

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Elfabrio 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 20 mg pegunigalsidaze alfa v volumnu 10 ml pri koncentraciji 2 mg/ml.

Jakost označuje količino pegunigalsidaze alfa ob upoštevanju pegilacije.

Pegunigalsidaza alfa se pridobiva v celicah tobaka (celice BY2 *Nicotiana tabacum*) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Učinkovina, pegunigalsidaza alfa, je kovalentni konjugat prh-alfa-GAL-A in polietilenglikola (PEG).

Jakost tega zdravila se ne sme primerjati z jakostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih beljakovin iz iste terapevtske skupine. Za več informacij glejte poglavje 5.1.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 48 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Elfabrio je indicirano za dolgotrajno encimsko nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih s potrjeno diagnozo Fabryjeve bolezni (pomanjkanjem alfa-galaktozidaze).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Elfabrio mora voditi zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s Fabryjevo boleznijo.

Kadar se zdravilo Elfabrio daje bolnikom, ki se pred tem še niso zdravili ali so v preteklosti imeli hude preobčutljivostne reakcije na zdravilo Elfabrio, morajo biti na voljo ustrezni zdravstveni podporni ukrepi, ki se lahko uporabijo takoj.

Pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli preobčutljivostne reakcije na zdravilo Elfabrio ali na druga zdravila za encimsko nadomestno zdravljenje (ERT – enzyme replacement therapy), je lahko smiselno predhodno zdravljenje z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek pegunigalsidaze alfa je 1 mg/kg telesne mase, ki se daje vsaka dva tedna.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila glejte poglavje 6.6.

Bolniki, ki preidejo z zdravljenja z agalzidazo alfa ali beta

Prve 3 mesece (6 infuzij) zdravljenja z zdravilom Elfabrio je treba ohraniti režim predhodnega zdravljenja s postopnim ukinjanjem predhodnega zdravljenja glede na bolnikovo prenašanje.

Posebne populacije

Okvara ledvic ali jeter

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni potrebna.

Starejši (stari \geq 65 let)

Varnost in učinkovitost zdravila Elfabrio pri bolnikih, starejših od 65 let, nista bili ocenjeni, zato za te bolnike ni mogoče priporočiti alternativnih režimov odmerjanja. Starejše bolnike je mogoče zdraviti z enakim odmerkom kot druge odrasle bolnike; glejte poglavje 5.1.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Elfabrio pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Samo za uporabo z intravenskim infundiranjem.

Zdravila Elfabrio ne smete infundirati po isti intravenski liniji kot druga zdravila.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Po pripravi je treba razredčeno raztopino dati v obliki intravenske infuzije in filtrirati skozi linijski filter z velikostjo por 0,2 μ m in majhno vezavo beljakovin.

Bolnika je treba še 2 uri po infundiranju spremljati glede z infuzijo povezanih reakcij (IRR – infusion-related reaction); glejte poglavje 4.4.

Za podrobnejše informacije o rokovanju z zdravilom Elfabrio pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Dajanje zdravila na domu

Infundiranje zdravila Elfabrio na domu pride v poštev, če bolnik dobro prenaša infuzije in v zadnjih mesecih ni imel zmernih ali hudih IRR.

Odločitev za začetek z infuzijami na domu je treba sprejeti po oceni in priporočilu lečečega zdravnika. Bolnik mora biti zdravstveno stabilen. Zagotoviti je treba infrastrukturo, material in navodila glede postopkov za infundiranje na domu, vključno z usposabljanjem, ki morajo biti na voljo zdravstvenemu delavcu, ki je zadolžen za infundiranje na domu.

Zdravstveni delavec naj bo na voljo ves čas med infundiranjem na domu in še določen čas po infundiranju.

Lečeči zdravnik in/ali medicinska sestra morata bolnika in/ali skrbnika pred začetkom infundiranja na domu ustrezno usposobiti. Odmerek in hitrost infundiranja na domu morata ostati enaka tistima, ki sta se uporabljala v bolnišnici; spremenita se lahko samo pod nadzorom lečečega zdravnika.

Hitrost infundiranja in trajanje infundiranja

Preglednica 1: Priporočeni odmerki in čas infundiranja pri intravenskem dajanju zdravila Elfabrio

Začetna infuzija 1 mg/kg telesne mase vsaka 2 tedna			
Telesna masa (kg)	Skupni volumen (ml)	Čas infundiranja	Hitrost infundiranja*
do 70	150 ml	najmanj 3 ure	0,83 ml/min (50 ml/uro)
70 – 100	250 ml	najmanj 3 ure	1,39 ml/min (83,33 ml/uro)
> 100	500 ml	najmanj 3 ure	2,78 ml/min (166,67 ml/uro)
Vzdrževalna infuzija			
Ciljno trajanje infuzije, ki ga je mogoče doseči glede na bolnikovo prenašanje. Hitrost infundiranja je treba povečevati postopoma, od hitrosti, uporabljene pri prvi infuziji.			
1 mg/kg telesne mase vsaka 2 tedna			
Telesna masa (kg)	Skupni volumen (ml)	Čas infundiranja	Hitrost infundiranja*
do 70	150 ml	najmanj 1,5 ure	1,68 ml/min (100 ml/uro)
70 – 100	250 ml	najmanj 1,5 ure	2,78 ml/min (166,67 ml/uro)
> 100	500 ml	najmanj 1,5 ure	5,56 ml/min (333,33 ml/uro)

