

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Elfabrio 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο 10 ml διαλύματος περιέχει 20 mg πεγουνιγαλσιδάσης άλφα σε συγκέντρωση 2 mg/ml.

Η περιεκτικότητα υποδεικνύει την ποσότητα της πεγουνιγαλσιδάσης άλφα λαμβάνοντας υπόψη την πεγκυλίωση.

Η πεγουνιγαλσιδάση άλφα παράγεται σε κύτταρα καπνού (BY2 κύτταρα *Nicotiana tabacum*) με τη χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Η δραστική ουσία, πεγουνιγαλσιδάση άλφα, είναι μία ομοιοπολική σύζευξη της πρωτεΐνης rH-alpha-GAL-A με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG).

Η δραστικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν πρέπει να συγκρίνεται με αυτή κάποιας άλλης πεγκυλιωμένης ή μη πεγκυλιωμένης πρωτεΐνης της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1.

### Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 48 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Elfabrio ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση νόσου Fabry (ανεπάρκεια άλφα-γαλακτοσιδάσης).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση της θεραπείας με το Elfabrio πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών της νόσου Fabry.

Κατάλληλα μέτρα ιατρικής υποστήριξης πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα όταν το Elfabrio χορηγείται σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία ή οι οποίοι έχουν εμφανίσει βαριές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο Elfabrio στο παρελθόν.

Η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή μπορεί να είναι ενδεδειγμένη για ασθενείς που έχουν προηγουμένως εμφανίσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο Elfabrio ή σε άλλη αγωγή με θεραπείες ενζυμικής υποκατάστασης (ERT) (βλ. παράγραφο 4.4).

### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της πεγουνιγαλσιδάσης άλφα είναι 1 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε δύο εβδομάδες.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση, βλ. παράγραφο 6.6.

### Ασθενείς που αλλάζουν θεραπεία από αγκαλσιδάση άλφα ή βήτα

Για τους πρώτους 3 μήνες (6 εγχύσεις) της θεραπείας με το Elfabrio, πρέπει να διατηρείται το σχήμα προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με σταδιακή διακοπή της προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με βάση την κατάλληλη ανεκτικότητα των ασθενών.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

#### Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Elfabrio σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχουν αξιολογηθεί και δεν μπορούν να προταθούν εναλλακτικά δοσολογικά σχήματα για αυτούς τους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν θεραπεία με την ίδια δόση όπως άλλοι ενήλικες ασθενείς, βλ. παράγραφο 5.1.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Elfabrio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0-17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Για χρήση με ενδοφλέβια έγχυση μόνο.

Το Elfabrio δεν πρέπει να εγχύεται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή ταυτόχρονα με άλλα προϊόντα.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Μετά την προετοιμασία, το διάλυμα πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης και χρησιμοποιείται ένα εν σειρά, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης 0,2 μm φίλτρο.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR) για δύο ώρες μετά την έγχυση, βλ. παράγραφο 4.4.

Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τον χειρισμό του Elfabrio πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### Κατ' οίκον χορήγηση

Η χρήση του Elfabrio για κατ' οίκον έγχυση μπορεί να αξιολογηθεί εάν ο ασθενής ανέχεται καλά τις εγχύσεις του και δεν έχει ιστορικό μέτριων ή βαριών IRR για μερικούς μήνες.

Η απόφαση για εγχύσεις κατ' οίκον θα πρέπει να ληφθεί έπειτα από αξιολόγηση και σύσταση από τον θεράποντα ιατρό. Ο ασθενής πρέπει να είναι ιατρικά σταθερός. Η υποδομή, οι πόροι και οι διαδικασίες για την κατ' οίκον έγχυση, συμπεριλαμβανομένης της εκπαίδευσης, πρέπει να έχουν δημιουργηθεί και να είναι διαθέσιμα στον επαγγελματία υγείας που είναι υπεύθυνος για την κατ' οίκον έγχυση.

Ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να είναι διαθέσιμος ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της κατ' οίκον έγχυσης και για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μετά την έγχυση.

Πρέπει να παρέχεται κατάλληλη εκπαίδευση από τον θεράποντα ιατρό ή/και τον νοσοκόμο στον ασθενή ή/και τον φροντιστή πριν από την έναρξη της κατ' οίκον έγχυσης. Η δόση και ο ρυθμός έγχυσης σε οικιακό περιβάλλον πρέπει να παραμένουν τα ίδια που χρησιμοποιούνται στο νοσοκομειακό περιβάλλον· μπορούν να αλλάξουν μόνο υπό την επίβλεψη του θεράποντος ιατρού.

#### Ρυθμός έγχυσης και διάρκεια έγχυσης

**Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση και διάρκεια έγχυσης για την ενδοφλέβια χορήγηση του Elfabrio**

<i>Αρχική έγχυση 1 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 2 εβδομάδες</i>			
Σωματικό βάρος (kg)	Συνολικός όγκος (ml)	Διάρκεια έγχυσης	Ρυθμός έγχυσης*
έως 70	150 ml	όχι μικρότερη των 3 ωρών	0,83 ml/min (50 ml/hr)
70-100	250 ml	όχι μικρότερη των 3 ωρών	1,39 ml/min (83,33 ml/hr)
> 100	500 ml	όχι μικρότερη των 3 ωρών	2,78 ml/min (166,67 ml/hr)
<b>Έγχυση συντήρησης</b> Η διάρκεια έγχυσης-στόχος μπορεί να επιτευχθεί εν αναμονή της ανεκτικότητας του ασθενούς. Η αύξηση του ρυθμού έγχυσης πρέπει να επιτευχθεί σταδιακά ξεκινώντας από τον ρυθμό που δίνεται στην πρώτη έγχυση.			
<i>1 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 2 εβδομάδες</i>			
Σωματικό βάρος (kg)	Συνολικός όγκος (ml)	Διάρκεια έγχυσης	Ρυθμός έγχυσης*
έως 70	150 ml	όχι μικρότερη της 1,5 ωρας	1,68 ml/min (100 ml/hr)
70-100	250 ml	όχι μικρότερη της 1,5 ωρας	2,78 ml/min (166,67 ml/hr)
> 100	500 ml	όχι μικρότερη της 1,5 ωρας	5,56 ml/min (333,33 ml/hr)

