

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Elfabrio 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 20 mg de pegunigalsidase alfa dans un volume de 10 mL, soit une concentration de 2 mg/mL.

Le dosage indiqué correspond à la quantité de pegunigalsidase alfa en tenant compte de la pégylation.

La pegunigalsidase alfa est produite dans des cellules de tabac (cellules BY2 de *Nicotiana tabacum*) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

La substance active, la pegunigalsidase alfa, est un conjugué covalent de prh-alpha-GAL-A et de polyéthylène glycol (PEG).

L'activité de ce médicament ne devra pas être comparée à celle d'une autre protéine, pégylée ou non, de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 48 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Elfabrio est indiqué pour le traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients adultes présentant une maladie de Fabry (déficit en alpha-galactosidase) dont le diagnostic a été confirmé.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Elfabrio doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie de Fabry.

L'équipement d'assistance médicale approprié doit être disponible lors de l'administration d'Elfabrio chez des patients qui n'ont jamais reçu ce traitement auparavant ou qui ont précédemment développé des réactions d'hypersensibilité sévères à Elfabrio.

Une prémédication à base d'antihistaminiques et/ou de corticoïdes peut être conseillée chez les patients qui ont précédemment développé des réactions d'hypersensibilité à Elfabrio ou à un autre traitement enzymatique substitutif (TES) (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose de pegunigalsidase alfa recommandée est de 1 mg/kg de masse corporelle une fois toutes les 2 semaines.

Pour les instructions concernant la reconstitution, voir rubrique 6.6.

Patients traités précédemment par l'agalsidase alfa ou bêta

Pendant les 3 premiers mois (6 perfusions) du traitement par Elfabrio, la prémédication devra être conservée et pourra ensuite être progressivement arrêtée si le traitement est suffisamment bien toléré par le patient.

Populations particulières

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

La sécurité et l'efficacité d'Elfabrio n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de plus de 65 ans et aucune recommandation ne peut être donnée concernant l'utilisation d'une posologie différente chez ces patients. Les patients âgés peuvent être traités à la même dose que les autres patients adultes (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Elfabrio chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration en perfusion par voie intraveineuse uniquement.

Elfabrio ne doit pas être injecté dans la même ligne de perfusion intraveineuse que d'autres produits.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Une fois préparée, la solution diluée doit être administrée en perfusion intraveineuse en passant par un filtre en ligne de 0,2 µm à faible liaison protéique.

Le patient doit être gardé en observation afin de surveiller la survenue de réactions liées à la perfusion (RLP) pendant deux heures après la perfusion ; voir rubrique 4.4.

Pour plus de précisions concernant la manipulation d'Elfabrio avant administration, voir la rubrique 6.6.

Administration à domicile

La perfusion d'Elfabrio à domicile peut être envisagée si le patient tolère bien les perfusions et n'a présenté aucune RLP modérée ou sévère depuis quelques mois.

La décision de passer à une perfusion à domicile devra être prise après évaluation et sur recommandation du médecin prescripteur. Le patient doit être stable d'un point de vue médical. L'infrastructure, les ressources et les procédures nécessaires à la perfusion à domicile, y compris la formation, doivent être définies et tenues à disposition du professionnel de santé chargé de la perfusion à domicile.

Le professionnel de santé doit rester disponible en permanence pendant la perfusion à domicile et pendant une durée définie après la perfusion.

Le patient et/ou son aidant devront recevoir une formation appropriée de la part du médecin prescripteur et/ou de l'infirmier/ère avant de débiter la perfusion à domicile. La dose et le débit de perfusion utilisés à domicile doivent rester les mêmes que ceux utilisés à l'hôpital ; ils ne devront être modifiés que sous la surveillance du médecin prescripteur.

Débit de perfusion et durée de la perfusion

Tableau 1 : Dose et durée de perfusion recommandées pour l'administration intraveineuse d'Elfabrio

<i>Perfusion initiale de 1 mg/kg de masse corporelle toutes les 2 semaines</i>			
Poids (kg)	Volume total (mL)	Durée de perfusion	Débit de perfusion*
jusqu'à 70	150 mL	au moins 3 heures	0,83 mL/min (50 mL/h)
70 à 100	250 mL	au moins 3 heures	1,39 mL/min (83,33 mL/h)
> 100	500 mL	au moins 3 heures	2,78 mL/min (166,67 mL/h)
<i>Perfusion d'entretien</i>			
La durée de perfusion cible peut être atteinte, sous réserve que le traitement soit bien toléré par le patient. L'augmentation du débit de perfusion devra être effectuée progressivement à partir du débit indiqué pour la première perfusion.			
<i>1 mg/kg de masse corporelle toutes les 2 semaines</i>			
Poids (kg)	Volume total (mL)	Durée de perfusion	Débit de perfusion*
jusqu'à 70	150 mL	au moins 1,5 heure	1,68 mL/min (100 mL/h)
70 à 100	250 mL	au moins 1,5 heure	2,78 mL/min (166,67 mL/h)
> 100	500 mL	au moins 1,5 heure	5,56 mL/min (333,33 mL/h)

* Le débit de perfusion peut être ajusté en cas de réaction à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Si les patients présentent des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions d'hypersensibilité ou des réactions anaphylactiques, au cours de la perfusion, la perfusion doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être instauré (voir rubrique 4.4).

