

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Elfabrio 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 20 mg pegunigalsidas alfa (pegunigalsidase alfa) i en volym på 10 ml eller 5 mg pegunigalsidas alfa i en volym på 2,5 ml vid en koncentration på 2 mg/ml.

Styrkan anger mängden av pegunigalsidas alfa med avseende på pegylering.

Pegunigalsidas alfa produceras i tobakceller (*Nicotiana tabacum* BY2-celler) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

Den aktiva substansen, pegunigalsidas alfa, är ett kovalent konjugat av prh-alfa-GAL-A med polyetylenglykol (PEG).

Styrkan av detta läkemedel ska inte jämföras med den för ett annat pegylerat eller icke-peglyerat protein i samma terapeutiska klass. För mer information, se avsnitt 5.1.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 46 mg natrium.

Varje 2,5 ml injektionsflaska innehåller 11,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Elfabrio är avsett för långvarig enzymsättningsbehandling hos vuxna patienter med en bekräftad diagnos av Fabrys sjukdom (brist på alfa-galaktosidas).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med pegunigalsidas alfa måste hanteras av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med Fabrys sjukdom.

Lämpliga medicinska stödåtgärder ska finnas lättillgängliga när pegunigalsidas alfa administreras till patienter som inte har haft någon behandling tidigare eller som har upplevt svåra överkänslighetsreaktioner mot pegunigalsidas alfa tidigare.

Förbehandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider rekommenderas för patienter som tidigare har upplevt överkänslighetsreaktioner mot pegunigalsidas alfa eller mot andra enzymsättningsbehandlingar (ERT) (se avsnitt 4.4).

Dosering

Rekommenderad dos av pegunigalsidas alfa är 1 mg/kg kroppsvikt, administrerad en gång varannan vecka.

Behandlingen kan också administreras med dosen 2 mg/kg kroppsvikt en gång var fjärde vecka till patienter som är stabila på en ERT-behandling (se avsnitt 4.4 Behandlingskontroll).

Anvisningar om beredning finns i avsnitt 6.6.

Patienter som byter behandling från agalsidas alfa eller beta

För de inledande 3 månadernas behandling med pegunigalsidas alfa bör förbehandlingsregimen bevaras med stegvis utsättning av förbehandling baserat på hur patienten tolererar behandlingen.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Njurfunktionen ska utvärderas regelbundet under behandling med pegunigalsidas alfa (se avsnitt 4.4).

Äldre (≥ 65 år)

Säkerhet och effekt för pegunigalsidas alfa för patienter som är äldre än 65 år har inte utvärderats och inga alternativa dosregimer kan rekommenderas för dessa patienter. Äldre patienter kan behandlas med samma dos som andra vuxna patienter, se avsnitt 5.1.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för pegunigalsidas alfa för barn och ungdomar i åldern 0 till 17 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för intravenös infusion.

Pegunigalsidas alfa får inte infunderas i samma intravenösa slang som andra läkemedel.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Efter beredning ska spädningen administreras genom intravenös infusion och filtreras genom ett inbyggt lågproteinbindande filter på 0,2 μm .

Patienten ska observeras för infusionsrelaterade reaktioner (IRR) under två timmar efter infusionen, se avsnitt 4.4.

Mer information om hur man hanterar pegunigalsidas alfa före administrering finns i avsnitt 6.6.

Administrering i hemmet

Infusion av pegunigalsidas alfa i hemmet kan övervägas om patienten tolererar infusionerna väl och inte har haft någon måttlig eller svår IRR under några månader.

Beslutet att byta till infusioner i hemmet ska tas efter utvärdering och rekommendation från behandlande läkare. Patienten ska vara medicinskt stabil. Infrastruktur för infusion i hemmet, resurser

och förfaranden, inklusive utbildning, måste vara etablerade och tillgängliga för hälso- och sjukvårdspersonal som ansvarar för infusionen i hemmet.
Hälso- och sjukvårdspersonal måste alltid finnas tillgänglig under infusionen i hemmet och under en angiven tid efter infusionen.

Behandlande läkare och/eller sjuksköterska ska ge patienten och/eller vårdare lämplig utbildning innan infusion i hemmet påbörjas. Dosen och infusionshastigheten som används i hemmet ska vara samma som används på sjukhus och ska endast ändras under överinseende av behandlande läkare.

Infusionshastighet och infusionstid

Tabell 1: Rekommenderad dos och infusionstid för intravenös administrering av 1 mg/kg kroppsvikt av pegunigalsidas alfa varannan vecka

<i>Inledande infusion 1 mg/kg kroppsvikt varannan vecka</i>			
Kroppsvikt (kg)	Total volym (ml)	Infusionstid	Infusionshastighet*
< 70	150 ml	≥ 3 timmar	0,83 ml/min (50 ml/tim)
70-100	250 ml	≥ 3 timmar	1,39 ml/min (83,33 ml/tim)
> 100	500 ml	≥ 3 timmar	2,78 ml/min (166,67 ml/tim)
<i>Underhållsinfusion</i>			
Målvärdet för infusionstiden kan bestämmas utifrån patientens tolerabilitet. Ökningen av infusionshastigheten ska ske gradvis från den hastighet som användes vid den första infusionen.			
<i>1 mg/kg kroppsvikt varannan vecka</i>			
Kroppsvikt (kg)	Total volym (ml)	Infusionstid	Infusionshastighet*
< 70	150 ml	≥ 1,5 timmar	1,68 ml/min (100 ml/tim)
70-100	250 ml	≥ 1,5 timmar	2,78 ml/min (166,67 ml/tim)
> 100	500 ml	≥ 1,5 timmar	5,56 ml/min (333,33 ml/tim)

* Infusionshastighet kan justeras i händelse av infusionsreaktion (se avsnitt 4.4).