*hitrost infundiranja se lahko prilagodi v primeru infuzijske reakcije (glejte poglavje 4.4)

Če se pri bolnikih med infundiranjem pojavijo z infuzijo povezane reakcije, vključno s preobčutljivostnimi reakcijami ali anafilaktičnimi reakcijami, je treba nemudoma prekiniti infundiranje in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

V kolikor se pri bolnikih med infundiranjem na domu pojavijo neželeni dogodki, je treba nemudoma prekiniti postopek infundiranja in poiskati pomoč zdravstvenega delavca. Nadaljnja infundiranja bo morda treba opraviti v klinični ustanovi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Z infuzijo povezane reakcije

Poročali so o z infuzijo povezanih reakcijah (IRR), opredeljenih kot kateri koli povezani neželeni dogodki, ki se pojavijo po začetku infundiranja in do 2 uri po končani infuziji (glejte poglavje 4.8). Simptomi IRR, ki so jih najpogosteje opažali, so bili preobčutljivost, srbenje, navzea, omotica, mrzlica in bolečina v mišicah.

Ukrepi za obvladovanje IRR morajo temeljiti na resnosti reakcije in pri blagih do zmernih reakcijah vključujejo zmanjšanje hitrosti infundiranja in zdravljenje z zdravili, kot so antihistaminiki, antipiretiki in/ali kortikosteroidi. Predhodno zdravljenje z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi lahko prepreči nadaljnje reakcije v tistih primerih, kjer je bilo potrebno simptomatsko zdravljenje, vendar so se IRR pri nekaterih bolnikih pojavile tudi po prejemu predhodnega zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Preobčutljivost

Pri bolnikih v kliničnih študijah so poročali o preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavje 4.8). Tako kot pri vseh intravenskih beljakovinskih zdravilih se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, ki lahko vključujejo lokalizirani angioedem (vključno z otekanjem obraza, ust in žrela), bronhospazem, hipotenzijo, generalizirano urtikarijo, disfagijo, izpuščaj, dispnejo, zardevanje, nelagodje v prsnem košu, pruritus in zamašen nos. Če se pojavijo hude alergijske reakcije ali reakcije anafilaktičnega tipa, je priporočljivo nemudoma prekiniti zdravljenje z zdravilom Elfabrio in upoštevati veljavne medicinske standarde za nujno zdravljenje.

Pri bolnikih, pri katerih so se med infundiranjem zdravila Elfabrio pojavile hude preobčutljivostne reakcije, je pri ponovnem dajanju zdravila potrebna previdnost, na voljo pa morajo biti tudi ustrezni zdravstveni podporni ukrepi, ki se lahko uporabijo takoj. Poleg tega mora biti pri bolnikih, pri katerih so se pojavile hude preobčutljivostne reakcije na infundiranje ERT, vključno z zdravilom Elfabrio, takoj na voljo ustrezna zdravstvena podpora.

Imunogenost

V kliničnih študijah so opazili pojav z zdravljenjem povzročenih protiteles proti zdravilu (ADA – anti-drug antibody) (glejte poglavje 4.8).

Prisotnost ADA proti zdravilu Elfabrio je lahko povezana z večjim tveganjem za z infuzijo povezane reakcije in pri bolnikih, ki so pozitivni na ADA, obstaja večja verjetnost za hude IRR. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo infuzijske ali imunske reakcije na zdravilo Elfabrio, je treba spremljati zdravljenje.

Poleg tega je treba spremljati tudi bolnike, ki so pozitivni na ADA proti drugim zdravilom za encimsko nadomestno zdravljenje, bolnike, pri katerih so se pojavile preobčutljivostne reakcije na zdravilo Elfabrio, in bolnike, ki so prešli na zdravilo Elfabrio z drugih zdravil.

Membranoproliferativni glomerulonefritis

Med zdravljenjem z zdravili za ERT lahko potencialno pride do odlaganja imunskih kompleksov, kar je znak imunskega odziva na zdravilo. Med kliničnim razvojem zdravila Elfabrio so poročali o enem primeru membranoproliferativnega glomerulonefritisa, ki je bil posledica imunskih depozitov v ledvicah (glejte poglavje 4.8). Ta dogodek je privedel do začasnega poslabšanja delovanja ledvic, ki pa se je izboljšalo po prekinitvi uporabe zdravila.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 48 mg natrija na vialo, kar je enako 2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja in študij presnove *in vitro* niso izvedli. Glede na presnovo pegunigalsidaze alfa je malo verjetno, da bi lahko prišlo do medsebojnega delovanja zdravil, posredovanega s citokromom P450.

Zdravilo Elfabrio je beljakovina, zato se pričakuje, da se bo v procesu presnove razgradilo s hidrolizo peptidov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pegunigalsidaze alfa pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Elfabrio bolje izogibati, razen če je uporaba nujno potrebna.

