

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Elfabrio 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg pegunigalzidáz-alfát tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.  
2 mg pegunigalzidáz-alfát tartalmaz milliliterenként.

A hatáserősség a pegunigalzidáz-alfa mennyiségét jelzi a pegilációt figyelembe véve.

A pegunigalzidáz-alfát a dohánysejtekben (*Nicotiana tabacum* BY2-sejtekben) termelik rekombináns DNS technológiával.

A hatóanyag, a pegunigalzidáz-alfa a prh-alfa-GAL-A polietilén-glikollal (PEG) képzett kovalens konjugátuma.

Ennek a gyógyszernek a hatékonysága nem hasonlítható össze ugyanennek a gyógyszercsoportnak más pegilált vagy nem pegilált fehérjéinek hatékonyságával. További információért lásd az 5.1 pontot.

### Ismert hatású segédanyag

48 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

Átlátszó, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Elfabrio igazolt Fabry-betegséggel (alfa-galaktozidáz hiánnyal) élő felnőttek hosszú távú enzimpótló kezelésére javallott.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Elfabrio-kezelést a Fabry-betegség kezelésében jártas orvosnak kell végeznie.

A megfelelő orvosi ellátásnak azonnal rendelkezésre kell állnia, ha az Elfabrio-t olyan betegeknél alkalmazzák, akik korábban nem részesültek a kezelésben, vagy akiknél korábban súlyos túlérzékenységi reakció alakult ki az Elfabrio-val szemben.

Ajánlott lehet az antihisztaminokkal és/vagy kortikoszteroidokkal végzett előkezelés azoknál a betegeknél, akiknél korábban túlérzékenységi reakció alakult ki az Elfabrio vagy más enzim pótló kezelés (ERT) hatására (lásd 4.4 pont).

### Adagolás

A pegunigalzidáz-alfa ajánlott dózisa 1 mg/ttkg kéthetente egyszer beadva.

A feloldásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### Agalzidáz-alfa vagy -béta kezelésről váltó betegek

Az Elfabrio első 3 hónapjában (6 infúzió) az előkezelési rendet fenn kell tartani, és az előkezelést fokozatosan kell leállítani a betegek toleranciája alapján.

### Különleges betegcsoportok

#### Vese- és májkárosodás

Vese- és májkárosodás esetén nincs szükség a dózis módosítására.

#### Idősek ( $\geq 65$ éves betegek)

Az Elfabrio biztonságosságát és hatásosságát nem értékelték 65 évesnél idősebb betegeknél, és nem javasolható alternatív adagolási rend ebben a betegcsoportban. Idős betegeknél alkalmazható a felnőtteknél alkalmazott dózis, lásd az 5.1 pontban.

#### Gyermekek és serdülők

Az Elfabrio biztonságosságát és hatásosságát 0 és betöltött 18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Kizárólag intravénás infúzióban történő alkalmazásra.

Az Elfabrio infúzió nem alkalmazható más gyógyszerekkel azonos intravénás infúziós szereléken keresztül.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígításával kapcsolatban lásd a 6.6 pontot.

Elkészítés után a hígított készítményt alacsony fehérjekötődésű, 0,2  $\mu$ m-es, vezetékbe beépített (in-line) szűrővel ellátott intravénás infúziós szereléssel kell beadni.

A beteget az infúzió beadása után két órán keresztül figyelni kell az infúzióval kapcsolatos reakciók (IRR) szempontjából, lásd a 4.4 pontot.

Az Elfabrio beadás előtti kezelésével kapcsolatos további részleteket lásd a 6.6 pontban.

### Otthoni alkalmazás

Ha a beteg jól tolerálja az infúziót és anamnézisében az utóbbi pár hónapban nem szerepel közepesen súlyos vagy súlyos IRR, megfontolandó az Elfabrio otthoni beadása.

Azt a döntést, miszerint a beteg kaphat-e otthoni infúziókat, a kezelőorvos értékelése és ajánlása alapján kell meghozni. A betegnek klinikailag stabilnak kell lennie. Ki kell alakítani az otthoni infúziós infrastruktúrát, erőforrásokat és eljárásokat, valamint képzést kell biztosítani az otthoni infúziós kezelést végző egészségügyi szakemberek számára.

Az egészségügyi szakembernek az otthoni infúzió alatt és az infúzió után meghatározott ideig mindig elérhetőnek kell lennie.