Dès lors que le patient présente des effets indésirables durant la perfusion à domicile, la perfusion doit être immédiatement interrompue et un professionnel de santé doit être consulté. Il pourra alors être nécessaire de réaliser les perfusions suivantes dans un établissement de santé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion (RLP), définies comme tout événement indésirable lié au médicament survenant après le début de la perfusion et jusqu'à 2 heures après la fin de la perfusion, ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Les symptômes de RLP observés le plus fréquemment ont été l'hypersensibilité, les démangeaisons, les nausées, les sensations vertigineuses, les frissons et les douleurs musculaires.

La prise en charge des RLP dépendra de la sévérité de la réaction et pourra inclure un ralentissement du débit de perfusion et un traitement par des médicaments de type antihistaminiques, antipyrétiques et/ou corticoïdes, en cas de réactions légères à modérées. Une prémédication à base d'antihistaminiques et/ou de corticoïdes peut prévenir les réactions ultérieures dans les cas où un traitement symptomatique a été nécessaire, bien que des RLP se soient tout de même produites chez certains patients ayant reçu une prémédication (voir rubrique 4.2).

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients au cours des études cliniques (voir rubrique 4.8). Comme avec tout produit protéique administré par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergique peuvent survenir et elles peuvent inclure un œdème localisé (comprenant un gonflement du visage, de la bouche et de la gorge), un bronchospasme, une hypotension, une urticaire généralisée, une dysphagie, un rash, une dyspnée, des bouffées congestives, une gêne thoracique, un prurit et une congestion nasale. En cas de réaction sévère de type allergique ou anaphylactique, l'arrêt immédiat du traitement par Elfabrio est recommandé et les normes médicales en vigueur pour le traitement d'urgence doivent être appliquées.

Chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères au cours de la perfusion d'Elfabrio, la réexposition au produit devra se faire avec prudence et l'équipement d'assistance médicale approprié devra être tenu à disposition immédiate. Par ailleurs, pour les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité sévères lors d'une perfusion de TES, y compris Elfabrio, un équipement d'assistance médicale approprié devra être tenu à disposition immédiate.

Immunogénicité

Au cours des études cliniques, le développement d'anticorps anti-médicament (AAM) induits par le traitement a été observé (voir rubrique 4.8).

La présence d'AAM dirigés contre Elfabrio pourrait être associée à un risque accru de réactions liées à la perfusion et des RLP sévères sont plus susceptibles de survenir chez les patients positifs aux AAM. Les patients développant des réactions liées à la perfusion ou des réactions immunitaires lors du traitement par Elfabrio doivent être surveillés.

Par ailleurs, les patients qui sont positifs aux AAM dirigés contre d'autres traitements enzymatiques substitutifs, qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité à Elfabrio et les patients qui passent sous traitement par Elfabrio après avoir reçu un autre traitement doivent également être surveillés.

Glomérulonéphrite membranoproliférative

Des dépôts de complexes immuns, manifestation d'une réponse immunologique au produit, peuvent potentiellement apparaître durant l'utilisation de TES. Un seul cas de glomérulonéphrite membranoproliférative, due à des dépôts immuns dans le rein, a été rapporté au cours du développement clinique d'Elfabrio (voir rubrique 4.8). Cet événement a conduit à un déclin temporaire de la fonction rénale, qui s'est ensuite améliorée à l'arrêt du médicament.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 48 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction ni aucune étude du métabolisme *in vitro* n'a été réalisée. Au vu de son métabolisme, il est peu probable que la pegunigalsidase alfa soit impliquée dans des interactions médicamenteuses médiées par le cytochrome P450.

Elfabrio est une protéine et devrait vraisemblablement faire l'objet d'une dégradation métabolique par le biais de l'hydrolyse peptidique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la pegunigalsidase alfa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Elfabrio pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si la pegunigalsidase alfa/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'Elfabrio dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Elfabrio en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude n'a évalué l'effet potentiel de la pegunigalsidase alfa sur la fertilité chez l'être humain. Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucune altération de la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des sensations vertigineuses ou des vertiges ont été observés chez certains patients après l'administration d'Elfabrio. Le cas échéant, le patient devra s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les réactions liées à la perfusion, rapportées chez 6,3 % des patients, suivies de l'hypersensibilité et de l'asthénie, rapportées chacune chez 5,6 % des patients.