Dojenje

Ni znano, ali se pegunigalsidaza alfa/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje zdravila Elfabrio v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Elfabrio, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študij, v katerih bi ocenili morebiten vpliv pegunigalsidaze alfa na plodnost pri človeku, ni. Študije na živalih niso pokazale zmanjšanja plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Po dajanju zdravila Elfabrio so pri nekaterih bolnikih opazili omotico ali vrtoglavico. Ti bolniki naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili z infuzijo povezane reakcije, o katerih so poročali pri 6,3 % bolnikov, sledili sta preobčutljivost in astenija – o vsaki so poročali pri 5,6 % bolnikov.

V kliničnih študijah se je pri 5 bolnikih (3,5 %) pojavila resna reakcija, za katero so ocenili, da je bila povezana z zdravilom Elfabrio. Pri štirih od teh reakcij je šlo za potrjeno preobčutljivost, posredovano z IgE (bronhospazem, preobčutljivost), ki se je pojavila pri prvi infuziji zdravila Elfabrio in je izzvenela v enem dnevu od pojava.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Podatki, opisani spodaj, odražajo podatke, pridobljene pri 141 bolnikih s Fabryjevo boleznijo, ki so prejeli zdravilo Elfabrio v 8 kliničnih študijah z odmerjanjem 1 mg/kg vsaka dva tedna ali 2 mg/kg vsake štiri tedne, in sicer najmanj 1 infuzijo do 6 let.

Neželeni učinki so navedeni v preglednici 2. Podatki so navedeni po organskih sistemih. Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z zdravilom Elfabrio

Organski sistem	Pogostnost	
	Pogosti	Občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost* preobčutljivost tipa I*	
Psihiatrične motnje	agitacija*	nespečnost
Bolezni živčevja	parestezija* omotica* glavobol*	sindrom nemirnih nog periferna nevropatija nevralgija pekoč občutek tremor*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtoglavica	

Organski sistem	Pogostnost	
	Pogosti	Občasni
Žilne bolezni		zardevanje hipotenzija* hipertenzija* limfedem
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem* dispneja* draženje žrela* zamašen nos* kihanje*
Bolezni prebavil	navzea* bolečina v trebuhu* driska bruhanje*	gastroezofagealna refluksna bolezen gastritis dispepsija flatulenca
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj* eritem* pruritus*	hipohidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija mišično-skeletna bolečina*	
Bolezni sečil		membranoproliferativni glomerulonefritis kronična ledvična bolezen proteinurija
Motnje reprodukcije in dojk		bolečina v bradavicah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija* mrzlica* bolečina v prsnem košu* bolečina*	ekstravazacija na mestu infundiranja edem gripi podobna bolezen bolečina na mestu infundiranja
Preiskave		zvišana telesna temperatura* zvišane vrednosti jetrnih encimov zvišano razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu prisotnost belih krvnih celic v urinu zvišane vrednosti sečne kisline v krvi zvečanje telesne mase
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	z infuzijo povezana reakcija*	
Srčne bolezni	supraventrikularne ekstrasistole	bradikardija* hipertrofija levega prekata
<p>V preglednici 2 so združeni naslednji prednostni izrazi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preobčutljivost vključuje: preobčutljivost na zdravilo • agitacija vključuje: živčnost • bolečina v trebuhu vključuje: nelagodje v trebuhu • izpuščaj vključuje: makulopapulozni izpuščaj in srbeči izpuščaj • mišično-skeletna okorelost, zabeležena kot mišično-skeletna bolečina, vključuje: mialgijo • astenija vključuje: splošno slabo počutje in utrujenost • bolečina v prsnem košu vključuje: nelagodje v prsnem košu in bolečino v prsnem košu, ki ni povezana s srcem • bolečina vključuje: bolečino v okončinah • periferni edem, zabeležen kot edem 		

* Prednostni izrazi, ki štejejo za IRR, ki so opisane v spodnjem poglavju.

Opis izbranih neželenih učinkov

Z infuzijo povezane reakcije (neželeni učinki v 2 urah po infuziji)

O IRR so poročali pri skupno 32 bolnikih (22 %): pri 26 bolnikih (23 %), zdravljenih z 1 mg/kg vsaka dva tedna, in 6 bolnikih (20 %), zdravljenih z 2 mg/kg vsake štiri tedne. Simptomi, povezani z IRR, o katerih so najpogosteje poročali pri odmerjanju 1 mg/kg, so bili: preobčutljivost, mrzlica, omotica, izpuščaj in srbenje. Pri odmerku 2 mg/kg je bil simptom, o katerem so najpogosteje poročali, bolečina. IRR so bile večinoma blage ali zmerne in so ob nadaljnjem zdravljenju izzvenele; vendar pa se je pri 5 bolnikih (vsi moškega spola, odmerek 1 mg/kg) pojavilo 5 hudih IRR. Teh 5 IRR je bilo prav tako resnih. Štirje od teh dogodkov so bili potrjene preobčutljivostne reakcije tipa I, 3 pa so privedli do prekinitve sodelovanja v študiji. Pozneje je sodelovanje v študiji prekinil še en bolnik, potem ko se je pri njem pojavila še ena zmerna IRR. Vseh 5 bolnikov je z ustreznim zdravljenjem okrevalo v enem dnevu po pojavu IRR. IRR so se večinoma pojavile v prvem letu zdravljenja z zdravilom Elfabrio, v drugem letu in pozneje pa niso opazili resnih IRR.