Tabell 2: Rekommenderad dos och infusionstid för intravenös administrering av 2 mg/kg kroppsvikt av pegunigalsidas alfa var fjärde vecka

<i>Inledande infusion 2 mg/kg kroppsvikt var fjärde vecka</i>			
Kroppsvikt (kg)	Total volym (ml)	Infusionstid	Infusionshastighet*
< 70	150 ml	≥ 4,5 timmar	0,56 ml/min (33,33 ml/tim)
70-100	250 ml	≥ 4,5 timmar	0,93 ml/min (55,56 ml/tim)
> 100	500 ml	≥ 6 timmar	1,39 ml/min (83,33 ml/tim)
<i>Underhållsinfusion</i>			
Målvärdet för infusionstiden kan bestämmas utifrån patientens tolerabilitet. Ökningen av infusionshastigheten ska ske gradvis från den hastighet som användes vid den första infusionen.			
<i>2 mg/kg kroppsvikt var fjärde vecka</i>			
Kroppsvikt (kg)	Total volym (ml)	Infusionstid	Infusionshastighet*
< 70	150 ml	≥ 2 timmar	1,25 ml/min (75 ml/tim)
70-100	250 ml	≥ 2 timmar	2,08 ml/min (125 ml/tim)
> 100	500 ml	≥ 3 timmar	2,78 ml/min (166,67 ml/tim)

* Infusionshastighet kan justeras i händelse av infusionsreaktion (se avsnitt 4.4).

Om patienterna upplever infusionsrelaterade reaktioner, inklusive överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner under infusionen, måste infusionen avbrytas omedelbart och lämplig medicinsk behandling sättas in (se avsnitt 4.4).

Alla patienter som upplever biverkningar under infusionen i hemmet måste omedelbart avbryta infusionen och söka vård. Efterföljande infusioner kan behöva ges i en klinisk miljö.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Behandlingskontroll

För patienter som byter till pegunigalsidas alfa 2 mg/kg kroppsvikt en gång var fjärde vecka, ska regelbunden kontroll (t.ex. efter 3, 6, 12, 18 och 24 månader) utföras. Kontrollen ska minst inkludera utvärdering av lyso-Gb3, renala (eGFR, proteinuri), kardiella (LVMi, NT-proBNP, troponin eller EKG) och biokemiska parametrar. En förändring i någon enskild parameter ska tolkas mot bakgrund av patientens övergripande kliniska status, och kliniskt relevant försämring ska föranleda skyndsam omprövning av behandlingsregimen.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR), definierade som relaterade biverkningar med debut efter starten av infusion och upp till 2 timmar efter avslutad infusion, har rapporterats (se avsnitt 4.8). De vanligaste rapporterade symtomen på IRR var överkänslighet, klåda, illamående, yrsel, frossa och muskelsmärta.

Hanteringen av IRR måste baseras på reaktionens svårighetsgrad och omfattar sänkning av infusionshastigheten och behandling med läkemedel, såsom antihistaminer, antipyretika och/eller kortikosteroider, för lindriga till måttliga reaktioner. Förbehandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider kan förhindra efterföljande reaktioner i de fall då symtomatisk behandling krävdes, även om IRR uppkom hos vissa patienter efter förbehandling (se avsnitt 4.2).

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter i kliniska studier (se avsnitt 4.8). I likhet med annan intravenös proteinprodukt kan allergiliknande överkänslighetsreaktioner uppkomma och kan omfatta lokalt angioödem (inklusive svullnad av ansikte, mun och hals), bronkospasm, hypotoni, generaliserad urtikaria, dysfagi, utslag, dyspné, blodvallning, bröstbehag, klåda, illamående, frossa och nästäppa. Om en svår allergiliknande- eller anafylaktisk reaktion uppkommer rekommenderas att behandlingen med pegunigalsidas alfa omedelbart avbryts och gällande standardrutiner för medicinsk akutbehandling följs.

Hos patienter som har upplevt svåra överkänslighetsreaktioner vid infusion av pegunigalsidas alfa ska försiktighet iaktas vid återinsättning och lämpligt medicinskt stöd ska finnas lättillgängligt. Dessutom ska lämpligt medicinskt stöd finnas lätt tillgängligt för patienter som har upplevt svåra överkänslighetsreaktioner vid ERT-infusioner inklusive pegunigalsidas alfa.

Immunogenicitet

I kliniska studier har utveckling av behandlingsinducerade antikroppar mot läkemedlet (ADA) observerats (se avsnitt 4.8).

Förekomsten av ADA mot pegunigalsidas alfa kan förknippas med en högre risk för infusionsrelaterade reaktioner och det är mer troligt att svåra IRR uppkommer hos ADA-positiva patienter. Patienter som utvecklar infusions- eller immunreaktioner vid behandling med pegunigalsidas alfa bör övervakas.

Dessutom bör patienter som är ADA-positiva för andra enzymesättningsbehandlingar, patienter som har upplevt överkänslighetsreaktioner mot pegunigalsidas alfa och patienter som byter till pegunigalsidas alfa övervakas.

Membranoproliferativ glomerulonefrit

Deposition av immunkomplex kan potentiellt uppkomma under behandling med ERT som en manifestation av immunologiskt svar på läkemedlet. Ett fall av membranoproliferativ glomerulonefrit, orsakat av deposition av immunkomplex i njuren, rapporterades under den kliniska utvecklingen av pegunigalsidas alfa (se avsnitt 4.8). Denna händelse ledde till en tillfällig nedsättning av njurfunktionen som förbättrades vid utsättning av läkemedlet.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Omfattande njurskada (eGFR < 60 ml/min) kan begränsa det renala svaret på enzymesättningsbehandling, troligen på grund av underliggande irreversibla patologiska förändringar. I sådana fall ligger njurfunktionsförlusten kvar inom det förväntade intervallet för sjukdomens naturalförlopp. Regelbunden utvärdering av förändringar i uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) under behandling med pegunigalsidas alfa rekommenderas.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 46 mg natrium per 10 ml injektionsflaska motsvarande 2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Detta läkemedel innehåller 11,5 mg natrium per 2,5 ml injektionsflaska motsvarande 1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier och inga metabolismstudier *in vitro* har utförts. Baserat på sin metabolism är pegunigalsidas alfa en osannolik kandidat för cytokrom P450-medierade läkemedelsinteraktioner.