Au cours des études cliniques, 5 patients (3,5 %) ont présenté une réaction grave qui a été considérée comme liée à Elfabrio. Pour quatre de ces réactions, il a été confirmé qu'il s'agissait d'une hypersensibilité médiée par les IgE (bronchospasme, hypersensibilité) qui est survenue lors de la première perfusion d'Elfabrio et a disparu le lendemain de sa survenue.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les données décrites ci-dessous correspondent aux données provenant des 141 patients atteints de la maladie de Fabry qui ont reçu Elfabrio au cours de 8 études cliniques, à la posologie de 1 mg/kg toutes les 2 semaines ou 2 mg/kg toutes les 4 semaines, avec un minimum d'une perfusion et sur une durée allant jusqu'à 6 ans.

La liste des effets indésirables est présentée dans le tableau 2. Les informations sont catégorisées par classe de système d'organes. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés au cours du traitement par Elfabrio

Classe de système d'organes	Fréquence	
	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	hypersensibilité* hypersensibilité de type I*	
Affections psychiatriques	agitation*	insomnie
Affections du système nerveux	paresthésie* sensation vertigineuse* céphalée*	syndrome des jambes sans repos neuropathie périphérique névralgie sensation de brûlure tremblement*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	vertige	
Affections vasculaires		bouffée congestive hypotension* hypertension* lymphœdème
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		bronchospasme* dyspnée* irritation de la gorge* congestion nasale* éternuement*
Affections gastro-intestinales	nausée* douleur abdominale* diarrhée vomissement*	reflux gastro-oesophagien gastrite dyspepsie flatulence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash* érythème* prurit*	hypohidrose
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	arthralgie douleur musculosquelettique*	
Affections du rein et des voies urinaires		glomérulonéphrite membranoproliférative maladie rénale chronique protéinurie
Affections des organes de reproduction et du sein		douleur du mamelon
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie* frissons* douleur thoracique* douleur*	extravasation au site de perfusion Oedème syndrome grippal douleur au site de perfusion
Investigations		température augmentée* enzyme hépatique augmentée rapport protéine/créatinine urinaire augmenté leucocytes urinaires positifs acide urique sanguin augmenté poids augmenté
Lésions, intoxications et complications d'interventions	réaction liée à la perfusion*	

Classe de système d'organes	Fréquence	
	Fréquent	Peu fréquent
Affections cardiaques	extrasystoles supraventriculaires	bradycardie* hypertrophie ventriculaire gauche
<p>Les termes préférentiels suivants ont été regroupés dans le tableau 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypersensibilité inclut : hypersensibilité médicamenteuse • agitation inclut : nervosité • douleur abdominale inclut : gêne abdominale • rash inclut : rash maculopapuleux et rash prurigineux • raideur musculosquelettique enregistrée sous la désignation « douleur musculosquelettique » inclut : myalgie • asthénie inclut : malaise et fatigue • douleur thoracique inclut : gêne thoracique et douleur thoracique non cardiaque • douleur inclut : extrémités douloureuses • oedème périphérique enregistré sous la désignation « oedème » 		

* Termes préférentiels considérés comme des RLP, telles que décrites dans la rubrique ci-dessous.

Description de certains effets indésirables particuliers

Réactions liées à la perfusion (effets indésirables survenus dans les 2 heures suivant la perfusion)

Des RLP ont été rapportées chez 32 patients au total (22 %) : 26 patients (23 %) traités par 1 mg/kg toutes les 2 semaines et 6 patients (20 %) traités par 2 mg/kg toutes les 4 semaines. Les symptômes rapportés le plus fréquemment en association aux RLP à la posologie de 1 mg/kg ont été : hypersensibilité, frissons, sensation vertigineuse, rash et démangeaisons. À la dose de 2 mg/kg, le symptôme rapporté le plus fréquemment était la douleur. Les RLP étaient majoritairement d'intensité légère ou modérée et ont disparu lors de la poursuite du traitement ; cependant, 5 patients (tous de sexe masculin, traités à la dose de 1 mg/kg) ont connu 5 RLP sévères. Ces RLP étaient par ailleurs graves. Quatre de ces événements étaient des réactions d'hypersensibilité de type I confirmées et 3 d'entre elles ont conduit à l'arrêt de la participation à l'étude. Un autre patient a été retiré de l'étude ultérieurement, après la survenue d'une autre RLP d'intensité modérée. Toutefois, les 5 patients se sont tous rétablis dès le lendemain de la survenue de la réaction, après avoir reçu un traitement approprié. Les RLP se sont produites dans la plupart des cas au cours de la première année de traitement par Elfabrio et aucune RLP grave n'a été observée pendant et après la deuxième année.

Immunogénicité

Au cours des études cliniques, le développement d'anticorps anti-médicament (AAM) induits par le traitement a été observé chez 17 des 111 patients (16 %) traités par Elfabrio à 1 mg/kg toutes les 2 semaines et chez 0 des 30 patients traités par Elfabrio à 2 mg/kg toutes les 4 semaines.