Imunogenost

V kliničnih študijah so se pri 17 od 111 bolnikov (16 %), zdravljenih z zdravilom Elfabrio v odmerku 1 mg/kg vsaka dva tedna, in pri 0 od 30 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Elfabrio v odmerku 2 mg/kg vsake štiri tedne, pojavila z zdravljenjem povzročena protitelesa proti zdravilu (ADA).

Membranoproliferativni glomerulonefritis

Med kliničnim razvojem zdravila Elfabrio je en bolnik od 136 poročal o hudem dogodku membranoproliferativnega glomerulonefritisa po več kot 2-letnem zdravljenju. Bolnik je bil ob začetku prejemanja infuzij pozitiven na ADA. Dogodek je privedel do prehodnega zmanjšanja ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (eGFR – estimated glomerular filtration rate) in zvišanja ravni beljakovin v urinu, brez dodatnih znakov ali simptomov. Biopsija je pokazala, da je bil ta dogodek posredovan z imunskim kompleksom. Po prekinitvi zdravljenja so se vrednosti eGFR stabilizirale in poročali so, da se glomerulonefritis izboljšuje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi študijami niso poročali o prevelikem odmerjanju zdravila Elfabrio. Največji odmerek zdravila Elfabrio, ki so ga preučevali, je bil 2 mg/kg telesne mase vsaka dva tedna in po večjih odmerkih niso opazili posebnih znakov in simptomov. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili z infuzijo povezane reakcije in bolečina v okončinah. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba poiskati nujno zdravniško pomoč.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, encimi, oznaka ATC: A16AB20.

Mehanizem delovanja

Učinkovina v zdravilu Elfabrio je pegunigalsidaza alfa. Pegunigalsidaza alfa je pegilirana rekombinantna oblika človeške α -galaktozidaze A. Zaporedje aminokislin v rekombinantni obliki je podobno kot v naravno prisotnem človeškem encimu.

Pegunigalsidaza alfa dopolni ali nadomesti α -galaktozidazo A, encim, ki katalizira hidrolizo terminalnih α -galaktozilnih koncev oligosaharidov in polisaharidov v lizosomu, s čimer zmanjša količino nakopičenega globotriaozilceramida (Gb3) in globotriaozilsfingozina (Lyso-Gb3).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost

Učinkovitost in varnost pegunigalsidaze alfa sta bili ocenjeni pri 142 bolnikih (94 moških in 48 ženskah), med katerimi jih je 112 prejelo pegunigalsidazo alfa 1 mg/kg vsak drugi teden.

Substrat bolezni

Analize biopsij ledvic pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so jih zdravili s pegunigalsidazo alfa v študiji 1./2. faze, so pokazale zmanjšanje koncentracije substrata globotriaozilceramida (Gb3) iz ledvičnih peritubularnih kapilar, izmerjene z oceno BLISS (Barisoni Lipid Inclusion Scoring System), za 68 % pri celotni populaciji (vključno z ženskami, moškimi s klasično obliko bolezni in moškimi z neklasično obliko bolezni, izpostavljenimi različnim preskusnim odmerkom; n = 13) po 6 mesecih zdravljenja. Poleg tega je imelo 11 od 13 preiskovancev z razpoložljivimi biopsijami pomembno zmanjšanje ($\geq 50\%$) ocene BLISS po 6 mesecih zdravljenja. Koncentracija Lyso-Gb3 v plazmi se je po 12 mesecih zdravljenja zmanjšala za 49 % (n = 16), po 60 mesecih zdravljenja pa za 83 % (n = 10). V študiji 3. faze, kjer so bolniki z agalsidaze beta prešli na pegunigalsidazo alfa, so vrednosti Lyso-Gb3 v plazmi po 24 mesecih zdravljenja ostale stabilne (povprečna vrednost +3,3 nM; n = 48).

Delovanje ledvic

Delovanje ledvic je bilo ovrednoteno z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (eGFR – enačba CKD-EPI), njen letni meritveni naklon pa je bil primarni opazovani dogodek učinkovitosti v dveh študijah 3. faze pri odraslih bolnikih s Fabryjevo boleznijo, ki so predhodno že prejeli ERT: BALANCE (glavna študija), randomizirana, dvojno slepa študija z neposredno primerjavo z agalsidazo beta po prehodu z agalsidaze beta v 12. mesecu (primarna analiza) in 24. mesecu, ter odprta študija z eno skupino po prehodu z agalsidaze alfa, ki jima je sledila dolgotrajna podaljšana študija.