Pegunigalsidas alfa är ett protein och förväntas brytas ned metaboliskt genom peptidhydrolys.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av pegunigalsidas alfa i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av pegunigalsidas alfa under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om pegunigalsidas alfa/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att pegunigalsidas alfa utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med pegunigalsidas alfa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga studier som utvärderar den potentiella effekten av pegunigalsidas alfa på fertilitet hos människa.

Djurstudier visar inga tecken på nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel, synkope eller svindel observerades hos vissa patienter efter administrering av pegunigalsidas alfa. Dessa patienter ska avstå från att framföra fordon eller använda maskiner tills symtomen har avtagit.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var infusionsrelaterade reaktioner som rapporterades hos 7,8 % av patienterna, följt av illamående och asteni, båda rapporterade hos 5,6 % av patienterna, och huvudvärk, rapporterad hos 4,2 % av patienterna.

I kliniska studier upplevde 5 patienter (3,5 %) en allvarlig reaktion som ansågs relaterad till pegunigalsidas alfa. Fyra av dessa reaktioner bekräftades vara IgE-medierad överkänslighet (bronkospasm, överkänslighet) som uppkom vid den första infusionen av pegunigalsidas alfa och gick över inom en dag efter debut.

Lista över biverkningar i tabellform

De data som beskrivs nedan återspeglar uppgifter från 141 patienter med Fabrys sjukdom som fick pegunigalsidas alfa i 8 kliniska studier med en dosering på 1 mg/kg varannan vecka eller 2 mg/kg var fjärde vecka under minst en infusion och upp till 7 år.

Biverkningar anges i tabell 3. Information anges efter organsystem. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Biverkningar rapporterade under behandling med pegunigalsidas alfa

Organsystem	Frekvens	
	Vanliga	Mindre vanliga
Immunsystemsjukdomar	överkänslighet* överkänslighet typ I*	
Psykiatriska sjukdomar	agitation*	insomni
Centrala och perifera nervsystemet	parestesi* yrsel* huvudvärk*	rastlösa ben-syndrom perifer neuropati neuralgi brännande känsla tremor* synkope*
Sjukdomar i öron och balansorgan	Svindel	
Vaskulära sjukdomar		blodvallning hypotoni* hypertoni* lymfödem
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar		bronkospasm* nysning* nästäppa* dyspné* halsirritation* åtstrammingskänsla i halsen

Organsystem	Frekvens	
	Vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	illamående* buksmärtor* diarré kräkningar*	gastroesofageal refluxsjukdom gastrit dyspepsi flatulens
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	utslag* erytem* pruritus*	hypohidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi muskuloskeletala smärta*	
Njurar och urinvägssjukdomar		membranoproliferativ glomerulonefrit kronisk njursjukdom proteinuri
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst		smärta i bröstvårta
Allmänna symtom och tillstånd vid administreringsstället	asteni* frossa* bröstmärta* smärta*	influenسالiknande sjukdom extravasering vid infusionsstället smärta vid infusionsstället ödem
Utredningar		förhöjd kroppstemperatur* förhöjd kvot mellan urinprotein/kreatinin positivt för vita blodkroppar i urin förhöjd urinsyra i blod viktökning
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	infusionsrelaterad reaktion*	
Hjärtsjukdomar	supraventrikulär extrasystole	
Följande föredragna termer har grupperats i tabell 3: • överkänslighet omfattar: överkänslighet mot läkemedel • agitation omfattar: nervositet • buksmärtor omfattar: bukobehag • utslag omfattar: makulopapulärt utslag och pruritusutslag • muskuloskeletala stelhet rapporterad som muskuloskeletala smärta omfattar: myalgi • asteni omfattar: sjukdomskänsla och trötthet • bröstmärta omfattar: bröstobehag och icke-hjärtrelaterad bröstmärta • smärta omfattar: smärta i extremiteter • perifert ödem rapporterat som ödem		

* Föredragna termer som anses vara IRR enligt beskrivningen i nedanstående avsnitt.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner (biverkningar inom 2 timmar efter infusion)

IRR rapporterades hos totalt 36 patienter (25 %): 26 patienter (23 %) behandlade med 1 mg/kg varannan vecka och 10 patienter (34 %) behandlade med 2 mg/kg var fjärde vecka. De vanligaste rapporterade symtomen förknippade med IRR som rapporterades för dosen 1 mg/kg var: överkänslighet, frossa, yrsel, utslag och klåda. För dosen 2 mg/kg var smärta, huvudvärk och illamående de vanligaste rapporterade symtomen. IRR var huvudsakligen lindriga eller måttliga i intensitet och gick över med kontinuerlig behandling. 5 patienter (samtliga män, dos 1 mg/kg) upplevde dock 5 svåra IRR. Dessa 5 IRR var också allvarliga. Fyra av dessa händelser var bekräftade överkänslighetsreaktioner av typ 1 och 3 ledde till avbrytande av studien. En annan patient fick senare lämna studien efter att en annan måttlig IRR uppkom. Samtliga 5 patienter tillfrisknade dock inom en dag efter debut med lämplig behandling. IRR uppkom huvudsakligen inom det första behandlingsåret med pegunigalsidas alfa och ingen allvarlig IRR observerades under det andra året och senare.

Immunogenicitet

I kliniska studier utvecklade 17 av 111 patienter (16 %) som behandlades med 1 mg/kg pegunigalsidas alfa varannan vecka och 1 av 30 patienter (3,4 %) som behandlades med 2 mg/kg pegunigalsidas alfa var fjärde vecka behandlingsinducerade antikroppar mot läkemedlet (ADA).