Glomérulonéphrite membranoproliférative

Au cours du développement clinique d'Elfabrio, un cas sévère de glomérulonéphrite membranoproliférative a été rapporté chez un patient sur les 136, après plus de 2 années de traitement. Le patient était positif aux AAM au début des perfusions. L'événement a conduit à une réduction transitoire du DFGe et une augmentation de la protéinurie, sans autre signe ou symptôme. Une biopsie a révélé que cet événement avait été médié par des complexes immuns. Après arrêt du traitement, les valeurs du DFGe se sont stabilisées et la glomérulonéphrite a été décrite comme étant en voie de résolution.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage d'Elfabrio n'a été rapporté au cours des études cliniques. La dose maximale d'Elfabrio étudiée était de 2 mg/kg de masse corporelle toutes les 2 semaines et aucun signe ou symptôme spécifique n'a été identifié après administration des doses les plus élevées. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une réaction liée à la perfusion et une douleur dans les extrémités. En cas de suspicion de surdosage, une assistance médicale d'urgence doit être sollicitée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, enzymes, Code ATC : A16AB20.

Mécanisme d'action

La substance active d'Elfabrio est la pegunigalsidase alfa. La pegunigalsidase alfa est une forme recombinante pégylée de l' α -galactosidase-A humaine. La séquence d'acides aminés de la forme recombinante est similaire à celle de l'enzyme humaine naturellement présente.

La pegunigalsidase alfa complémente ou remplace l' α -galactosidase-A, l'enzyme qui catalyse l'hydrolyse des groupes α -galactosyl terminaux des oligosaccharides et des polysaccharides dans le lysosome, limitant ainsi l'accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3) et de globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3).

Efficacité et sécurité cliniques

Efficacité

L'efficacité et la sécurité de la pegunigalsidase alfa ont été évaluées chez 142 patients (94 de sexe masculin et 48 de sexe féminin), parmi lesquels 112 ont reçu la pegunigalsidase alfa à raison de 1 mg/kg une semaine sur deux.

Substrat lié à la maladie

Les analyses des biopsies rénales, chez les patients non traités précédemment ayant reçu la pegunigalsidase alfa dans une étude de phase I/II, ont montré une réduction de 68 % du substrat globotriaosylcéramide (Gb3) dans les capillaires péri-tubulaires rénaux, tel que mesuré par le score BLISS (Barisoni Lipid Inclusion Scoring System) au sein de la population globale (comprenant des femmes, des hommes avec phénotype classique et des hommes avec phénotype non classique exposés aux différentes doses testées ; n = 13) après 6 mois de traitement. Par ailleurs, 11 des 13 patients pour lesquels des biopsies étaient disponibles ont présenté une réduction marquée (≥ 50 %) du score BLISS après 6 mois de traitement. Le lyso-Gb3 plasmatique a diminué de 49 % après 12 mois de traitement (n = 16) et de 83 % après 60 mois de traitement (n = 10). Dans une étude de phase III, portant sur des patients passés de l'agalsidase bêta à la pegunigalsidase alfa, les valeurs du lyso-Gb3 plasmatique sont restées stables après 24 mois de traitement (valeur moyenne de +3,3 nM, n = 48).

Fonction rénale

La fonction rénale a été évaluée sur la base du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe – formule CKD-EPI) et sa mesure annualisée, la pente du DFGe, constituait le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans deux études de phase III menées chez des patients adultes atteints de la maladie de Fabry et précédemment traités par TES : l'étude BALANCE (étude principale), une étude de comparaison directe avec l'agalsidase bêta, randomisée, en double aveugle, en relais de l'agalsidase bêta au mois 12 (analyse principale) et au mois 24, et une étude en ouvert, avec groupe unique, en relais de l'agalsidase alfa, toutes deux suivies d'une étude d'extension à long terme.