Na podlagi glavne študije po oceni letne stopnje eGFR ni mogoče pridobiti končnega sklepa o neinferiornosti v primerjavi z agalsidazo beta, saj podatki za primerjavo primarnega opazovanega dogodka v 12. mesecu zaradi zasnove in velikosti preskušanja sami po sebi niso bili dovolj informativni. Kljub temu je bila mediana naklonov eGFR od izhodišča do 24. meseca za pegunigalsidazo in primerjalno agalsidazo beta podobna. V 12. mesecu so bili povprečni nakloni eGFR za skupino, ki je prejela pegunigalsidazo alfa, $-2,507$ ml/min/1,73 m²/leto, za skupino, ki je prejela agalsidazo beta, pa $-1,748$ (razlika $-0,749$ [$-3,026, 1,507$]). V 24. mesecu je bila mediana naklonov eGFR za skupino, ki je prejela pegunigalsidazo alfa, $-2,514$ [$-3,788; -1,240$] ml/min/1,73 m²/leto, za skupino, ki je prejela agalsidazo beta, pa $-2,155$ [$-3,805; -0,505$] (razlika $-0,359$ [$-2,444; 1,726$]).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Elfabrio za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje Fabryjeve bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Profile plazemske farmakokinetike pegunigalsidaze alfa so opredelili med kliničnim razvojem pri odmerkih 0,2, 1 in 2 mg/kg, ki so jih dajali vsaka dva tedna, pri odraslih bolnikih s Fabryjevo boleznijo. Rezultati farmakokinetike za vse tri velikosti odmerka so pokazali, da je bil encim razpoložljiv v celotnih 2-tedenskih obdobjih, pri čemer je bil razpolovni čas v plazmi ($t_{1/2}$) od 53 do 134 ur pri vseh velikostih odmerka in obiskih. Povprečna vrednost $AUC_{0-\infty}$ je 1. dan in skozi celotno študijo naraščala s povečevanjem odmerka. Povprečne vrednosti za AUC_{0-2wk} , normalizirano glede na odmerek, so bile podobne pri vseh velikostih odmerka, kar kaže na premo sorazmernost z odmerkom.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Elfabrio v odmerku 1 in 2 mg/kg, sta povprečni vrednosti $t_{1/2}$ in $AUC_{0-\infty}$ z daljšanjem trajanja zdravljenja naraščali, vrednosti IZ in V_z pa sta se ustrezno zmanjševali, kar kaže na nasičenje poti izločanja.

Pegunigalsidaza alfa je beljakovina, zato se pričakuje, da se bo v procesu presnove razgradila s hidrolizo peptidov. Posledično ni pričakovati, da bi okvara delovanja jeter klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko zdravila Elfabrio. Molekulska masa pegunigalsidaze alfa je ~ 116 kDa, kar je dvakratnik mejne vrednosti za glomerulno filtracijo, zaradi česar sta izključeni filtracija in/ali proteolitična razgradnja v ledvicah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij na živalih za oceno kancerogenega ali mutagenega potenciala zdravila Elfabrio ni.

V 6-mesečni študiji kronične toksičnosti pri miših so povečano pogostnost in/ali povprečno resnost multifokalne nefropatije in intersticijske infiltracije limfocitov v ledvicah ter vakuolizacije hepatocitov in nekroze hepatocitov v jetrih opazili samo pri samcih in samicah, ki so prejeli velike odmerke 40 mg/kg/injiciranje (3,2-kratnik izpostavljenosti na podlagi AUC pri človeku po odmerku 1 mg/kg); pri opicah so opazili povečano pogostnost hipertrofije Kupfferjevih celic v jetrih (7,6-kratnik AUC pri človeku po odmerku 1 mg/kg); vse spremembe so se izboljšale med obdobjem okrevanja.

Študije na živalih so pokazale majhno sistemsko izpostavljenost ploda (od 0,005 in 0,025 % sistemske izpostavljenosti brejih samic) in dojenih mladičev (največ 0,014 % v primerjavi s sistemsko izpostavljenostjo mater) po ponavljajočem se zdravljenju brejih samic ali mater s pegunigalsidazo alfa. Študije vpliva na plodnost in embriofetalni razvoj niso pokazale zmanjšanja plodnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar pa s pegunigalsidazo alfa niso izvedli študij vpliva na prenatalni in postnatalni razvoj, zato tveganja za plod in mladiče v poznem obdobju brejosti in obdobju laktacije niso znana.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

tribazični natrijev citrat dihidrat
citronska kislina
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

Razredčena raztopina za infundiranje

Kemično in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 72 ur tako pri temperaturi 2 °C - 8 °C kot pod 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je zdravilo treba uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; čas običajno ne sme presegati 24 ur v hladilniku (2 °C - 8 °C) oziroma 8 ur, če se zdravilo shranjuje pri temperaturi do 25 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-ml viala (prozorno steklo 15R), zaprte s prevlečenim gumijastim zamaškom in zatesnjene z aluminijasto snemljivo zaporko.

Velikosti pakiranja 1, 5 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Elfabrio je samo za intravensko infundiranje. Uporabljajte aseptično tehniko. Viala so samo za enkratno uporabo.

Če sumite, da je prišlo do kontaminacije, viala ne smete uporabiti. Stresanju ali mešanju zdravila se je treba izogibati.

Med pripravo infuzije ni treba uporabljati igel s filtrom.

Število vial za redčenje je treba določiti glede na telesno maso posameznega bolnika, nato pa je treba potrebne viala vzeti iz hladilnika in počakati, da se ogrejejo na sobno temperaturo (približno 30 minut).

Redčenje

- 1) Določite skupno število vial, ki jih potrebujete za infuzijo.

Potrebno število vial je odvisno od skupnega odmerka, ki je potreben za posameznega bolnika, in ga je treba izračunati glede na odmerek, ki temelji na telesni masi.