Membranoproliferativ glomerulonefrit

Under den kliniska utvecklingen av pegunigalsidas alfa rapporterade en av 141 patienter en svår händelse av membranoproliferativ glomerulonefrit efter behandling i mer än 2 år. Patienten var ADA-positiv vid infusionsstart. Händelsen ledde till en övergående minskning av eGFR och en ökning av nivån av proteinuri utan ytterligare tecken eller symtom. En biopsi påvisade händelsens immunkomplexmedierade natur. När behandlingen avbröts stabiliserades eGFR-värdena och glomerulonefrit rapporterades som avtagande.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om överdosering av pegunigalsidas alfa under kliniska studier. Den högsta dosen av pegunigalsidas alfa som studerades var 2 mg/kg kroppsvikt varannan vecka och inga specifika tecken och symtom identifierades efter de högre doserna. De vanligaste rapporterade biverkningarna var infusionsrelaterad reaktion och smärta i extremiteter. Vid misstanke om överdosering ska läkarvård sökas akut.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer, ATC-kod: A16AB20.

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Elfabrio är pegunigalsidas alfa. Pegunigalsidas alfa är en pegylerad rekombinant form av humant α -galaktosidas-A. Aminosyrasekvensen av den rekombinanta formen liknar det naturligt förekommande enzymet hos människa.

Pegunigalsidas alfa kompletterar eller ersätter enzymet α -galaktosidas-A, som katalyserar hydrolysen av de terminala α -galaktosylenheterna i oligosackarider och polysackarider i lysosomen, vilket minskar mängden av ackumulerat globotriaosylceramid (Gb3) och globotriaosylsфинgosin (Lyso-Gb3).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt

Effekt och säkerhet för pegunigalsidas alfa utvärderades hos 141 patienter. Bland dessa patienter utvärderades effekten hos 111 som fick pegunigalsidas alfa 1 mg/kg en gång varannan vecka (E2W) och hos 29 som fick pegunigalsidas alfa 2 mg/kg kroppsvikt var fjärde vecka (E4W).

Sjukdomssubstrat

Analyser av njurbiopsier från naiva patienter behandlade med pegunigalsidas alfa i dosen 1 mg/kg kroppsvikt E2W i en fas 1/2-studie uppvisade en minskning av globotriaosylceramid (Gb3)-substratet

från de peritubulära kapillärerna i njurarna, mätt med BLISS (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*), med 68 % i den totala populationen (inklusive kvinnor, män med klassisk sjukdom och män med icke-klassisk sjukdom som exponerades för olika testade doser; n = 13) efter 6 månaders behandling. Dessutom hade 11 av 13 patienter med tillgängliga biopsier en betydande minskning (≥ 50 %) av sina BLISS-poäng efter 6 månaders behandling. Lyso-Gb3 i plasma minskade med 49 % efter 12 månaders behandling (n = 16) och med 83 % efter 60 månaders behandling (n = 10). I en fas 3-studie där patienterna bytte från agalsidas beta till pegunigalsidas alfa i dosen 1 mg/kg kroppsvikt E2W var värdena för lyso-Gb3 i plasma stabila efter 24 månaders behandling (+3,3 nm medelvärde, n = 48).

I en öppen fas 3-studie utvärderades lyso-Gb3-värdena hos 29 patienter med stabil Fabrys sjukdom som stod på ERT (agalsidas alfa eller agalsidas beta) före och efter behandlingsbyte till pegunigalsidas alfa i dosen 2 mg/kg kroppsvikt E4W. Observerade mediannivåer (Q1, Q3) av lyso-Gb3 i plasma vid baslinjen var 17,2 (12,1; 32,8) nmol/l för manliga studiepatienter (n = 23) och 4,4 (2,9; 5,9) nmol/l för kvinnliga studiepatienter (n = 6). Hos män var medianvärdena (Q1, Q3) för förändringar i lyso-Gb3-nivåer efter 1, 2 och 4 år jämfört med baslinjen +5,1 (0,3; 7,8), +4,5 (-0,1; 9,4) respektive +2,7 (-2,0; 7,4) nmol/l. Hos kvinnor var medianvärdena (Q1, Q3) för förändringar i lyso-Gb3-nivåer efter 1, 2 och 4 år jämfört med baslinjen -0,1 (-0,4; 0,2), +0,2 (-0,2; 0,7) respektive -0,3 (-1,0; 1,2) nmol/l.

Njurfunktion

Njurfunktionen utvärderades via uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR – CKD-EPI-ekvation) och dess årliga förändring var det primära effektmåttet i flera fas 3-studier. Två fas 3-studier utvärderade pegunigalsidas alfa 1 mg/kg E2W hos tidigare ERT-behandlade vuxna patienter med Fabrys sjukdom: BALANCE (huvudstudie), en randomiserad, dubbelblind, head-to-head-jämförelse med agalsidas beta, efter byte från agalsidas beta månad 12 (primär analys) och månad 24, och en öppen studie med en arm, efter byte från agalsidas alfa; båda följdes av en långtidsförlängningsstudie.

Inget slutligt resultat om non-inferiority över agalsidas beta uppmätt med årlig eGFR kan hämtas från huvudstudien med tanke på att data för jämförelse av det primära effektmåttet vid månad 12 i sig inte var tillräckligt informativt på grund av studiens utformning och storlek. Trots det tycktes medianen för förändringar av eGFR från baslinjen till månad 24 för pegunigalsidas och jämförelseprodukten agalsidas beta ligga nära. Vid månad 12 var de genomsnittliga förändringarna av eGFR -2,5 ml/min/1,73 m²/år för armen som fick pegunigalsidas alfa och -1,7 för armen som fick agalsidas beta (skillnad -0,8 [-3,0; 1,5]). Vid månad 24 var medianförändringarna för eGFR -2,5 [-3,8; -1,2] ml/min/1,73 m²/år för armen som fick pegunigalsidas alfa och -2,2 [-3,8; -0,5] för armen som fick agalsidas beta (skillnad -0,36 [-2,4; 1,7]).