Aucune conclusion définitive concernant la non-infériorité par rapport à l'agalsidase bêta, mesurée sur la base du DFGe annualisé, ne peut être tirée de l'étude principale dans la mesure où les données de comparaison au mois 12, critère d'évaluation principal, n'étaient à elles seules pas suffisamment éclairantes en raison de la conception et de la taille de l'étude. Toutefois, les pentes médianes du DFGe entre l'inclusion et le mois 24 semblaient proches entre la pegunigalsidase et son comparateur, l'agalsidase bêta. Au mois 12, les pentes moyennes du DFGe étaient de -2,507 mL/min/1,73 m²/an dans le groupe pegunigalsidase alfa et de -1,748 dans le groupe agalsidase bêta (différence de -0,749 [-3,026 ; 1,507]). Au mois 24, les pentes médianes du DFGe étaient de -2,514 [-3,788 ; -1,240] mL/min/1,73 m²/an dans le groupe pegunigalsidase alfa et de -2,155 [-3,805 ; -0,505] dans le groupe agalsidase bêta (différence de -0,359 [-2,444 ; 1,726]).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Elfabrio dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la maladie de Fabry (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les profils pharmacocinétiques (PK) de la pegunigalsidase alfa dans le plasma ont été caractérisés au cours du développement clinique aux doses de 0,2, 1 et 2 mg/kg toutes les 2 semaines chez des patients adultes atteints de la maladie de Fabry. Les résultats des analyses pharmacocinétiques, pour les trois niveaux de dose, ont montré que l'enzyme était restée disponible tout au long de l'intervalle de 2 semaines, avec une demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) comprise entre 53 et 134 heures dans les différents groupes posologiques et lors des différents jours de visite. La valeur moyenne de l'ASC_{0-∞} a augmenté avec la dose, le jour 1 et tout au long de l'étude. Les valeurs moyennes de l'ASC_{0-2sem} normalisées en fonction de la dose ont été similaires pour tous les niveaux de dose, ce qui indique une proportionnalité à la dose linéaire. Chez les patients qui ont reçu 1 et 2 mg/kg d'Elfabrio, les valeurs moyennes de la $t_{1/2}$ et de l'ASC_{0-∞} ont augmenté avec la durée du traitement et des réductions correspondantes ont été observées pour la Cl et le V_z, ce qui semble indiquer une saturation de la clairance.

La pegunigalsidase alfa est une protéine et devrait vraisemblablement faire l'objet d'une dégradation métabolique par le biais de l'hydrolyse peptidique. Par conséquent, l'altération de la fonction hépatique ne devrait pas affecter la pharmacocinétique d'Elfabrio de façon cliniquement significative. La masse moléculaire de la pegunigalsidase alfa est d'environ 116 KDa, soit le double de la valeur seuil pour la filtration glomérulaire, ce qui signifie que la filtration et/ou la dégradation protéolytique du médicament dans les reins sont exclues.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérigène ou mutagène d'Elfabrio.

Lors de l'étude de toxicologie chronique de 6 mois chez la souris, une augmentation d'incidence et/ou de sévérité moyenne de néphropathie multifocale et d'infiltrats lymphocytaires interstitiels dans les reins ainsi que de vacuolisation hépatocytaire et de nécrose hépatocytaire dans le foie, s'est limitée aux mâles et femelles ayant reçu la dose élevée de 40 mg/kg/injection (3,2 fois l'exposition humaine en termes d'ASC après administration d'une dose de 1 mg/kg). Chez le singe, une augmentation de l'incidence de l'hypertrophie des cellules de Küpffer a été notée dans le foie (exposition 7,6 fois supérieure, en termes d'ASC, à celle atteinte chez l'être humain après administration d'une dose de 1 mg/kg). Tous les événements observés se sont résorbés au cours de la période de récupération. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une faible exposition systémique chez le fœtus (entre 0,005 et 0,025 % de l'exposition systémique chez la mère) et chez les petits allaités (maximum 0,014 % par comparaison avec l'exposition systémique chez la mère) après administration

répétée de pegunigalsidase alfa chez les mères. Les études de toxicité sur la fertilité et le développement embryo-fœtal n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité, ni d'embryotoxicité ou de tératogénicité. Cependant, aucune étude de toxicité sur le développement prénatal et postnatal n'a été réalisée avec la pegunigalsidase alfa et les risques pour les fœtus et les petits en fin de gestation et pendant la l'allaitement ne sont pas connus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium tribasique dihydraté
Acide citrique
Chlorure de sodium

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Solution pour perfusion diluée

La stabilité physicochimique de la solution en cours d'utilisation a été démontrée pendant 72 heures aussi bien entre 2 °C et 8 °C qu'à une température ne dépassant pas 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur, mais ne devront normalement pas dépasser 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou 8 heures à une température inférieure à 25 °C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 10 mL (en verre transparent 15R) fermé par un bouchon en caoutchouc enrobé et scellé par un opercule amovible en aluminium.

Présentations : 1, 5 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Elfabrio doit être administré exclusivement en perfusion intraveineuse. Une technique aseptique doit être utilisée.

Les flacons sont à usage unique strict.

Si une contamination est suspectée, le flacon ne doit pas être utilisé. Il convient d'éviter de secouer ou d'agiter ce médicament.

Les aiguilles filtrantes ne doivent pas être utilisées durant la préparation de la perfusion. Il convient de déterminer le nombre de flacons à diluer en fonction du poids du patient et de sortir les flacons requis du réfrigérateur pour les laisser revenir à température ambiante (pendant 30 minutes environ).

Dilution

- 1) Déterminer le nombre total de flacons requis pour la perfusion.

Le nombre de flacons requis dépend de la dose totale nécessaire chez le patient et doit être calculé en fonction de son poids.

Par exemple, chez un patient de 80 kg auquel une dose de 1 mg/kg a été prescrite, la dose totale sera calculée comme suit :

- Poids du patient (en kg) \div 2 = Volume de la dose (en mL)
- Exemple : Patient de 80 kg \div 2 = 40 mL (volume à prélever).
- Puisqu'un volume de 10 mL peut être prélevé dans chaque flacon, 4 flacons seront nécessaires dans cet exemple.