Primer izračuna skupnega odmerka pri bolniku s telesno maso 80 kg, ki mu je bil predpisan odmerek 1 mg/kg:

- telesna masa bolnika (v kg) \div 2 = volumen odmerka (v ml)
- Primer: bolnik s telesno maso 80 kg \div 2 = 40 ml (volumen, ki ga je treba odvzeti).
- Glede na to, da je iz vsake viala mogoče odvzeti 10 ml, so v tem primeru potrebne 4 viala.

- 2) Počakajte, da se potrebno število vial pred redčenjem ogreje na sobno temperaturo (približno 30 minut).

Vizualno preglejte viala. Ne uporabite jih, če zaporka ni ali je poškodovana. Ne uporabite jih, če vsebujejo delce ali spremenijo barvo.

Izogibajte se stresanju ali mešanju vial.

- 3) Iz infuzijske vrečke odstranite volumen 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, ki ustreza volumnu, ki ste ga izračunali v 1. koraku, in ga zavržite.

- 4) Iz vial odvzemite potrebni volumen raztopine zdravila Elfabrio in ga razredčite z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za infundiranje do skupnega volumna, ki ustreza bolnikovi telesni masi, kot je navedeno v preglednici 4.

Preglednica 4: Najmanjši skupni volumen infuzije za bolnike glede na telesno maso

Telesna masa bolnika	Najmanjši skupni volumen infuzije
< 70 kg	150 ml
70 – 100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Raztopino zdravila Elfabrio injicirajte neposredno v infuzijsko vrečko.

NE injicirajte je v prostor z zrakom v infuzijski vrečki.

Pazljivo obrnite infuzijsko vrečko na glavo, da zmešate raztopino, pri čemer se izogibajte močnemu stresanju in mešanju.

Razredčeno raztopino je treba dati skozi linijski filter z velikostjo por 0,2 µm in majhno vezavo beljakovin.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Preden se zdravilo Elfabrio v posamezni državi članici lahko začne uporabljati na domu, se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsaki državi članici, v kateri se trži zdravilo Elfabrio, vsem zdravstvenim delavcem, ki nameravajo predpisovati zdravilo Elfabrio, zagotoviti naslednje izobraževalno gradivo, ki vključuje:

- Vodnik za zdravstvene delavce s pomembnimi informacijami za zdravstvene delavce glede usposabljanja bolnika in/ali skrbnika za dajanje zdravila na domu, v katerih so opisani naslednji ključni vidiki:
 - ✓ kontrolni seznam meril primernosti za infundiranje na domu;
 - ✓ da je treba predpisati zdravilo za zdravljenje IRR in da ga mora bolnik/skrbnik znati uporabljati;
 - ✓ da je po potrebi potrebna premedikacija (z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi) pri tistih bolnikih, pri katerih je bilo potrebno simptomatsko zdravljenje;
 - ✓ usposabljanje osebe, ki bo infundirala pegunigalsidazo alfa, glede prepoznavanja IRR;
 - ✓ usposabljanje osebe, ki bo infundirala pegunigalsidazo alfa, glede priprave in dajanja zdravila ter uporabe dnevnika;
 - ✓ potreba po vodenju dnevnika in njegova vloga pri komunikaciji z lečečim zdravnikom;
 - ✓ opis, kako pomembna je prisotnost skrbnika v primeru, da je potrebna nujna medicinska pomoč.
- Vodnik za bolnike/skrbnike/zdravstvene delavce za dajanje zdravila na domu, v katerem so opisani naslednji ključni vidiki:
 - ✓ navodila po korakih glede tehnike priprave in dajanja zdravila, vključno z ustrezno aseptično tehniko;
 - ✓ odmerjanje in hitrost infundiranja, ki jo določi lečeči zdravnik;
 - ✓ znaki in simptomi IRR ter kako jih zdraviti ali obvladati;
 - ✓ pomembnost prisotnosti skrbnika za spremljanje bolnika v primeru, da je potrebna nujna medicinska pomoč;
 - ✓ zdravilo, ki ga je lečeči zdravnik predpisal za IRR, ali zdravilo za premedikacijo mora biti doma na voljo in ga je treba ustrezno uporabiti;
 - ✓ uporabljati je treba dnevnik za beleženje infuzij in morebitnih IRR ter ga prinesiti s seboj na obiske pri lečečem zdravniku.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Elfabrio 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
pegunigalsidaza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 20 mg pegunigalsidaze alfa v 10 ml (2 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

tribazični natrijev citrat dihidrat
citronska kislina
natrijev klorid
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

20 mg/10 ml
1 viala
5 vial
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Elfabrio 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
pegunigalsidaza alfa
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Elfabrio 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje pegunigalsidaza alfa

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Elfabrio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Elfabrio
3. Kako dajemo zdravilo Elfabrio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Elfabrio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Elfabrio in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Elfabrio vsebuje učinkovino pegunigalsidazo alfa in ga uporabljamo za encimsko nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih s potrjeno Fabryjevo boleznijo. Fabryjeva bolezen je redka genetska bolezen, ki lahko prizadene številne dele telesa. Pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo se maščobne snovi ne odstranjujejo iz celic telesa in se kopičijo v celicah krvnih žil, kar lahko povzroči odpoved organov. Te maščobe se v celicah teh bolnikov kopičijo zato, ker bolniki nimajo dovolj encima, imenovanega α -galaktozidaza A, ki je odgovoren za razgradnjo teh maščob. Zdravilo Elfabrio se uporablja dolgotrajno za dodajanje ali nadomeščanje tega encima pri odraslih bolnikih, ki imajo potrjeno Fabryjevo bolezen.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Elfabrio

Ne uporabljajte zdravila Elfabrio

- če ste alergični na pegunigalsidazo alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Elfabrio se posvetujte z zdravnikom.