Njurfunktionen utvärderades också via årliga förändringar av eGFR i en fas 3-studie som undersökte pegunigalsidas alfa 2 mg/kg E4W hos tidigare ERT-behandlade vuxna patienter med Fabrys sjukdom. Denna studie var en öppen studie med en arm, efter byte från agalsidas beta eller agalsidas alfa, som följdes av en långtidsförlängningsstudie.

De genomsnittliga (SD) årliga förändringarna av eGFR i effektpopulationen var -1,8 (3,7) respektive -2,0 (2,1) ml/min/1,73 m²/år vid baslinjen före behandling och under behandling över ≥ 4 års behandling med pegunigalsidas alfa 2 mg/kg E4W.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Elfabrio för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för Fabrys sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska plasmaprofiler för pegunigalsidas alfa karakteriserades under det kliniska utvecklingsprogrammet vid 0,2, 1 och 2 mg/kg administrerat varannan vecka och 2 mg/kg var fjärde

vecka till vuxna patienter med Fabrys sjukdom. Farmakokinetiska resultat (farmakokinetisk icke-kompartimentanalys) för alla dosnivåer visade att enzymet var tillgängligt under alla doseringsintervallen med en halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) från 53-134 timmar över dosgrupper och besöksdag.

Hos vuxna ERT-naiva patienter var genomsnittliga dosnormaliserade AUC-värden dag 1 likartade för alla dosnivåer, vilket tyder på linjär dosproportionalitet inom intervallet för testade doser (0,2, 1 och 2 mg/kg E2W). Månad 3, 6 och 12 ökade de genomsnittliga värdena för AUC och C_{last} mer än dosproportionerligt med relativt hög interindividuell variabilitet i gruppen som fick 0,2 mg/kg och vid vissa besök i grupperna som fick dosen 1 och 2 mg/kg. För patienter som fick 1 och 2 mg/kg pegunigalsidas alfa sågs ökning av genomsnittlig $t_{1/2}$ och AUC_{0-2wk} med ökad behandlingstid och motsvarande minskningar av clearance och V_z vilket antyder en mättad clearance.

Hos vuxna ERT-erfarna patienter som fick dosregimen 1 mg/kg E2W varierade genomsnittligt C_{max} från 21,2 till 23,3 mikrogram/ml medan AUC_{last} varierade från 972 till 1 156 mikrog tim/ml. Samtliga observationer av farmakokinetiska parametrar tyder på en konsekvent farmakokinetisk profil för pegunigalsidas alfa under 2 års studiebehandling.

För doseringsregimen 2 mg/kg E4W varierade genomsnittligt C_{max} från 36 till 47 mikrog/ml medan AUC_{last} varierade från 1 648 till 2 179 mikrog tim/ml. Det förefaller inte finnas någon tidseffekt på farmakokinetiken.

Populationsfarmakokinetisk modellering tyder på att steady state uppnås effektivt inom den första behandlingsmånaden med försumbar ackumulering hos både ERT-erfarna och ERT-naiva patienter, oavsett doseringsregim.

Pegunigalsidas alfa är ett protein och förväntas brytas ned metaboliskt genom peptidhydrolys. Därför förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken för pegunigalsidas alfa på ett kliniskt signifikant sätt. Pegunigalsidas alfas molekylvikt är ~116 KDa vilket är två gånger brytvärdet för glomerulär filtration, vilket därmed utesluter filtration och/eller proteolytisk nedbrytning i njurarna.

Över ett 4-veckorsintervall visade den populationsfarmakokinetiska modellen att AUC och C_{avg} simuleras vara likartade efter 1 mg/kg E2W respektive 2 mg/kg E4W, medan C_{max} simuleras vara 2-faldigt högre och C_{min} simuleras vara 0,4-faldigt lägre vid regimen 2 mg/kg E4W. Den farmakokinetiska/farmakodynamiska analysen tydde på att det inte går att kvantifiera något klart samband mellan exponeringen av pegunigalsidas alfa och förändringen av Lyso-Gb3 från baslinjen till 12:e behandlingsmånaden eller med årlig förändring av eGFR. Trots det faktum att data inte stödjer kvantifieringen av ett exponerings-responsförhållande, observerades en överlappning i medianvärdena [Q1, Q3] för koncentrationen av lyso-Gb3 vid baslinjen, 24 månader och 48 månader efter byte från ERT till 2 mg/kg E4W (se avsnitt 5.1).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga djurstudier för att bedöma pegunigalsidas alfas karcinogena och mutagena potential.

I den 6 månader långa studien av kronisk toxicitet på möss var en ökad förekomst och/eller genomsnittlig svårighetsgrad av multifokal nefropati och interstitiell lymfocytisk infiltration i njurarna och hepatocytisk vakuolisering och hepatocyt nekros i levern begränsade till hanar och honor som administrerades den höga dosen på 40 mg/kg/injektion (3,2 gånger human exponering över AUC efter en dos på 1 mg/kg). En ökad förekomst av hypertrofi i Kupfferceller observerades i levern hos apor (7,6 gånger över AUC uppnådd hos människa efter en dos på 1 mg/kg). Alla fynd avklingade under återhämtningsperioden.

Djurstudier uppvisade en låg systemisk exponering i foster (mellan 0,005 och 0,025 % av moderns systemiska exponering) och diande ungar (högst 0,014 % jämfört med moderns systemiska exponering) efter upprepade behandling av mödrar/honor med pegunigalsidas alfa. Studier av fertilitet och embryofetal utvecklingstoxicitet uppvisade ingen nedsatt fertilitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet. Studier av prenatal och postnatal utvecklingstoxicitet utfördes inte med pegunigalsidas alfa och risker för foster och ungar under sen dräktighet och laktation är okända.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trinatriumcitratdihydrat
Citronsyra
Natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Spädd infusionsvätska, lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har uppvisats i 72 timmar både vid 2 °C-8 °C och högst 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart är förvaringstider och -förhållanden före användning användarens ansvar och ska vanligtvis inte vara längre än 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) eller 8 timmar vid förvaring vid högst 25 °C, såvida inte spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaska (15R genomskinligt glas) försluten med gummipropp och förseglad med kapsyllock av aluminium.