\*ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να προσαρμοστεί σε περίπτωση αντίδρασης στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4)

Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων υπερευαισθησίας ή αναφυλακτικών αντιδράσεων, κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει η κατάλληλη ιατρική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Όποιοι ασθενείς παρουσιάσουν ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια της κατ' οίκον έγχυσης πρέπει να διακόψουν αμέσως τη διαδικασία έγχυσης και να αναζητήσουν τη φροντίδα επαγγελματία υγείας. Οι επόμενες εγχύσεις ενδέχεται να χρειαστεί να γίνουν σε κλινικό περιβάλλον.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

### Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR), που ορίζονται ως οποιαδήποτε σχετιζόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα με εμφάνιση μετά την έναρξη της έγχυσης και έως 2 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.8). Τα πιο συχνά παρατηρούμενα συμπτώματα των IRR ήταν υπερευαισθησία, κνησμός, ναυτία, ζάλη, ρίγη και μυϊκός πόνος.

Η διαχείριση των IRR πρέπει να βασίζεται στη βαρύτητα της αντίδρασης και να περιλαμβάνει επιβράδυνση του ρυθμού έγχυσης και αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα όπως αντισταμινικά, αντιυπερευαισθησιακά ή/και κορτικοστεροειδή, για ήπιες έως μέτριες αντιδράσεις. Η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή μπορεί να αποτρέψει επακόλουθες αντιδράσεις σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου απαιτήθηκε συμπτωματική θεραπεία, αν και έχουν εμφανιστεί IRR σε ορισμένους ασθενείς μετά τη λήψη προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2).

### Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Όπως και με κάθε ενδοφλέβιο πρωτεϊνικό προϊόν, ενδέχεται να εκδηλωθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν εντοπισμένο αγγειοοίδημα (συμπεριλαμβανομένης της διόγκωσης του προσώπου, του στόματος και του λαιμού), βρογχόσπασμο, υπόταση, γενικευμένη κνίδωση, δυσφαγία, εξάνθημα, δύσπνοια, έξαψη, θωρακική δυσφορία, κνησμό και ρινική συμφόρηση. Εάν εμφανιστούν βαριές αλλεργικές ή αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις, συνιστάται η άμεση διακοπή του Elfabrio και πρέπει να ακολουθηθούν τα τρέχοντα ιατρικά πρότυπα για επείγουσα θεραπεία. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει βαριές αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την έγχυση του Elfabrio, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την επανέναρξη της χορήγησης του φαρμάκου (re-challenge) και να υπάρχει άμεσα διαθέσιμη η κατάλληλη ιατρική υποστήριξη. Επιπλέον, για ασθενείς που εμφάνισαν βαριές αντιδράσεις υπερευαισθησίας με έγχυση ERT συμπεριλαμβανομένου του Elfabrio, πρέπει να υπάρχει άμεσα διαθέσιμη η κατάλληλη ιατρική υποστήριξη.

### Ανοσογονικότητα

Στις κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη επαγόμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADA) (βλ. παράγραφο 4.8).

Η παρουσία ADA έναντι του Elfabrio μπορεί να συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση και οι βαριές IRR είναι πιθανότερο να εμφανιστούν σε θετικούς σε ADA ασθενείς. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αντιδράσεις στην έγχυση ή ανοσολογικές αντιδράσεις με τη θεραπεία με το Elfabrio πρέπει να παρακολουθούνται.

Επιπλέον, οι ασθενείς που είναι θετικοί σε ADA σε άλλες θεραπείες ενζυμικής υποκατάστασης, οι οποίοι έχουν παρουσιάσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο Elfabrio, και οι ασθενείς που αλλάζουν σε Elfabrio πρέπει να παρακολουθούνται.

### Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα

Εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων μπορούν δυνητικά να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ERT, ως εκδήλωση της ανοσολογικής απόκρισης στο προϊόν. Μία μοναδική περίπτωση μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του Elfabrio, λόγω ανοσο-εναποθέσεων στον νεφρό (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό το συμβάν οδήγησε σε προσωρινή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία βελτιώθηκε μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

## Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 48 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 2% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων ούτε *in vitro* μελέτες μεταβολισμού. Με βάση τον μεταβολισμό της, η πεγουνιγαλσιδάση άλφα αποτελεί απίθανο υποψήφιο για μεσολαβούμενες από το κυτόχρωμα P450 αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων.

Το Elfabrio είναι μια πρωτεΐνη και αναμένεται να αποικοδομηθεί μεταβολικά μέσω υδρόλυσης πεπτιδίων.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση πεγουνιγαλσιδάσης άλφα σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Elfabrio κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πεγουνιγαλσιδάση άλφα/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του Elfabrio στο γάλα (για λεπτομέρειες, βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Elfabrio, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν μελέτες που να αξιολογούν την πιθανή επίδραση της πεγουνιγαλσιδάσης άλφα στη γονιμότητα στους ανθρώπους.

Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν στοιχεία μειωμένης γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Ζάλη ή ίλιγγος παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς μετά τη χορήγηση του Elfabrio. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση που αναφέρθηκαν στο 6,3% των ασθενών, ακολουθούμενες από υπερευαισθησία και εξασθένηση που αναφέρθηκαν από το 5,6% των ασθενών.

Στις κλινικές μελέτες, 5 ασθενείς (3,5%) εμφάνισαν μια σοβαρή αντίδραση που θεωρήθηκε ότι σχετίζεται με το Elfabrio. Τέσσερις από αυτές τις αντιδράσεις ήταν επιβεβαιωμένη IgE-μεσολαβούμενη υπερευαισθησία (βρογχόσπασμος, υπερευαισθησία) που εμφανίστηκε κατά την πρώτη έγχυση του Elfabrio και υποχώρησε εντός της ημέρας μετά την εμφάνιση.

## Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω αντικατοπτρίζουν δεδομένα από 141 ασθενείς με νόσο Fabry που έλαβαν Elfabrio σε 8 κλινικές μελέτες, ακολουθώντας τη δοσολογία του 1 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες ή 2 mg/kg κάθε τέσσερις εβδομάδες για τουλάχιστον 1 έγχυση έως > 6 έτη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον Πίνακα 2. Οι πληροφορίες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

### **Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Elfabrio**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	
	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	υπερευαισθησία* υπερευαισθησία τύπου I*	
Ψυχιατρικές διαταραχές	διέγερση*	αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	παραισθησία* ζάλη* κεφαλαλγία*	σύνδρομο ανήσυχων ποδιών περιφερική νευροπάθεια νευραλγία αίσθημα καύσου τρόμος*
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	ίλιγγος	
Αγγειακές διαταραχές		έξαψη υπόταση* υπέρταση* λεμφοίδημα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		βρογχόσπασμος* δύσπνοια* ερεθισμός του λαιμού* ρινική συμφόρηση* φτάρνισμα*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	ναυτία* κοιλιακό άλγος* διάρροια έμετος*	γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος γαστρίτιδα δυσπεψία μετεωρισμός
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα* ερύθημα* κνησμός*	υποϊδρωσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	αρθραλγία μυοσκελετικός πόνος*	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα χρόνια νεφρική νόσος πρωτεϊνουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		πόνος στη θηλή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένηση* ρίγη* θωρακικός πόνος* πόνος*	εξαγγείωση της θέσης έγχυσης οίδημα γριπώδης συνδρομή πόνος της θέσης έγχυσης

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	
	Συχνές	Όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις		σωματική θερμοκρασία αυξημένη* ηπατικά ένζυμα αυξημένα λόγος πρωτεΐνης/κρεατινίνη ούρων αυξημένος λευκά αιμοσφαίρια ούρων θετικά συρικό οξύ αίματος αυξημένο σωματικό βάρος αυξημένο
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση*	
Καρδιακές διαταραχές	υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές	βραδυκαρδία* υπερτροφία αριστερής κοιλίας
<p>Οι ακόλουθοι προτιμώμενοι όροι έχουν ομαδοποιηθεί στον Πίνακα 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• η υπερευαισθησία περιλαμβάνει: υπερευαισθησία σε φάρμακο</li> <li>• η διέγερση περιλαμβάνει: νευρική δραστηριότητα</li> <li>• το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει: κοιλιακή δυσφορία</li> <li>• το εξάνθημα περιλαμβάνει: κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και κνησμώδες εξάνθημα</li> <li>• η μυοσκελετική δυσκαμψία που καταγράφεται ως μυοσκελετικός πόνος περιλαμβάνει: μυαλγία</li> <li>• η εξασθένηση περιλαμβάνει: κακουχία και κόπωση</li> <li>• ο θωρακικός πόνος περιλαμβάνει: θωρακική δυσφορία και μη καρδιακό θωρακικό πόνο</li> <li>• ο πόνος περιλαμβάνει: πόνο στα άκρα</li> <li>• το περιφερικό οίδημα καταγράφεται ως οίδημα</li> </ul>		

\* Προτιμώμενοι όροι που θεωρούνται ως IRR όπως περιγράφεται στην παράγραφο παρακάτω.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (ανεπιθύμητες ενέργειες εντός 2 ωρών από την έγχυση)

IRR αναφέρθηκαν συνολικά σε 32 ασθενείς (22%): 26 ασθενείς (23%) που έλαβαν θεραπεία με 1 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες και 6 ασθενείς (20%) που έλαβαν θεραπεία με 2 mg/kg κάθε τέσσερις εβδομάδες. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα που συσχετίζονται με IRR τα οποία αναφέρθηκαν για δοσολογία 1 mg/kg ήταν: υπερευαισθησία, ρίγη, ζάλη, εξάνθημα και κνησμός. Για τη δόση των 2 mg/kg, το πιο συχνά αναφερόμενο σύμπτωμα ήταν ο πόνος. Οι IRR ήταν ως επί το πλείστον ήπιες ή μέτριες έντασης και υποχώρησαν με συνεχή θεραπεία· ωστόσο, 5 ασθενείς (όλοι άνδρες, δόση 1 mg/kg) εμφάνισαν 5 βαριές IRR. Αυτές οι 5 IRR ήταν επίσης σοβαρές. Τέσσερα από αυτά τα συμβάντα ήταν επιβεβαιωμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I, ενώ 3 οδήγησαν στη διακοπή από τη μελέτη. Ένας άλλος ασθενής αποσύρθηκε αργότερα από τη μελέτη, μετά την εμφάνιση μιας άλλης μέτριας IRR. Ωστόσο, και οι 5 ασθενείς ανέκαμψαν εντός της επόμενης ημέρας από την εμφάνιση με την κατάλληλη θεραπεία. IRR εμφανίστηκαν κυρίως κατά το πρώτο έτος της θεραπείας με το Elfabrio και δεν παρατηρήθηκε σοβαρή IRR κατά το δεύτερο έτος και έπειτα.

##### Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες, 17 από τους 111 ασθενείς (16%) που έλαβαν θεραπεία με 1 mg/kg Elfabrio κάθε δύο εβδομάδες και 0 από τους 30 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 2 mg/kg Elfabrio κάθε τέσσερις εβδομάδες ανέπτυξαν επαγόμενα από τη θεραπεία αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA).

##### Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα

Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του Elfabrio, ένας ασθενής από τους 136 ανέφερε ένα βαρύ συμβάν μεμβρανοϋπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας μετά τη λήψη θεραπείας για περισσότερα από 2 έτη. Ο ασθενής ήταν θετικός σε ADA κατά την έναρξη των εγχύσεων. Το συμβάν οδήγησε σε παροδική μείωση του eGFR και αύξηση του επιπέδου πρωτεϊνουρίας, χωρίς πρόσθετα σημεία ή συμπτώματα. Μια βιοψία αποκάλυψε τον μεσολαβούμενο από ανοσοσύμπλεγμα χαρακτήρα αυτού του συμβάντος. Με τη διακοπή της θεραπείας, οι τιμές του eGFR σταθεροποιήθηκαν και η σπειραματονεφρίτιδα αναφέρθηκε ως υποχωρούσα.



## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν αναφορές υπερδοσολογίας του Elfabrio κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Η μέγιστη δόση του Elfabrio που μελετήθηκε ήταν 2 mg/kg σωματικού βάρους κάθε δύο εβδομάδες και δεν εντοπίστηκαν ειδικά σημεία και συμπτώματα μετά τις υψηλότερες δόσεις. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση και πόνος στα άκρα. Εάν υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας, πρέπει να αναζητηθεί επείγουσα ιατρική φροντίδα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα διατροφικής οδού και μεταβολισμού, ένζυμα, κωδικός ATC: A16AB20.

#### Μηχανισμός δράσης

Η δραστική ουσία του Elfabrio είναι η πεγουνιγαλσιδάση άλφα. Η πεγουνιγαλσιδάση άλφα είναι μια πεγκυλιωμένη ανασυνδυασμένη μορφή ανθρώπινης α-γαλακτοσιδάσης-A. Η αλληλουχία αμινοξέων της ανασυνδυασμένης μορφής είναι παρόμοια με το φυσικά απαντώμενο ανθρώπινο ένζυμο.

Η πεγουνιγαλσιδάση άλφα συμπληρώνει ή αντικαθιστά την α-γαλακτοσιδάση-A, το ένζυμο που καταλύει την υδρόλυση των τελικών α-γαλακτοσυλικών τμημάτων των ολιγοσακχαριτών και των πολυσακχαριτών στο λυσόσωμα, μειώνοντας την ποσότητα συσσώρευσης της σφαιροτριαοσυλκεραμίδης (Gb3) και της σφαιροτριαοσυλσφιγγοσίνης (Lyso-Gb3).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της πεγουνιγαλσιδάσης άλφα αξιολογήθηκαν σε 142 ασθενείς (94 άνδρες και 48 γυναίκες), εκ των οποίων οι 112 έλαβαν πεγουνιγαλσιδάση άλφα 1 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα (EOW).

##### Υπόστρωμα της νόσου

Αναλύσεις βιοψιών νεφρού από πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγουνιγαλσιδάση άλφα σε μια μελέτη φάσης 1/2 έδειξαν μείωση του υποστρώματος σφαιροτριαοσυλκεραμίδης (Gb3) από τα νεφρικά περισωληναρικά τριχοειδή, η οποία μετρήθηκε με το σύστημα BLISS (Σύστημα Βαθμολόγησης Εγκλεισμού Λιπιδίων Barisoni) κατά 68% στον συνολικό πληθυσμό (συμπεριλαμβανομένων γυναικών, κλασικών ανδρών και μη κλασικών ανδρών που εκτέθηκαν σε διαφορετικές δοκιμαζόμενες δόσεις, n=13) μετά από 6 μήνες θεραπείας. Επιπλέον, 11 από τους 13 συμμετέχοντες με διαθέσιμες βιοψίες είχαν σημαντική μείωση (≥50%) στη βαθμολογία BLISS μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η Lyso-Gb3 στο πλάσμα μειώθηκε κατά 49% μετά από 12 μήνες θεραπείας (n=16) και κατά 83% μετά από 60 μήνες θεραπείας (n=10). Σε μια μελέτη φάσης 3, όπου οι ασθενείς άλλαξαν από α-γαλακτιδάση βήτα σε πεγουνιγαλσιδάση άλφα, οι τιμές Lyso-Gb3 στο πλάσμα παρέμειναν σταθερές μετά από 24 μήνες θεραπείας (+3,3 nM μέση τιμή, n=48).

### Νεφρική λειτουργία

Η νεφρική λειτουργία που αξιολογήθηκε μέσω του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR – εξίσωση CKD-EPI) και της ετησιοποιημένης κλίσης μέτρησής του ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για την αποτελεσματικότητα σε δύο μελέτες φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς με νόσο Fabry που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία ERT: BALANCE (κύρια μελέτη), μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, άμεση (head-to-head) σύγκριση με την αγκασιδάση βήτα, μετά την αλλαγή από αγκασιδάση βήτα τον μήνα 12 (πρωτεύουσα ανάλυση) και τον μήνα 24, και μια μελέτη μονού σκέλους ανοικτής επισήμανσης, μετά την αλλαγή από αγκασιδάση άλφα, και οι δύο ακολουθούμενες από μια μακροχρόνια μελέτη επέκτασης.