- 2) Laisser les flacons requis atteindre la température ambiante avant dilution (pendant 30 minutes environ).

Examiner les flacons. Ne pas utiliser le produit si l'opercule est absent ou endommagé. Ne pas utiliser le produit en cas de présence de particules ou de changement de coloration. Éviter de secouer ou d'agiter les flacons.

- 3) Retirer de la poche de perfusion un volume de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) similaire au volume calculé à l'étape 1 et l'éliminer.
- 4) Prélever le volume requis de solution d'Elfabrio dans les flacons et le diluer à l'aide de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) de façon à obtenir le volume total défini en fonction du poids du patient, comme indiqué dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Volume de perfusion total minimum en fonction du poids du patient

Poids du patient	Volume de perfusion total minimum
< 70 kg	150 mL
70-100 kg	250 mL
> 100 kg	500 mL

Injecter la solution d'Elfabrio directement dans la poche de perfusion.

Ne PAS l'injecter dans la couche d'air présente dans la poche de perfusion.

Retourner délicatement la poche de perfusion pour mélanger la solution, en évitant de la secouer ou de l'agiter énergiquement.

La solution diluée devra être administrée en utilisant un filtre en ligne de 0,2 μ m à faible liaison protéique.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant l'utilisation d'Elfabrio à domicile dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM doit convenir, en accord avec l'autorité nationale compétente, du contenu et du format du programme éducatif, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le titulaire de l'AMM devra s'assurer que, dans chaque État membre où Elfabrio est commercialisé, tous les professionnels de santé amenés à prescrire Elfabrio se voient remettre le dossier éducatif suivant, contenant :

- une brochure du professionnel de santé comprenant les informations pertinentes qui permettront au professionnel de santé de former le patient et/ou son aidant à l'administration du produit à domicile, et décrivant les éléments d'information-clés suivants :
 - ✓ liste de contrôle des critères d'éligibilité pour la perfusion à domicile
 - ✓ nécessité de prescrire des médicaments pour traiter les RLP, que le patient/l'aidant doit être en mesure d'utiliser
 - ✓ nécessité d'une éventuelle prémédication (antihistaminiques et/ou corticoïdes) chez les patients ayant eu besoin d'un traitement symptomatique
 - ✓ formation de la personne qui réalisera la perfusion de la pegunigalsidase alfa à l'identification des RLP
 - ✓ formation de la personne qui réalisera la perfusion de la pegunigalsidase alfa à la préparation et l'administration du produit et à l'utilisation du journal de bord
 - ✓ nécessité de tenir un journal de bord et rôle de ce journal dans la communication avec le médecin prescripteur
 - ✓ rappel de l'importance de la présence d'un aidant au cas où des soins médicaux en urgence seraient nécessaires
- un guide à destination du patient/de l'aidant/du professionnel de santé pour l'administration à domicile, décrivant les éléments d'information-clés suivants :
 - ✓ instructions pas-à-pas concernant la technique de préparation et d'administration, dont les règles d'asepsie appropriées
 - ✓ posologie et débit de perfusion, déterminés par le médecin prescripteur
 - ✓ signes et symptômes des RLP et marche à suivre pour les traiter ou les gérer
 - ✓ importance de la présence d'un aidant pour surveiller le patient au cas où des soins médicaux en urgence seraient nécessaires
 - ✓ les médicaments prescrits par le médecin prescripteur pour les RLP ou la prémédication doivent être tenus à disposition à domicile et devront être utilisés selon les besoins
 - ✓ le journal de bord devra être utilisé pour consigner les perfusions et les éventuelles RLP et être apporté lors des rendez-vous chez le médecin prescripteur

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Elfabrio 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion
pegunigalsidase alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 20 mg de pegunigalsidase alfa dans 10 mL (2 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Citrate de sodium tribasique dihydraté
Acide citrique
Chlorure de sodium
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution à diluer pour perfusion

20 mg/10 mL
1 flacon
5 flacons
10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Elfabrio 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion
pegunigalsidase alfa
IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Elfabrio 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion pegunigalsidase alfa

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Elfabrio et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Elfabrio
3. Comment Elfabrio est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Elfabrio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Elfabrio et dans quels cas est-il utilisé

Elfabrio contient une substance active appelée pegunigalsidase alfa et est utilisé comme traitement enzymatique substitutif chez les patients adultes atteints d'une maladie de Fabry confirmée. La maladie de Fabry est une maladie génétique rare qui peut affecter de nombreuses parties du corps. Chez les patients atteints de la maladie de Fabry, une substance grasseuse n'est pas éliminée des cellules de leur organisme, et s'accumule dans la paroi des vaisseaux sanguins, ce qui peut entraîner une défaillance des organes. Cette graisse s'accumule dans les cellules de ces patients car l'enzyme chargée de la dégrader, appelée α -galactosidase-A, est présente en quantité insuffisante chez eux. Elfabrio est utilisé au long cours pour compléter ou remplacer l'enzyme manquante chez les patients adultes qui présentent une maladie de Fabry confirmée.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Elfabrio

N'utilisez jamais Elfabrio

- si vous êtes sévèrement allergique à la pegunigalsidase alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Elfabrio.