2,5 ml injektionsflaska (6R genomskinligt glas) försluten med gummipropp och förseglad med kapsyllock av aluminium.

Förpackningsstorlek med 1, 5 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pegunigalsidas alfa är endast avsett för intravenös infusion. Aseptisk teknik ska användas. Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Vid misstanke om kontaminering ska injektionsflaskan inte användas. Skakning eller omrörning av läkemedlet måste undvikas.

Filternålar behöver inte användas vid beredning av infusionen.

Antalet injektionsflaskor som ska spädas ska bedömas baserat på den individuella patientens vikt och nödvändigt antal injektionsflaskor ska tas ut ur kylskåpet för att låta dem anta rumstemperatur (i cirka 30 minuter).

Spädning

- 1) Bestäm antalet injektionsflaskor som krävs för infusionen.

Antalet injektionsflaskor som krävs baseras på den totala dosen som krävs för varje individuell patient och kräver beräkning för viktbaserad dosering.

En exempelberäkning för total dos hos en 80 kg patient som är ordinerad 1 mg/kg är enligt följande:

- Patientvikt (i kg) ÷ 2 = volym av dos (i ml)
- Exempel: 80 kg patient ÷ 2 = 40 ml (volym som ska dras upp).
- I detta exempel krävs 4 injektionsflaskor av injektionsflaskan à 10 ml (16 injektionsflaskor av injektionsflaskan à 2,5 ml).

En exempelberäkning för total dos hos en 80 kg patient som är ordinerad 2 mg/kg är enligt följande:

- Patientvikt (i kg) = volym av dos (i ml)
- Exempel: 80 kg patient = 80 ml (volym som ska dras upp)
- I detta exempel krävs 8 injektionsflaskor av injektionsflaskan à 10 ml (32 injektionsflaskor av injektionsflaskan à 2,5 ml)

- 2) Låt det nödvändiga antalet injektionsflaskor uppnå rumstemperatur före spädning (cirka 30 minuter).

Inspektera injektionsflaskorna visuellt. Använd inte om locket saknas eller är skadat. Använd inte om det förekommer partiklar eller om lösningen är missfärgad.

Undvik att skaka eller röra om injektionsflaskorna.

- 3) Ta ut och kassera samma volym som beräknades i steg 1 av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning från infusionspåsen.
- 4) Dra upp den nödvändiga volymen av pegunigalsidas alfa-lösningen från injektionsflaskorna och späd med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning till en total volym baserad på patientvikten specificerad i tabell 4 nedan.

Tabell 4: Lägsta totala infusionsvolym för patienter efter kroppsvikt

Kroppsvikt	Lägsta totala infusionsvolym
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injicera pegunigalsidas alfa-lösningen direkt i infusionspåsen.

Injicera INTE i luftutrymmet i infusionspåsen.

Vänd infusionspåsen försiktigt upp och ned för att blanda lösningen och undvik alltför kraftig skakning och omröring.

Den spädda lösningen ska administreras med ett inbyggt lågproteinbindande filter på 0,2 µm.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall måste kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4 maj 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste komma överens om innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och eventuellt andra aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten före användningen av Elfabrio i varje medlemsstat i patientens hemmiljö.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa i varje medlemsstat där Elfabrio marknadsförs att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Elfabrio får följande utbildningspaket som omfattar:

- En broschyr för hälso- och sjukvårdspersonal som omfattar relevant information för att utbilda patienten och/eller vårdaren i hur man administrerar läkemedlet i hemmet, beskriver följande huvudsakliga element:
 - ✓ en checklista med lämplighetskriterier för infusion i hemmet
 - ✓ behovet av att förskriva läkemedel för att behandla IRR och att patienten/vårdaren ska kunna använda dem
 - ✓ behovet av förmedicinering (med antihistaminer och/eller kortikosteroider) till de patienter som krävde symtomatisk behandling
 - ✓ utbildning av den person som ska infundera pegunigalsidas alfa i hur man identifierar IRR
 - ✓ utbildning av den person som ska infundera pegunigalsidas alfa om beredning och administrering av läkemedlet och användning av loggboken
 - ✓ behovet av loggboken och dess funktion vid kommunikation med behandlande läkare
 - ✓ beskriver betydelsen av närvaro av en vårdare om medicinsk akutbehandling krävs.
- En vägledning för patient/vårdare/hälso- och sjukvårdspersonal för administrering i hemmet vilken beskriver följande huvudsakliga element:
 - ✓ stegvisa anvisningar om berednings- och administreringsteknik inklusive lämplig aseptisk teknik
 - ✓ dosering och infusionshastighet som kommer att fastställas av behandlande läkare
 - ✓ tecken och symtom på IRR och hur de ska behandlas eller hanteras
 - ✓ betydelsen av närvaro av en vårdare för övervakning av patienten om medicinsk akutbehandling krävs
 - ✓ läkemedel som förskrivs av behandlande läkare för IRR eller förmedicinering ska finnas tillgängliga i hemmet och ska användas därefter
 - ✓ loggboken ska användas för att anteckna infusionen och eventuella IRR och tas med vid besök hos behandlande läkare.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Elfabrio 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
pegunigalsidase alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 20 mg pegunigalsidas alfa i 10 ml (2 mg/ml)
En injektionsflaska innehåller 5 mg pegunigalsidas alfa i 2,5 ml (2 mg/ml)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Trinatriumcitratdihydrat
Citronsyra
Natriumklorid
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

koncentrat till infusionsvätska, lösning

10 ml = 20 mg
5 mg = 2,5 ml
1 injektionsflaska
5 injektionsflaskor
10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för intravenös användning efter spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Elfabrio 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
pegunigalsidase alfa
i.v. efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning
Intravenös användning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

20 mg = 10 ml
5 mg = 2,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Elfabrio 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning pegunigalsidas alfa (pegunigalsidase alfa)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Elfabrio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Elfabrio
3. Hur du ges Elfabrio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Elfabrio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Elfabrio är och vad det används för

Elfabrio innehåller den aktiva substansen pegunigalsidas alfa och används som enzymsättningsbehandling hos vuxna patienter med bekräftad Fabrys sjukdom.