Δεν μπορεί να εξαχθεί τελικό συμπέρασμα σχετικά με τη μη κατωτερότητα έναντι της αγκασιδάσης βήτα, όπως μετρήθηκε από τον ετησιοποιημένο eGFR, από την κύρια μελέτη δεδομένου ότι τα δεδομένα για τη σύγκριση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου τον μήνα 12 δεν ήταν από μόνα τους επαρκώς διαφωτιστικά λόγω του σχεδιασμού και του μεγέθους της δοκιμής. Ωστόσο, οι διάμεσες κλίσεις eGFR από την έναρξη έως τον μήνα 24 της πεγουνιγασιδάσης και της συγκριτικής αγκασιδάσης βήτα φάνηκαν να είναι παραπλήσιες. Τον μήνα 12, οι μέσες κλίσεις για τον eGFR ήταν  $-2,507 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{έτος}$  για το σκέλος πεγουνιγασιδάσης άλφα και  $-1,748$  για το σκέλος αγκασιδάσης βήτα (διαφορά  $-0,749 [-3,026, 1,507]$ ). Τον μήνα 24, οι διάμεσες κλίσεις για τον eGFR ήταν  $-2,514 [-3,788, -1,240] \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{έτος}$  για το σκέλος πεγουνιγασιδάσης άλφα και  $-2,155 [-3,805, -0,505]$  για το σκέλος αγκασιδάσης βήτα (διαφορά  $-0,359 [-2,444, 1,726]$ ).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Elfabrio σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της νόσου Fabry (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Τα φαρμακοκινητικά (ΦΚ) προφίλ της πεγουνιγασιδάσης άλφα στο πλάσμα χαρακτηρίστηκαν κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης στα 0,2, 1 και 2 mg/kg χορηγούμενα κάθε δύο εβδομάδες σε ενήλικες ασθενείς με νόσο Fabry. Τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα και για τα τρία δοσολογικά επίπεδα κατέδειξαν ότι το ένζυμο ήταν διαθέσιμο καθ' όλη τη διάρκεια των διαστημάτων 2 εβδομάδων με χρόνο ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) πλάσματος που κυμαινόταν από 53-134 ώρες σε όλες τις δοσολογικές ομάδες και την ημέρα επίσκεψης. Η μέση τιμή για την  $AUC_{0-\infty}$  αυξήθηκε με την αυξανόμενη δόση την Ημέρα 1 και καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι μέσες τιμές για την κανονικοποιημένη ως προς τη δόση  $AUC_{0-2wk}$  ήταν παρόμοιες για όλα τα δοσολογικά επίπεδα, υποδεικνύοντας γραμμική δόσοαναλογικότητα. Για τους ασθενείς που έλαβαν 1 και 2 mg/kg Elfabrio, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στον μέσο  $t_{1/2}$  και την  $AUC_{0-\infty}$  με την αυξανόμενη διάρκεια θεραπείας και αντίστοιχες μειώσεις στα  $Cl$  και  $V_z$ , υποδηλώνοντας κορεσμένη κάθαρση.

Η πεγουνιγασιδάση άλφα είναι μια πρωτεΐνη και αναμένεται να αποικοδομηθεί μεταβολικά μέσω υδρόλυσης πεπτιδίων. Συνεπώς, η μειωμένη ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του Elfabrio με κλινικά σημαντικό τρόπο. Το μοριακό βάρος της πεγουνιγασιδάσης άλφα είναι ~116 KDa, το οποίο είναι διπλάσιο της τιμής αποκοπής (cut-off) για τη σπειραματική διήθηση, αποκλείοντας έτσι τη διήθηση ή/και την πρωτεολυτική αποικοδόμηση στους νεφρούς.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν υπάρχουν μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του καρκινογόνου ή μεταλλαξιογόνου δυναμικού του Elfabrio.

Στη μελέτη χρόνιας τοξικότητας 6 μηνών σε ποντικούς, η αυξημένη επίπτωση ή/και η μέση βαρύτητα της πολυεστιακής νεφροπάθειας και της διάμεσης λεμφοκυτταρικής διήθησης στους νεφρούς, της ηπατοκυτταρικής κενотоπίωσης και της νέκρωσης των ηπατοκυττάρων στο ήπαρ, περιορίστηκαν σε αρσενικά και θηλυκά ζώα στα οποία χορηγήθηκε η υψηλή δόση των 40 mg/kg/ένεση (3,2 φορές την ανθρώπινη έκθεση, όσον αφορά την AUC, μετά από δόση 1 mg/kg)· στους πιθήκους, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα υπερτροφίας των κυττάρων Kupffer στο ήπαρ (7,6 φορές πάνω από την AUC που επιτυγχάνεται στους ανθρώπους μετά από δόση 1 mg/kg), όλα τα ευρήματα επιλύθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάκαμψης.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν χαμηλή συστηματική έκθεση στο έμβρυο (μεταξύ 0,005 και 0,025% της συστηματικής έκθεσης των μητέρων) και στα θηλάζοντα νεογνά (μέγιστο 0,014% σε σύγκριση με τη συστηματική έκθεση της μητέρας) μετά από επαναλαμβανόμενη θεραπεία των μητέρων με πεγουνιγαλσιδάση άλφα. Οι μελέτες γονιμότητας και τοξικότητας στην ανάπτυξη του εμβρύου δεν έδωσαν ενδείξεις μειωμένης γονιμότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Ωστόσο, δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής τοξικότητας στην ανάπτυξη με την πεγουνιγαλσιδάση άλφα και οι κίνδυνοι για το έμβρυο και τα νεογνά κατά την όψιμη εγκυμοσύνη και τη γαλουχία είναι άγνωστοι.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Τριβασικό διυδρικό κιτρικό νάτριο  
Κιτρικό οξύ  
Νάτριο χλωριούχο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

#### Αραιωμένο διάλυμα για έγχυση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 72 ώρες τόσο στους 2 °C-8 °C όσο και σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στο ψυγείο (2 °C-8 °C) ή τις 8 ώρες εάν φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδιο των 10 ml (διαυγές γυαλί 15R) κλεισμένο με επικαλυμμένο ελαστικό πώμα εισχώρησης και σφραγισμένο με αποσπώμενο πώμα αλουμινίου.

Συσκευασίες του 1, 5 ή 10 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Elfabrio προορίζεται για ενδοφλέβια έγχυση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική. Τα φιαλίδια προορίζονται για μία χρήση μόνο.

Εάν υπάρχει υποψία μόλυνσης, το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Η ανακίνηση ή η ανάδευση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αποφεύγεται.

Δεν χρειάζεται να χρησιμοποιούνται βελόνες με φίλτρο κατά την προετοιμασία της έγχυσης. Ο αριθμός των φιαλιδίων προς αραιώση πρέπει να προσδιοριστεί με βάση το βάρος του κάθε ασθενούς και τα απαιτούμενα φιαλίδια πρέπει να αφαιρεθούν από το ψυγείο ώστε να αφεθούν να φτάσουν σε θερμοκρασία δωματίου (σε περίπου 30 λεπτά).

### Αραιώση

- 1) Προσδιορίστε τον συνολικό αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται για την έγχυση.

Ο αριθμός των απαιτούμενων φιαλιδίων βασίζεται στη συνολική δόση που απαιτείται για κάθε μεμονωμένο ασθενή και απαιτεί υπολογισμό για δοσολόγηση με βάση το βάρος.