A kezelőorvosnak és/vagy a gondozást végző egészségügyi szakembernek megfelelő képzésben kell részesítenie a beteget és/vagy a gondozót az otthoni infúzió megkezdése előtt. Az otthoni körülmények között alkalmazott dózisnak és infúziós sebességnek azonosnak kell maradnia a kórházi környezetben alkalmazott értékekkel; ezeket kizárólag a kezelőorvos felügyelete mellett szabad megváltoztatni.

#### Az infúzió sebessége és az infúzió időtartama

#### 1. táblázat: Ajánlott dózis és infúziós idő az Elfabrio intravénás alkalmazása esetén

<b>Kezdő infúzió 1 mg/ttkg minden 2. héten</b>			
<b>Testtömeg (kg)</b>	<b>Teljes térfogat (ml)</b>	<b>Infúziós idő</b>	<b>Infúzió sebessége*</b>
legfeljebb 70	150 ml	legalább 3 óra	0,83 ml/perc (50 ml/óra)
70-100	250 ml	legalább 3 óra	1,39 ml/perc (83,33 ml/óra)
> 100	500 ml	legalább 3 óra	2,78 ml/perc (166,67 ml/óra)
<b>Fenntartó infúzió</b>			
Az infúziós idő célértéke a beteg toleranciájától függ. Az infúzió sebességét fokozatosan lehet emelni az első infúzió esetén meghatározott sebességtől kezdve.			
<b>1 mg/ttkg minden 2. héten</b>			
<b>Testtömeg (kg)</b>	<b>Teljes térfogat (ml)</b>	<b>Infúziós idő</b>	<b>Infúzió sebessége*</b>
legfeljebb 70	150 ml	legalább 1,5 óra	1,68 ml/perc (100 ml/óra)
70-100	250 ml	legalább 1,5 óra	2,78 ml/perc (166,67 ml/óra)
> 100	500 ml	legalább 1,5 óra	5,56 ml/perc (333,33 ml/óra)

\*Az infúzió sebessége módosítható infúziós reakció esetén (lásd 4.4 pont).

Ha a beteg az infúzió során infúzióval kapcsolatos reakciót, köztük túlérzékenységi reakciót vagy anafilaxiás reakciót tapasztal, azonnal le kell állítani az infúzió beadását, és megfelelő orvosi ellátásra van szükség (lásd 4.4 pont).

Ha a beteg az otthoni infúziós kezelés során nemkívánatos eseményt tapasztal, azonnal le kell állítani az infúzió beadását, és egészségügyi szakemberhez kell fordulni. Előfordulhat, hogy a további infúziókat klinikai körülmények között kell beadni.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

#### Infúzióval kapcsolatos reakciók

Jelentettek infúzióval kapcsolatos reakciókat (IRR), azaz az infúzió beadásának megkezdésétől az infúzió beadásának befejezése után legfeljebb 2 óráig kialakult bármilyen mellékhatást (lásd 4.8 pont). Az IRR-ek leggyakrabban megfigyelt tünetei a túlérzékenység, viszketés, hányinger, szédülés, hidegrázás és izomfájdalom voltak.

Az IRR-eket a reakció súlyosságának megfelelően kell kezelni, ideértve az infúzió sebességének csökkentését, illetve az olyan gyógyszerekkel végzett kezelést, mint az antihisztaminok, lázcsillapítók és/vagy kortikoszteroidok enyhe és közepesen súlyos reakciók esetén. Az antihisztaminokkal és/vagy kortikoszteroidokkal végzett előkezelés megelőzheti a későbbi reakciók kialakulását azokban az

esetekben, amikor tüneti kezelésre volt szükség, bár egyes betegeknel az előkezelést követően is IRR-ek jelentkeztek (lásd 4.2 pont).

### Túlérzékenység

Túlérzékenységi reakciókról számoltak be klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknel (lásd 4.8 pont). Mint minden intravénás fehérjekészítmény esetében, allergiás típusú túlérzékenységi reakciók jelentkezhetnek, beleértve a helyi angioödémát (beleértve az arc, a száj és a torok duzzanatát), bronchospazmust, hypotenziót, generalizált csalánkiütést, dysphagiát, bőrképzést, nehézlégzést, kipirulást, mellkasi diszkomfortot, viszketést és orrdugulást. Súlyos allergiás vagy anafilaxiás típusú reakciók előfordulása esetén az Elfabrio azonnali leállítását javasolt, és be kell tartani a sürgősségi ellátásra vonatkozó hatályos orvosi előírásokat.