Fabrys sjukdom är en sällsynt genetisk sjukdom som kan påverka många delar av kroppen. Hos patienter med Fabrys sjukdom avlägsnas inte en fettsubstans från cellerna i kroppen och ansamlas i blodkärlens väggar vilket kan orsaka organsvikt. Detta fett ansamlas i cellerna hos dessa patienter eftersom de inte har tillräckligt av ett enzym som kallas α -galaktosidas-A, det enzym som är ansvarigt för att bryta ner detta fett. Elfabrio används långvarigt för att komplettera eller ersätta detta enzym hos vuxna patienter som har bekräftad Fabrys sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du ges Elfabrio

Använd inte Elfabrio

- om du är svårt allergisk mot pegunigalsidas alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Elfabrio.

Om du behandlas med Elfabrio kan du uppleva en biverkning under eller omedelbart efter droppet (infusionen) som används för att ge läkemedlet (se avsnitt 4). Biverkningen är känd som en **infusions-relaterad reaktion** och kan ibland vara svår.

- Infusionsrelaterade reaktioner omfattar yrsel, huvudvärk, illamående, lågt blodtryck, trötthet och feber. Om du upplever en infusionsrelaterad reaktion **måste du omedelbart tala med din läkare.**

- Om du får en infusionsrelaterad reaktion kan du få ytterligare läkemedel för att behandla eller hjälpa till att förhindra framtida reaktioner. Dessa läkemedel kan omfatta läkemedel för att behandla allergier (antihistaminer), läkemedel för att behandla feber (antipyretika) och läkemedel för att kontrollera inflammation (kortikosteroider).
- Om den infusionsrelaterade reaktionen är svår kommer läkaren omedelbart att avbryta infusionen och börja ge dig lämplig medicinsk behandling eller sänka behandlingshastigheten.
- Om de infusionsrelaterade reaktionerna är svåra och/eller om detta läkemedel förlorar sin effekt kommer läkaren att ta ett blodprov för att kontrollera antikroppar som kan påverka behandlingsresultatet.
- I de flesta fall kan du fortfarande få Elfabrio även om du upplever en infusionsrelaterad reaktion.

I mycket sällsynta fall kanske ditt immunsystem inte känner igen Elfabrio vilket leder till en immunologisk njursjukdom (membranoproliferativ glomerulonefrit). Under kliniska studier uppkom endast ett fall och de enda symtom som rapporterades var en tillfällig nedsättning av njurfunktionen med alltför mycket proteiner i urinen. Symtomen klingade av när behandlingen avbröts.

Behandlingskontroll

För patienter som går över till Elfabrio 2 mg/kg kroppsvikt en gång var fjärde vecka, ska regelbunden kontroll (t.ex. efter 3, 6, 12, 18 och 24 månader) utföras. Kontrollen ska minst inkludera utvärdering av lyso-Gb3, renala (eGFR, proteinuri), kardiella (LVMi, NT-proBNP, troponin eller EKG) och biokemiska parametrar. En förändring i någon enskild parameter ska tolkas mot bakgrund av patientens övergripande kliniska status och kliniskt relevant försämring ska föranleda skyndsamt omprövning av behandlingsregimen.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte användas till barn och ungdomar. Säkerhet och effekt för Elfabrio för barn och ungdomar i åldern 0 till 17 år har inte fastställts.

Andra läkemedel och Elfabrio

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Du ska inte använda Elfabrio om du är gravid eftersom det inte finns någon erfarenhet av Elfabrio hos gravida kvinnor. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det är okänt om Elfabrio utsöndras i bröstmjölks. Tala om för läkare om du ammar eller planerar att amma. Läkaren hjälper dig sedan att besluta om du ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Elfabrio efter att hänsyn tagits till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med Elfabrio för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Elfabrio kan orsaka yrsel eller svindel. Om du känner dig yr eller får svindel eller svimmar dagen du får behandling med Elfabrio ska du inte köra fordon eller använda maskiner förrän du mår bättre.

Elfabrio innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 46 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 10 ml injektionsflaska. Detta motsvarar 2 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Detta läkemedel innehåller 11,5 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 2,5 ml injektionsflaska. Detta motsvarar 1 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du ges Elfabrio

Detta läkemedel ska endast användas under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av Fabrys sjukdom eller andra likartade sjukdomar och bör endast ges av hälso- och sjukvårdspersonal.

Rekommenderad dos är 1 mg/kg kroppsvikt som ges en gång varannan vecka.

Behandlingen kan också administreras med dosen 2 mg/kg kroppsvikt var fjärde vecka till patienter som är stabila på en enzymsättningsbehandling.

Läkaren kan föreslå att du behandlas i hemmet om du uppfyller vissa kriterier. Kontakta läkaren om du vill behandlas i hemmet.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Njurfunktionen ska utvärderas regelbundet under behandling med Elfabrio.

Omfattande njurskada (eGFR < 60 ml/min) kan begränsa det renala svaret på enzymsättningsbehandling, troligen på grund av underliggande irreversibla patologiska förändringar. I sådana fall ligger njurfunktionsförlusten kvar inom det förväntade intervallet för sjukdomens naturalförlopp. Regelbunden utvärdering av förändringar i beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) under behandling med Elfabrio rekommenderas.

Se information för hälso- och sjukvårdspersonal i slutet av denna bipacksedel.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta biverkningar uppkommer under infusionen eller kort efter ("infusionsrelaterad reaktion", se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").