Ένα παράδειγμα υπολογισμού της συνολικής δόσης σε έναν ασθενή 80 kg στον οποίο συνταγογραφήθηκε 1 mg/kg έχει ως εξής:

- Βάρος ασθενούς (σε kg) ÷ 2 = Όγκος δόσης (σε ml)
- Παράδειγμα: Ασθενής 80 kg ÷ 2 = 40 ml (όγκος προς αναρρόφηση).
- Δεδομένου ότι μπορούν να αναρροφηθούν 10 ml από κάθε φιαλίδιο, απαιτούνται 4 φιαλίδια σε αυτό το παράδειγμα.

- 2) Αφήστε τον απαιτούμενο αριθμό φιαλιδίων να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την αραιώση (περίπου 30 λεπτά).

Επιθεωρήστε οπτικά τα φιαλίδια. Μην χρησιμοποιείτε εάν το πάμα λείπει ή είναι σπασμένο. Μην χρησιμοποιείτε εάν υπάρχει σωματιδιακή ύλη ή εάν είναι αποχρωματισμένο. Αποφύγετε την ανακίνηση ή την ανάδευση των φιαλιδίων.

- 3) Αφαιρέστε και απορρίψτε από τον σάκο έγχυσης τον ίδιο όγκο διαλύματος για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με εκείνον που υπολογίστηκε στο βήμα 1.
- 4) Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο διαλύματος Elfabrio από τα φιαλίδια και αραιώστε με διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) έως έναν συνολικό όγκο με βάση το βάρος του ασθενούς που καθορίζεται στον Πίνακα 4 παρακάτω.

### Πίνακας 4: Ελάχιστος συνολικός όγκος έγχυσης για ασθενείς ανά σωματικό βάρος

Βάρος ασθενούς	Ελάχιστος συνολικός όγκος έγχυσης
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Ενέστε το διάλυμα Elfabrio απευθείας μέσα στον σάκο έγχυσης.

ΜΗΝ ενίετε στο διάκενο αέρα εντός του σάκου έγχυσης.

Αναστρέψτε απαλά τον σάκο έγχυσης για να αναμειχθεί το διάλυμα, αποφεύγοντας την έντονη ανακίνηση και ανάδευση.

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται με τη χρήση ενός εν σειρά, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης 0,2 μm φίλτρου.

## Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Elfabrio σε κάθε κράτος μέλος σε κατ' οίκον περιβάλλον, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρχή.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Elfabrio, όλοι οι επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το Elfabrio λαμβάνουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο που περιλαμβάνει:

- Ένα φυλλάδιο για τον ΕΥ που παρέχει σχετικές πληροφορίες στον ΕΥ ώστε να εκπαιδεύσει τον ασθενή ή/και τον φροντιστή για κατ' οίκον χορήγηση του προϊόντος, το οποίο περιγράφει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
  - ✓ λίστα ελέγχου με κριτήρια καταλληλότητας για κατ' οίκον έγχυση
  - ✓ την ανάγκη συνταγογράφησης φαρμάκων για την αντιμετώπιση των IRR και ότι ο ασθενής/φροντιστής θα πρέπει να είναι σε θέση να τα χρησιμοποιήσει
  - ✓ την ανάγκη για προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, εάν είναι απαραίτητο (με αντιισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή) σε εκείνους τους ασθενείς στους οποίους απαιτήθηκε συμπτωματική θεραπεία.
  - ✓ την εκπαίδευση του ατόμου που θα πραγματοποιεί την έγχυση της πεγουνιγαλσιδάσης άλφα για την αναγνώριση των IRR
  - ✓ την εκπαίδευση του ατόμου που θα πραγματοποιεί την έγχυση της πεγουνιγαλσιδάσης άλφα σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση του προϊόντος και τη χρήση του ημερολογίου
  - ✓ την αναγκαιότητα του ημερολογίου και τη λειτουργία του στην επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό
  - ✓ περιγραφή της σημασίας της παρουσίας ενός φροντιστή σε περίπτωση που χρειαστεί επείγουσα ιατρική φροντίδα
- Έναν οδηγό για τον ασθενή/φροντιστή/ΕΥ για την κατ' οίκον χορήγηση, ο οποίος περιγράφει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
  - ✓ Βήμα προς βήμα οδηγίες για την τεχνική προετοιμασίας και χορήγησης, συμπεριλαμβανομένης της κατάλληλης ασηπτικής τεχνικής
  - ✓ τη δοσολόγηση και τον ρυθμό έγχυσης τα οποία θα καθοριστούν από τον θεράποντα ιατρό
  - ✓ τα σημεία και συμπτώματα των IRR και τον τρόπο αντιμετώπισης ή διαχείρισής τους
  - ✓ τη σημασία της παρουσίας ενός φροντιστή για την παρακολούθηση του ασθενούς σε περίπτωση που χρειαστεί επείγουσα ιατρική φροντίδα
  - ✓ φάρμακα που έχουν συνταγογραφηθεί από τον θεράποντα ιατρό για IRR ή προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή πρέπει να είναι διαθέσιμα στο σπίτι και πρέπει να χρησιμοποιούνται ανάλογα
  - ✓ το ημερολόγιο πρέπει να χρησιμοποιείται για την καταγραφή της έγχυσης και τυχόν IRR, και να προσκομίζεται στις επισκέψεις στον θεράποντα ιατρό



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Elfabrio 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
πεγουνιγαλσιδάση άλφα

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο περιέχει 20 mg πεγουνιγαλσιδάσης άλφα σε 10 ml (2 mg/ml)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Τριβασικό διυδρικό κιτρικό νάτριο  
Κιτρικό οξύ  
Νάτριο χλωριούχο  
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

20 mg/10 ml  
1 φιαλίδιο  
5 φιαλίδια  
10 φιαλίδια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Elfabrio 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
πεγουνιγαλσιδάση άλφα  
IV μετά από αραίωση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση  
Ενδοφλέβια χρήση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Elfabrio 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πεγουνιγαλσιδάση άλφα

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Elfabrio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Elfabrio
3. Πώς χορηγείται το Elfabrio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Elfabrio
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Elfabrio και ποια είναι η χρήση του