Au cours du traitement par Elfabrio, vous pourriez développer un effet indésirable pendant ou juste après la perfusion (goutte-à-goutte) utilisée pour administrer le médicament (voir rubrique 4). Ces effets sont appelés des **réactions liées à la perfusion** et peuvent parfois être sévères.

- Les réactions liées à la perfusion peuvent inclure des sensations vertigineuses, des maux de tête, des nausées, une baisse de la pression artérielle, une fatigue et une fièvre. Si vous présentez une réaction liée à la perfusion, **vous devez en informer immédiatement votre médecin**.
- En cas de réaction liée à la perfusion, des médicaments supplémentaires pourront vous être prescrits pour traiter ou aider à prévenir les réactions ultérieures. Ces médicaments pourront être notamment des médicaments utilisés pour traiter les allergies (antihistaminiques), des médicaments utilisés pour traiter la fièvre (antipyrétiques) et des médicaments utilisés pour contrôler l'inflammation (corticoïdes).
- Si la réaction liée à la perfusion est sévère, votre médecin arrêtera immédiatement la perfusion et vous donnera un traitement médical approprié ou ralentira la vitesse d'administration du traitement.
- Si les réactions liées à la perfusion sont sévères et/ou que le médicament perd en efficacité, votre médecin réalisera une analyse sanguine pour rechercher les anticorps qui pourraient interférer avec l'action du traitement.
- La plupart du temps, Elfabrio peut continuer d'être utilisé même si vous développez une réaction liée à la perfusion.

Dans de très rares cas, il peut arriver que le système immunitaire ne parvienne pas à reconnaître Elfabrio et que cela conduise à une maladie rénale immunologique (glomérulonéphrite membranoproliférative). Au cours des études cliniques, un seul cas s'est produit et les seuls symptômes signalés étaient un déclin temporaire de la fonction rénale avec présence de quantités excessives de protéines dans les urines. Les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents. La sécurité et l'efficacité d'Elfabrio chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies.

Autres médicaments et Elfabrio

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas utiliser Elfabrio si vous êtes enceinte car aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation d'Elfabrio chez la femme enceinte. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

On ignore si Elfabrio est excrété dans le lait maternel. Si vous allaitez ou prévoyez de le faire, informez-en votre médecin. Votre médecin vous aidera alors à décider si vous devez interrompre l'allaitement ou arrêter le traitement par Elfabrio, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et du bénéfice d'Elfabrio pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Elfabrio peut provoquer des sensations vertigineuses ou des vertiges. Si vous ressentez des sensations vertigineuses ou des vertiges le jour du traitement par Elfabrio, abstenez-vous de conduire des véhicules et d'utiliser des machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Elfabrio contient du sodium

Ce médicament contient 48 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment Elfabrio est-il administré

Ce médicament doit être utilisé impérativement sous la surveillance d'un médecin expérimenté en matière de traitement de la maladie de Fabry ou d'autres maladies similaires et il doit être administré exclusivement par un professionnel de santé.

La dose recommandée est de 1 mg/kg de masse corporelle une fois toutes les deux semaines.

Si vous remplissez certains critères, votre médecin pourra estimer que vous pouvez recevoir votre traitement à domicile. Veuillez contacter votre médecin si vous souhaitez recevoir le traitement à domicile.

Voir les informations destinées aux professionnels de la santé, à la fin de cette notice.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart des effets indésirables surviennent pendant ou peu après la perfusion (réactions liées à la perfusion ; voir « Avertissements et précautions » dans la rubrique 2).

Au cours du traitement par Elfabrio, vous pourriez présenter certaines des réactions suivantes :

Effets indésirables graves

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- réaction d'hypersensibilité et réaction allergique grave (dont les symptômes incluent : contraction excessive et prolongée des muscles des voies aériennes entraînant des difficultés à respirer [bronchospasme], gonflement du visage, de la bouche et de la gorge, respiration sifflante, baisse de la pression artérielle, urticaire, difficultés à avaler, rash (éruption cutanée), essoufflement, bouffées de chaleur, gêne thoracique, démangeaisons, éternuements et congestion nasale)

Si ces effets indésirables apparaissent, contactez immédiatement un médecin et arrêtez la perfusion. Votre médecin vous donnera un traitement médical, si nécessaire.