Du kan uppleva vissa av följande reaktioner under behandling med Elfabrio:

Allvarliga biverkningar

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Överkänslighet och allvarlig allergisk reaktion (symtom omfattar kraftig och långvarig sammandragning av luftvägsmuskulerna vilket ger andningssvårigheter (bronkospasm), svullnad av ansikte, mun och hals, väsande andning, lågt blodtryck, nässelfeber, sväljningssvårigheter, utslag, andnöd, blodvallning, bröstobehag, klåda, illamående, frossa, nysningar och nästäppa).

Uppsök läkare och avbryt infusionen om dessa biverkningar uppkommer. Läkaren kommer att ge dig medicinsk behandling vid behov.

Andra biverkningar omfattar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- infusionsrelaterade reaktioner
- svaghet
- illamående
- utslag
- buksmärta

- yrsel
- smärta
- bröstsmärta
- huvudvärk
- muskel- och ledsmärta
- känsla som domningar, pinnningar och stickningar (parestesi)
- klåda (pruritus)
- diarré
- kräkningar
- frossa
- hudrodnad (erytem)
- en snurrande känsla (svindel), oro, irritabilitet eller förvirring
- förändring av normal hjärtrytm
- agitation.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- skakningar (tremor)
- högt blodtryck (hypertoni)
- bronkospasm (sammandragning av bronkmuskulerna vilket orsakar hinder i luftvägarna) och andningssvårighet
- halsirritation
- åtstrammingskänsla i halsen
- förhöjd kroppstemperatur
- sömnsvårighet (insomni)
- rastlösa ben-syndrom
- nervskada i armar och ben vilket orsakar smärta, domningar, svidande och stickande känsla (perifer neuropati)
- nervsmärta (neuralgi)
- brännande känsla
- svimning
- blodvallning
- sjukdom där magsyra kommer upp i matstrupen (gastroesofageal refluxsjukdom)
- inflammation i magslemhinnan (dyspepsi)
- dålig matsmältning
- gas (väderspänning)
- försämrad svettning (hypohidros)
- immunologisk njursjukdom vilket ger alltför mycket protein i urinen och felfunktion av njurar (membranoproliferativ glomerulonefrit)
- kronisk njursjukdom
- alltför mycket protein i urinen (proteinuri)
- vävnadsskada eftersom läkemedlet som vanligtvis infunderas i en ven läcker till eller infunderas oavsiktligt i omgivande vävnad (extravasering vid infusionsstället)
- svullnad i underben eller händer (ödem)
- svullnad i armar eller ben
- influensaliknande sjukdom
- nästäppa och nysningar
- smärta vid infusionsstället
- förhöjd nivå av urinsyra i blodet, förhöjd kvot urinprotein/kreatinin, vita blodkroppar i urinen enligt laboratorieprover
- viktökning
- lågt blodtryck (hypotoni)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Elfabrio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Efter spädning ska den spädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ska den spädda lösningen förvaras i högst 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C) eller under högst 8 timmar vid rumstemperatur (högst 25 °C).

Använd inte detta läkemedel om du noterar partiklar eller missfärgning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Elfabrio är pegunigalsidas alfa. Varje injektionsflaska innehåller 20 mg pegunigalsidas alfa i 10 ml eller 5 mg pegunigalsidas alfa i 2,5 ml (2 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är: trinitiumcitratdihydrat, citronsyra och natriumklorid (se avsnitt 2 ”Elfabrio innehåller natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Klar och färglös lösning i genomskinlig injektionsflaska av glas med en gummipropp och förseglad med ett kapsyllock av aluminium.

Förpackningsstorlekar: 1, 5 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.

Тел.: +359 87 663 1858

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: + 34 934948000

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.

Tel.: +36 70 612 7768

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Polska

ExCEEEd Orphan Distribution d.o.o.

Tel.: +48 799 090 131

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

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

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Spädning (använd aseptisk teknik)

- 1) Bestäm antalet injektionsflaskor som krävs för infusionen.

Antalet injektionsflaskor som krävs baseras på den totala dosen som krävs för varje individuell patient och kräver beräkning för viktbaserad dosering.

En exempelberäkning för total dos hos en 80 kg patient som är ordinerad 1 mg/kg är enligt följande:

- Patientvikt (i kg) ÷ 2 = volym av dos (i ml)
- Exempel: 80 kg patient ÷ 2 = 40 ml (volym som ska dras upp).
- I detta exempel krävs 4 injektionsflaskor av injektionsflaskan à 10 ml (16 injektionsflaskor av injektionsflaskan à 2,5 ml).

En exempelberäkning för total dos hos en 80 kg patient som är ordinerad 2 mg/kg är enligt följande:

- Patientvikt (i kg) = volym av dos (i ml)
- Exempel: 80 kg patient = 80 ml (volym som ska dras upp)
- I detta exempel krävs 8 injektionsflaskor av injektionsflaskan à 10 ml (32 injektionsflaskor av injektionsflaskan à 2,5 ml)

- 2) Låt det nödvändiga antalet injektionsflaskor uppnå rumstemperatur före spädning (cirka 30 minuter).

Inspektera injektionsflaskorna visuellt. Använd inte om locket saknas eller är skadat. Använd inte om det förekommer partiklar eller om lösningen är missfärgad.
Undvik att skaka eller röra om injektionsflaskorna.

- 3) Ta ut och kassera samma volym som beräknades i steg 1 av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning från infusionspåsen.

- 4) Dra upp den nödvändiga volymen av Elfabrio-lösningen från injektionsflaskorna och späd med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning till en total volym baserad på patientvikten specificerad i tabellen nedan.

Lägsta totala infusionsvolym för patienter efter kroppsvikt

Kroppsvikt	Lägsta totala infusionsvolym
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injicera Elfabrio-lösningen direkt i infusionspåsen.

Injicera INTE i luftutrymmet i infusionspåsen.

Vänd infusionspåsen försiktigt upp och ned för att blanda lösningen och undvik alltför kraftig skakning och omröring.

Den spädda lösningen ska administreras med ett inbyggt lågproteinbindande filter på 0,2 µm.