Το Elfabrio περιέχει τη δραστική ουσία πεγουνιγαλσιδάση άλφα, και χρησιμοποιείται ως θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς με επιβεβαιωμένη νόσο Fabry. Η νόσος Fabry είναι μια σπάνια γενετική ασθένεια που μπορεί να επηρεάσει πολλά μέρη του σώματος. Στους ασθενείς με νόσο Fabry, μια λιπαρή ουσία δεν απομακρύνεται από τα κύτταρα του σώματός τους και συσσωρεύεται στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει οργανική ανεπάρκεια. Αυτό το λίπος συσσωρεύεται στα κύτταρα αυτών των ασθενών επειδή δεν έχουν αρκετό από ένα ένζυμο που ονομάζεται α-γαλακτοσιδάση-A, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη διάσπασή του. Το Elfabrio χρησιμοποιείται μακροχρόνια για τη συμπλήρωση ή την αντικατάσταση αυτού του ενζύμου σε ενήλικες ασθενείς με επιβεβαιωμένη νόσο Fabry.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Elfabrio

##### Μην χρησιμοποιήσετε το Elfabrio

- σε περίπτωση βαριάς αλλεργίας στην πεγουνιγαλσιδάση άλφα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιηθεί το Elfabrio.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία με το Elfabrio, μπορεί να παρουσιάσετε μια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη έγχυση (στάγδην) που χρησιμοποιείται για τη χορήγηση του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4). Αυτή είναι γνωστή ως **αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση** και μπορεί μερικές φορές να είναι βαριά.

- Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση συμπεριλαμβάνουν ζάλη, κεφαλαλγία, ναυτία, χαμηλή αρτηριακή πίεση, κόπωση και πυρετό. Εάν παρουσιάσετε μια αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση, **πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως**.
- Εάν έχετε μια αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση, μπορεί να σας χορηγηθούν πρόσθετα φάρμακα για την αντιμετώπιση ή την καλύτερη πρόληψη μελλοντικών αντιδράσεων. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να περιλαμβάνουν φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αλλεργιών (αντιισταμινικά), φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πυρετού (αντιπυρετικά) και φάρμακα για τον έλεγχο της φλεγμονής (κορτικοστεροειδή).
- Εάν η αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση είναι βαριά, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει την έγχυση αμέσως και να αρχίσει να σας χορηγεί την κατάλληλη ιατρική αγωγή ή να επιβραδύνει τον ρυθμό της θεραπείας.
- Εάν οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση είναι βαριές ή/και συμβεί απώλεια δράσης αυτού του φαρμάκου, ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει για αντισώματα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκβαση της θεραπείας σας.
- Συνήθως, εξακολουθεί να είναι δυνατόν να σας χορηγηθεί το Elfabrio ακόμα και αν παρουσιάσετε κάποια αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, το ανοσοποιητικό σας σύστημα δεν μπορεί να αναγνωρίσει το Elfabrio, οδηγώντας σε ανοσολογική νεφρική νόσο (μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα). Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, εμφανίστηκε μόνο ένα περιστατικό και τα μόνα συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν μια προσωρινή μείωση των νεφρικών λειτουργιών με περίσσεια πρωτεϊνών στα ούρα. Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

## Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Elfabrio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0-17 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

## Άλλα φάρμακα και Elfabrio

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

## Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Elfabrio εάν είστε έγκυος, καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με το Elfabrio στις έγκυες γυναίκες. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι γνωστό εάν το Elfabrio απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να το πράξετε. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει τότε να αποφασίσετε εάν θα σταματήσετε τον θηλασμό ή εάν θα σταματήσετε να παίρνετε το Elfabrio, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το βρέφος σας και το όφελος του Elfabrio για εσάς.

## Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Elfabrio μπορεί να προκαλέσει ζάλη ή ίλιγγο. Εάν αισθάνεστε ζάλη ή ίλιγγο την ημέρα της θεραπείας με το Elfabrio, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα μέχρι να αισθανθείτε καλύτερα.

## Το Elfabrio περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 48 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 2% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.



### 3. Πώς χορηγείται το Elfabrio

Αυτό το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου Fabry ή άλλων παρόμοιων ασθενειών και πρέπει να χορηγείται μόνο από επαγγελματία υγείας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 mg/kg σωματικού βάρους που χορηγείται μία φορά κάθε δύο εβδομάδες.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει ότι μπορείτε να λάβετε θεραπεία κατ' οίκον, εφόσον πληροίτε ορισμένα κριτήρια. Παρακαλείστε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας εάν επιθυμείτε να λάβετε θεραπεία κατ' οίκον.

Βλ. πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την ολοκλήρωσή της («αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση», βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Ενώσω υποβάλλεστε σε θεραπεία με το Elfabrio, μπορεί να παρουσιάσετε ορισμένες από τις ακόλουθες αντιδράσεις:

#### Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- υπερευαισθησία και σοβαρή αλλεργική αντίδραση (συμπτώματα που περιλαμβάνουν υπερβολική και παρατεταμένη σύσπαση των μυών των αεραγωγών που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή [βρογχόσπασμος], διόγκωση του προσώπου, του στόματος και του λαιμού, συριγμό, χαμηλή αρτηριακή πίεση, κνίδωση, δυσκολία στην κατάποση, εξάνθημα, δύσπνοια, έξαψη, θωρακική δυσφορία, κνησμό, φτάρνισμα και ρινική συμφόρηση)

Εάν εμφανιστούν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες, αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια και διακόψτε την έγχυση. Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει ιατρική θεραπεία εάν απαιτείται.

#### Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση
- αδυναμία
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- εξάνθημα
- κοιλιακός πόνος
- ζάλη
- πόνος
- θωρακικός πόνος
- κεφαλαλγία
- πόνος στους μύες και τις αρθρώσεις
- αισθήματα όπως μούδιασμα, μυρμηκίαση ή τσίμπημα (παραίσθησία)
- φαγούρα (κνησμός)
- διάρροια
- έμετος

- ρίγη
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα)
- αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος), διέγερση, ευερεθιστότητα ή σύγχυση
- αλλοίωση του φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού
- ταραχή

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- τρέμουλο (τρόμος)
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- βρογχόσπασμος (σύσπασση των βρογχικών μυών που προκαλεί απόφραξη των αναπνευστικών αεραγωγών) και δυσκολία στην αναπνοή
- ερεθισμός του λαιμού
- αυξημένη σωματική θερμοκρασία
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- σύνδρομο ανήσυχων ποδιών
- νευρική βλάβη στα χέρια και τα πόδια που προκαλεί πόνο ή μούδιασμα, αίσθημα καύσου και μυρμηκίαση (περιφερική νευροπάθεια)
- νευρικός πόνος (νευραλγία)
- αίσθημα καύσου
- έξαψη
- πάθηση κατά την οποία το οξύ του στομάχου ανεβαίνει προς τα πάνω στον οισοφάγο (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση)
- φλεγμονή του βλεννογόνου του στομάχου (δυσπεψία)
- προβληματική πέψη
- αέρια (μετεωρισμός)
- μειωμένη εφίδρωση (υποϋδρωσία)
- ανοσολογική νεφρική νόσος που προκαλεί περίσσεια πρωτεϊνών στα ούρα και νεφρική δυσλειτουργία (μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα)
- χρόνια νεφρική νόσος
- περίσσεια πρωτεϊνών στα ούρα (πρωτεϊνουρία)
- βλάβη των ιστών επειδή το φάρμακο που κανονικά εγχύεται σε μια φλέβα διαφεύγει ή εγχύεται κατά λάθος στον γύρω ιστό (εξαγγείωση της θέσης έγχυσης)
- διόγκωση του κατώτερου μέρους των ποδιών ή των χεριών (οίδημα)
- διόγκωση των χεριών ή των ποδιών
- ασθένεια παρόμοια με γρίπη
- ρινική συμφόρηση και φτάρνισμα
- πόνος της θέσης έγχυσης
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα και ουρικό οξύ στο αίμα, αυξημένη αναλογία πρωτεΐνης/κρεατινίνης στα ούρα, λευκά αιμοσφαίρια στα ούρα, όπως εξετάζονται στο εργαστήριο
- αύξηση βάρους
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- αργός καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία)
- πάχυνση του τοιχώματος εντός της κοιλίας της καρδιάς

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Elfabrio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C).

Μετά την αραιώση, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να φυλάσσεται για διάστημα όχι μεγαλύτερο των 24 ωρών στο ψυγείο (2 °C-8 °C) ή για διάστημα όχι μεγαλύτερο των 8 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω των 25 °C).

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή δυσχρωμία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Elfabrio

- Η δραστική ουσία είναι η πεγουνιγαλσιδάση άλφα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg πεγουνιγαλσιδάσης άλφα σε 10 ml (2 mg/ml)
- Τα άλλα συστατικά είναι: τριβασικό διυδρικό κιτρικό νάτριο, κιτρικό οξύ και νάτριο χλωριούχο (βλ. παράγραφο 2 «Το Elfabrio περιέχει νάτριο»).

### Εμφάνιση του Elfabrio και περιεχόμενα της συσκευασίας

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα σε φιαλίδιο από διαυγές γυαλί με ελαστικό πώμα εισχώρησης και σφραγισμένο με αποσπώμενο πώμα αλουμινίου.

Συσκευασίες: 1, 5 ή 10 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### 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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

### Αραίωση (με τη χρήση ασηπτικής τεχνικής)

1) Προσδιορίστε τον συνολικό αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται για την έγχυση.

Ο αριθμός των απαιτούμενων φιαλιδίων βασίζεται στη συνολική δόση που απαιτείται για κάθε μεμονωμένο ασθενή και απαιτεί υπολογισμό για δοσολόγηση με βάση το βάρος.

Ένα παράδειγμα υπολογισμού της συνολικής δόσης σε έναν ασθενή 80 kg στον οποίο συνταγογραφήθηκε 1 mg/kg έχει ως εξής:

- Βάρος ασθενούς (σε kg) ÷ 2 = Όγκος δόσης (σε ml)
- Παράδειγμα: Ασθενής 80 kg ÷ 2 = 40 ml (όγκος προς αναρρόφηση).
- Δεδομένου ότι μπορούν να αναρροφηθούν 10 ml από κάθε φιαλίδιο, απαιτούνται 4 φιαλίδια σε αυτό το παράδειγμα.

2) Αφήστε τον απαιτούμενο αριθμό φιαλιδίων να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την αραίωση (περίπου 30 λεπτά).

Επιθεωρήστε οπτικά τα φιαλίδια. Μην χρησιμοποιείτε εάν το πόμα λείπει ή είναι σπασμένο. Μην χρησιμοποιείτε εάν υπάρχει σωματιδιακή ύλη ή εάν είναι αποχρωματισμένο. Αποφύγετε την ανακίνηση ή την ανάδευση των φιαλιδίων.

3) Αφαιρέστε και απορρίψτε από τον σάκο έγχυσης τον ίδιο όγκο διαλύματος για έγχυση γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με εκείνον που υπολογίστηκε στο βήμα 1.

4) Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο διαλύματος Elfabrio από τα φιαλίδια και αραιώστε με διάλυμα για έγχυση γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) έως έναν συνολικό όγκο με βάση το βάρος του ασθενούς που καθορίζεται στον πίνακα παρακάτω.

### **Ελάχιστος συνολικός όγκος έγχυσης για ασθενείς ανά σωματικό βάρος**

Βάρος ασθενούς	Ελάχιστος συνολικός όγκος έγχυσης
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Ενέστε το διάλυμα Elfabrio απευθείας μέσα στον σάκο έγχυσης.

ΜΗΝ ενίετε στο διάκενο αέρα εντός του σάκου έγχυσης.

Αναστρέψτε απαλά τον σάκο έγχυσης για να αναμειχθεί το διάλυμα, αποφεύγοντας την έντονη ανακίνηση και ανάδευση.

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται με τη χρήση ενός εν σειρά, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης 0,2 μm φίλτρου.