Če se zdravite z zdravilom Elfabrio, se lahko med kapalno infuzijo (infundiranjem), s katero vam dajo zdravilo, ali takoj po njej pri vas pojavi neželeni učinek (glejte poglavje 4). To imenujemo **z infuzijo-povezana reakcija**, ki je včasih lahko huda.

- Z infuzijo povezane reakcije vključujejo omotico, glavobol, slabost, nizek krvni tlak, utrujenost in vročino. Če se pri vas pojavi z infuzijo povezana reakcija, **morate nemudoma obvestiti zdravnika**.
- Če se bo pri vas pojavila z infuzijo povezana reakcija, boste morda prejeli dodatna zdravila za zdravljenje ali preprečevanje reakcij v prihodnosti. Ta zdravila lahko vključujejo zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje alergij (antihistaminiki), zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje vročine (antipiretiki), in zdravila za zmanjšanje vnetja (kortikosteroidi).
- Če bo z infuzijo povezana reakcija huda, bo zdravnik nemudoma prekinil infuzijo in vam začel dajati ustrezno zdravljenje, ali pa bo zmanjšal hitrost dajanja zdravila.
- Če so z infuzijo povezane reakcije hude in/ali če zdravilo izgubi učinek, bo zdravnik opravil preiskave krvi, s katerimi bo preveril, ali imate protitelesa, ki lahko vplivajo na izid zdravljenja.
- Večinoma lahko zdravilo Elfabrio še vedno prejmete, tudi če se pri vas pojavi z infuzijo povezana reakcija.

V zelo redkih primerih pa se lahko zgodi, da imunski sistem ne more prepoznati zdravila Elfabrio, kar lahko privede do imunske ledvične bolezni (membranoproliferativni glomerulonefritis). Med kliničnimi študijami so zabeležili samo en tak primer, edini simptom, o katerem so poročali, pa je bil začasno poslabšanje delovanja ledvic s previsoko ravnjo beljakovin v urinu. Ta simptom je po prekinitvi zdravljenja izzvenel.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smemo uporabljati pri otrocih in mladostnikih. Varnost in učinkovitost zdravila Elfabrio pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Elfabrio

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Elfabrio ne smete uporabljati, če ste noseči, saj izkušenj z uporabo zdravila Elfabrio pri nosečnicah ni. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Ni znano, ali se zdravilo Elfabrio izloča v materino mleko. Obvestite zdravnika, če dojite ali načrtujete dojenje. Zdravnik se vam bo nato pomagal odločiti med prenehanjem dojenja ali prenehanjem zdravljenja z zdravilom Elfabrio, pri čemer bo pretehtal prednosti dojenja za vašega otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Elfabrio za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Elfabrio lahko povzroči omotico ali vrtoglavico. Če se tisti dan, ko prejmete zdravilo Elfabrio, počutite omotične ali imate vrtoglavico, ne upravljajte vozil ali strojev, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo Elfabrio vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 48 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako dajemo zdravilo Elfabrio

To zdravilo se lahko uporablja le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem Fabryjeve bolezni ali drugih podobnih bolezni, daje pa ga lahko le zdravstveni delavec.

Priporočeni odmerek je 1 mg/kg telesne mase, ki se daje vsaka dva tedna.

Zdravnik vam bo morda svetoval zdravljenje doma, če boste izpolnjevali določena merila. Če se želite zdraviti doma, se posvetujte z zdravnikom.

Glejte informacije za zdravstvene delavce na koncu tega navodila za uporabo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov se pojavi med infuzijo ali kmalu po njej (»z infuzijo povezane reakcije«, glejte poglavje 2 »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Med zdravljenjem z zdravilom Elfabrio se pri vas lahko pojavijo nekateri od naslednjih neželenih učinkov:

Resni neželeni učinki

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- preobčutljivost in resna alergijska reakcija (simptomi vključujejo prekomerno in dolgotrajno krčenje mišic dihalnih poti, kar povzroči oteženo dihanje (bronhospazem), otekanje obraza, ustnic in žrela, piskajoče dihanje, nizek krvni tlak, koprivnico, težave pri požiranju, izpuščaj, kratko sapo, zardevanje, nelagodje v prsnem košu, srbenje, kihanje in zamašen nos)

Če se pojavijo ti neželeni učinki, nemudoma poiščite zdravniško pomoč in prekinite infuzijo. Zdravnik vam bo po potrebi zagotovil zdravljenje.