Autres effets indésirables éventuels

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- réactions liées à la perfusion
- faiblesse
- nausées
- éruption cutanée
- douleurs abdominales
- sensations vertigineuses
- douleur
- douleur thoracique
- maux de tête
- douleurs musculaires et articulaires

- sensations de type engourdissement, picotements ou fourmillements (paresthésies)
- démangeaisons (prurit)
- diarrhée
- vomissements
- frissons
- rougeurs sur la peau (érythème)
- sensation de tournoiement (vertige), excitation, irritabilité ou confusion
- altération du rythme cardiaque normal
- agitation

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- tremblements
- pression artérielle élevée (hypertension)
- bronchospasme (contraction des muscles des bronches entraînant une obstruction des voies respiratoires) et difficultés à respirer
- irritation de la gorge
- augmentation de la température corporelle
- difficulté à dormir (insomnie)
- syndrome des jambes sans repos
- atteinte des nerfs dans les bras et les jambes entraînant une douleur ou un engourdissement, une sensation de brûlure et des picotements (neuropathie périphérique)
- douleur liée aux nerfs (névralgie)
- sensation de brûlure
- bouffées de chaleur
- remontée d'acide gastrique vers l'oesophage (reflux gastro-oesophagien)
- inflammation de la membrane de l'estomac (dyspepsie)
- indigestion
- gaz (flatulences)
- diminution de la transpiration (hypohidrose)
- maladie rénale immunologique entraînant la présence de protéines en quantité excessive dans les urines et un mauvais fonctionnement des reins (glomérulonéphrite membranoproliférative)
- maladie rénale chronique
- présence de protéines en quantité excessive dans les urines (protéinurie)
- lésion des tissus survenant lorsqu'un médicament normalement perfusé dans une veine fuit ou est accidentellement perfusé dans le tissu environnant (extravasation au site de perfusion)
- gonflement du bas des jambes ou des mains (oedème)
- gonflement des bras ou des jambes
- syndrome grippal
- congestion nasale et éternuements
- douleur au site de perfusion
- augmentation des enzymes du foie et de l'acide urique dans le sang, augmentation du rapport protéine/créatinine urinaire, présence de globules blancs dans les urines, mises en évidence par les analyses de laboratoire
- prise de poids
- pression artérielle basse (hypotension)
- rythme cardiaque lent (bradycardie)
- épaissement de la paroi interne des ventricules du cœur

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Elfabrio

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Une fois diluée, la solution doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution diluée doit être conservée pendant 24 heures maximum au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou pendant 8 heures maximum à température ambiante (inférieure à 25 °C).

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence de particules ou un changement de couleur.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Elfabrio

- La substance active est la pegunigalsidase alfa. Chaque flacon contient 20 mg de pegunigalsidase alfa dans 10 mL (2 mg/mL).
- Les autres composants sont : citrate de sodium tribasique dihydraté, acide citrique et chlorure de sodium (voir « Elfabrio contient du sodium » dans la rubrique 2).

Comment se présente Elfabrio et contenu de l'emballage extérieur

Solution limpide et incolore fournie dans un flacon en verre transparent fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par un opercule amovible en aluminium.

Présentations : 1, 5 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Dilution (à l'aide d'une technique aseptique)

- 1) Déterminer le nombre total de flacons requis pour la perfusion.

Le nombre de flacons requis dépend de la dose totale nécessaire chez le patient et doit être calculé en fonction de son poids.

Par exemple, chez un patient de 80 kg auquel une dose de 1 mg/kg a été prescrite, la dose totale sera calculée comme suit :

- Poids du patient (en kg) ÷ 2 = Volume de la dose (en mL)
- Exemple : Patient de 80 kg ÷ 2 = 40 mL (volume à prélever).
- Puisqu'un volume de 10 mL peut être prélevé dans chaque flacon, 4 flacons seront nécessaires dans cet exemple.

- 2) Laisser les flacons requis atteindre la température ambiante avant dilution (pendant 30 minutes environ).

Examiner les flacons. Ne pas utiliser le produit si l'opercule est absent ou endommagé. Ne pas utiliser le produit en cas de présence de particules ou de changement de coloration. Éviter de secouer ou d'agiter les flacons.

- 3) Retirer de la poche de perfusion un volume de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) similaire au volume calculé à l'étape 1 et l'éliminer.
- 4) Prélever le volume requis de solution d'Elfabrio dans les flacons et le diluer à l'aide de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) de façon à obtenir le volume total défini en fonction du poids du patient, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Volume de perfusion total minimum en fonction du poids du patient

Poids du patient	Volume de perfusion total minimum
< 70 kg	150 mL
70-100 kg	250 mL
> 100 kg	500 mL

Injecter la solution d'Elfabrio directement dans la poche de perfusion.

Ne PAS l'injecter dans la couche d'air présente dans la poche de perfusion.

Retourner délicatement la poche de perfusion pour mélanger la solution, en évitant de la secouer ou de l'agiter énergiquement.

La solution diluée devra être administrée en utilisant un filtre en ligne de 0,2 µm à faible liaison protéique.