

Počas liečby Elfabriom sa u vás môžu vyskytnúť niektoré z nasledujúcich reakcií:

Závažné vedľajšie účinky

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- precitlivenosť a závažná alergická reakcia (príznaky zahŕňajúce nadmerné a dlhodobé sťahovanie svalov dýchacích ciest spôsobujúce ťažkosti s dýchaním (bronchospazmus), opuch tváre, úst a hrdla, sipot, nízky krvný tlak, žihľavku, ťažkosti s prehĺtaním, vyrážku, dýchavičnosť, návaly horúčavy, nepríjemný pocit na hrudi, svrbenie, kýchanie a upchatý nos)

Ak sa vyskytnú tieto vedľajšie účinky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc a zastavte podávanie infúzie. Váš lekár vám v prípade potreby poskytne liečbu.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- reakcie súvisiace s infúziou,
- slabosť,
- nevoľnosť (nauzea),
- vyrážka,
- bolesť brucha,
- závrat,
- bolesť,
- bolesť na hrudi,
- bolesť hlavy,
- bolesť svalov a kĺbov,
- pocity ako necitlivosť, brnenie alebo mravčenie (parastézia),
- svrbenie (pruritus),
- hnačka,
- vracanie,
- zimnica,
- sčervenanie kože (erytém),
- pocit točenia hlavy (vertigo), vzrušenie, podráždenosť alebo zmätenosť,
- zmena normálneho srdcového rytmu,
- agitácia.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

- tras (tremor)
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- bronchospazmus (sťahy prieduškových svalov spôsobujúce upchatie dýchacích ciest) a sťažené dýchanie,
- podráždené hrdlo,
- zvýšená telesná teplota,
- ťažkosti so spánkom (nespavosť),
- syndróm nepokojných nôh,
- poškodenie nervov v rukách a nohách spôsobujúce bolesť alebo necitlivosť, pálenie a brnenie (periférna neuropatia),
- nervová bolesť (neuralgia),

- pocit pálenia,
- návaly horúčavy,
- ochorenie, pri ktorom sa žalúdočná kyselina dostáva hore do pažeráka (gastroezofágová refluxová choroba),
- zápal žalúdočnej výstelky (dyspepsia),
- poruchy trávenia,
- nadúvanie (plynatosť),
- znížené potenie (hypohidróza),
- imunologické ochorenie obličiek spôsobujúce nadbytok bielkovín v moči a poruchu funkcie obličiek (membranoproliferatívna glomerulonefritída),
- chronické ochorenie obličiek,
- nadbytok bielkovín v moči (proteinúria),
- poškodenie tkaniva, pretože liek, ktorý sa zvyčajne infúzne podáva do žily, uniká alebo sa náhodne infúzne podá do okolitého tkaniva (extravazácia v mieste infúzie),
- opuch lýtok alebo rúk (edém),
- opuch horných alebo dolných končatín,
- choroba podobná chrípke,
- upchatý nos a kýchanie,
- bolesť v mieste podania infúzie,
- zvýšená hladina pečenejých enzýmov a zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi, zvýšený pomer bielkovín/kreatinínu v moči, biele krvinky v moči zistené na základe laboratórnych testov,
- zvýšená telesná hmotnosť,
- nízky krvný tlak (hypotenzia),
- pomalý srdcový tep (bradykardia),
- zhrubnutie steny srdcovej komory.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Elfabrio

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku liekovky a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C-8 °C).

Po zriedení sa má zriedený roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, zriedený roztok sa nemá uchovávať dlhšie ako 24 hodín v chladničke (2 °C-8 °C) alebo dlhšie ako 8 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C).

Nepoužívajte tento liek, ak si všimnete častice alebo zmenu sfarbenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Elfabrio obsahuje

- Liečivo je pegunigalzidáza alfa. Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg pegunigalzidázy alfa v 10 ml alebo 5 mg pegunigalzidázy alfa v 2,5 ml (2 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú: tribázický dihydrát citrónanu sodného, kyselina citrónová a chlorid sodný (pozri časť 2 „Elfabrio obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Elfabrio a obsah balenia

Číry a bezfarebný roztok v čírej sklenenej injekčnej liekovke s gumenou zátkou utesnenou hliníkovým odklápacím viečkom.

Veľkosti balenia: 1, 5, alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

Výrobca

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Riedenie (použite aseptickú techniku)

1) Určte celkový počet injekčných liekoviek potrebných na infúziu.

Počet potrebných injekčných liekoviek vychádza z celkovej dávky potrebnej pre každého jednotlivého pacienta a musí sa vypočítať pre dávkovanie na základe telesnej hmotnosti.

Príklad výpočtu celkovej dávky pre 80 kg pacienta, ktorému bol predpísaný 1 mg/kg, je nasledovný:

- Telesná hmotnosť pacienta (v kg) ÷ 2 = objem dávky (v ml)
- Príklad: 80 kg pacient ÷ 2 = 40 ml (objem, ktorý sa má natiahnuť).
- V tomto príklade sú potrebné 4 injekčné liekovky po 10 ml (alebo 16 injekčných liekoviek po 2,5 ml).

- 2) Pred riedením nechajte požadovaný počet injekčných liekoviek dosiahnuť izbovú teplotu (približne 30 minút).

Injekčné liekovky vizuálne skontrolujte. Nepoužívajte, ak chýba alebo je poškodené viečko. Nepoužívajte, ak sú prítomné častice alebo je roztok sfarbený. Injekčné liekovky nepretrepávajte ani nemiešajte.

- 3) Z infúzneho vaku odstráňte a zlikvidujte rovnaký objem infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ako bol vypočítaný v kroku 1.
- 4) Natiahnite požadovaný objem roztoku Elfabria z injekčných liekoviek a zriedte s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na celkový objem podľa telesnej hmotnosti pacienta špecifikovaný v tabuľke nižšie.

Minimálny celkový objem infúzie pre pacientov podľa telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť	Minimálny celkový objem infúzie
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Vstreknite roztok Elfabrio priamo do infúzneho vaku.

NEVSTREKUJTE do vzduchového priestoru v infúznom vaku.

Infúzny vak jemne prevráťte, aby sa roztok premiešal, vyhnite sa silnému pretrepávaniu a miešaniu.

Zriedený roztok sa má podávať cez vstavaný 0,2 µm filter s nízkou väzbou proteínov.