Drugi neželeni učinki vključujejo

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- z infuzijo povezane reakcije
- oslabelost
- slabost (navzea)
- izpuščaj
- bolečina v trebuhu
- omotica
- bolečina
- bolečina v prsnem košu
- glavobol
- bolečina v mišicah in sklepih
- občutki, kot so odrevenelost, ščemenje in mravljinčenje (parestezija)
- srbenje (pruritus)
- driska
- bruhanje
- mrzlica
- rdečina kože (eritem)
- občutek vrtenja (vrtoglavica), vznemirjenost, razdražljivost ali zmedenost
- sprememba normalnega srčnega ritma
- agitacija

Občasni (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- tresenje (tremor)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- bronhospazem (krčenje bronhialnih mišic, ki povzroči zaporo dihalnih poti) in oteženo dihanje
- draženje žrela
- zvišana telesna temperatura
- težave s spanjem (nespečnost)
- sindrom nemirnih nog
- okvara živcev v rokah in nogah, ki povzroči bolečino ali odrevenelost, pekoč občutek in ščemenje (periferna nevropatija)
- bolečina v živcu (nevralgija)
- pekoč občutek
- zardevanje
- bolezen, pri kateri se želodčna kislina vrača v požiralnik (gastroezofagealna refluksna bolezen)
- vnetje želodčne sluznice (dispepsija)
- prebavne motnje
- napenjanje (flatulenca)
- zmanjšano znojenje (hipohidroza)
- imunska ledvična bolezen, ki povzroči previsoko raven beljakovin v urinu in okvaro delovanja ledvic (membranoproliferativni glomerulonefritis)
- kronična ledvična bolezen
- previsoka raven beljakovin v urinu (proteinurija)
- poškodba tkiva, ki je posledica tega, da se zdravilo, ki se sicer infundira v veno, izlije ali pomotoma infundira v okolno tkivo (ekstravazacija na mestu infundiranja)
- otekanje spodnjega dela nog ali rok (edem)
- otekanje rok ali nog
- gripi podobna bolezen
- zamašen nos in kihanje
- bolečina na mestu infundiranja
- zvišane vrednosti jetrnih encimov in sečne kisline v krvi, zvišano razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu, bele krvne celice v urinu pri laboratorijskih preiskavah
- zvečanje telesne mase
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- počasen srčni utrip (bradikardija)
- zadebelitev stene v srčnem prekatu

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Elfabrio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj po redčenju. Če razredčene raztopine ne uporabite takoj, jo lahko največ 24 ur shranjujete v hladilniku (2 °C–8 °C) oziroma največ 8 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C).

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite delce ali spremembo barve.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Elfabrio

- Učinkovina je pegunigalsidaza alfa. Ena viala vsebuje 20 mg pegunigalsidaze alfa v 10 ml (2 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila so: tribazični natrijev citrat dihidrat, citronska kislina in natrijev klorid (glejte poglavje 2 »Zdravilo Elfabrio vsebuje natrij«).

Izgled zdravila Elfabrio in vsebina pakiranja

Bistra in brezbarvna raztopina v prozorni stekleni viali z gumijastim zamaškom, zatesnjeni z aluminijasto snemljivo zaporko.

Velikosti pakiranja: 1, 5 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Redčenje (z uporabo aseptične tehnike)

- 1) Določite skupno število vial, ki jih potrebujete za infuzijo.

Potrebno število vial je odvisno od skupnega odmerka, ki je potreben za posameznega bolnika, in ga je treba izračunati glede na odmerek, ki temelji na telesni masi.

Primer izračuna skupnega odmerka pri bolniku s telesno maso 80 kg, ki mu je bil predpisan odmerek 1 mg/kg:

- telesna masa bolnika (v kg) \div 2 = volumen odmerka (v ml)
- Primer: bolnik s telesno maso 80 kg \div 2 = 40 ml (volumen, ki ga je treba odvzeti).
- Glede na to, da je iz vsake viale mogoče odvzeti 10 ml, so v tem primeru potrebne 4 viale.

- 2) Počakajte, da se potrebno število vial pred redčenjem ogreje na sobno temperaturo (približno 30 minut).

Vizualno pregledjte viale. Ne uporabite jih, če zaporke ni ali je poškodovana. Ne uporabite jih, če vsebujejo delce ali spremenjobarvo.

Izogibajte se stresanju ali mešanju vial.

- 3) Iz infuzijske vrečke odstranite volumen 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, ki ustreza volumnu, ki ste ga izračunali v 1. koraku, in ga zavržite.
- 4) Iz vial odzemite potrebni volumen raztopine zdravila Elfabrio in ga razredčite z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za infundiranje do skupnega volumna, ki ustreza bolnikovi telesni masi, kot je navedeno v spodnji preglednici.

Najmanjši skupni volumen infuzije za bolnike glede na telesno maso

Telesna masa bolnika	Najmanjši skupni volumen infuzije
< 70 kg	150 ml
70 – 100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Raztopino zdravila Elfabrio injicirajte neposredno v infuzijsko vrečko.

NE injicirajte je v prostor z zrakom v infuzijski vrečki.

Pazljivo obrnite infuzijsko vrečko na glavo, da zmešate raztopino, pri čemer se izogibajte močnemu stresanju in mešanju.

Razredčeno raztopino je treba dati skozi linijski filter z velikostjo por 0,2 μ m in majhno vezavo beljakovin.