Azon betegek esetében, akiknél az Elfabrio infúzió során súlyos túlérzékenységi reakció alakult ki, rechallenge esetén fokozott óvatosság szükséges, és készenlétben kell állnia megfelelő orvosi ellátásnak. Ezenkívül azoknál a betegeknel, akiknél súlyos túlérzékenységi reakciók léptek fel enzimpótló kezeléssel (ERT) – ideértve az Elfabrio-kezelést is – szemben, a megfelelő orvosi ellátásnak azonnal elérhetőnek kell lennie.

### Immunogenitás

Klinikai vizsgálatokban a gyógyszerellenes antitestek (ADA) kezelés által kiváltott kialakulását figyelték meg (lásd 4.8 pont).

Az Elfabrio-kezelésből eredő ADA-k jelenléte esetén magasabb lehet az infúzióval kapcsolatos reakciók kockázata, és nagyobb valószínűséggel alakul ki súlyos IRR az ADA-pozitív betegeknel. Monitorozni kell azokat a betegeket, akiknél infúziós vagy immunreakció alakul ki az Elfabrio-kezelésre.

Ezenkívül monitorozni kell azokat a betegeket, akik ADA-pozitívak más enzimpótló kezelésekre, akiknél túlérzékenységi reakciók léptek fel az Elfabrio-val szemben, valamint akik Elfabrio-kezelésre váltanak.

### Membranoproliferatív glomerulonephritis

Az ERT-kezelés során előfordulhat immunkomplex-lerakódás a készítményre adott immunológiai válaszként. Az Elfabrio klinikai fejlesztése során egyetlen membranoproliferatív glomerulonephritis esetet jelentettek a vesében kialakuló immunlerakódások következtében (lásd 4.8 pont). Ez az esemény a vesefunkció átmeneti romlásához vezetett, amely a gyógyszer leállításával javult.

### Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 48 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2%-ának felnőtteknél.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat és *in vitro* metabolizmussal kapcsolatos vizsgálatokat nem végeztek. Metabolizmusa alapján kevésbé valószínű, hogy a pegunigalidáz-alfa részt vesz a citokróm P450 által közvetített gyógyszerkölsönhatások kiváltásában.

Az Elfabrio egy fehérje, várhatóan peptidhidrolízissel metabolikus úton lebomlik.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

A pegunigalzidáz-alfa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Az Elfabrio alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt, kivéve, ha klinikailag egyértelműen szükséges.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a pegunigalzidáz-alfa/annak anyagcsere-termékei kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok az Elfabrio kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az Elfabrio alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

### Termékenység

A pegunigalzidáz-alfa humán termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Állatkísérletek nem igazoltak károsodott termékenységet (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Elfabrio beadása után néhány betegnél szédülés vagy vertigo alakult ki. Ezeknek a betegeknek tartózkodniuk kell a gépjárművezetéstől és a gépek kezelésétől a tünetek enyhüléséig.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások az infúzióval kapcsolatos reakciók (6,3%), a túlérzékenység (5,6%) és az asthenia (5,6%) voltak.

Klinikai vizsgálatokban 5 betegnél (3,5%) alakult ki súlyos reakció, amelyet az Elfabrio-val kapcsolatosnak tekintettek. E reakciók közül négy IgE-mediált túlérzékenységnek (bronchospasmus, túlérzékenység) bizonyult, amely az Elfabrio első infúziójának alkalmazásakor jelentkezett, és a kialakulás után egy napon belül megszűnt.

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbiakban ismertetett adatok 141 Fabry-betegséggel élő beteg adatait tükrözik, akik 8 klinikai vizsgálatban kaptak Elfabrio-t kéthetente 1 mg/ttkg vagy négyhetente 2 mg/ttkg adagolási rend szerint, legalább 1 infúzió és legfeljebb 6 év kezelés után.

A mellékhatásokat a 2. táblázat tartalmazza. Az információk szervrendszer szerint vannak megadva, az alábbi gyakorisági kategóriák szerint: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**2. táblázat: Az Elfabrio-kezelés során jelentett mellékhatások**

Szervrendszer	Gyakoriság	
	Gyakori	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	túlérzékenység* 1-es típusú túlérzékenység*	
Pszichiátriai kórképek	izgatottság*	álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	paraesthesia* szédülés* fejfájás*	nyugtalan láb szindróma perifériás neuropathia neuralgia égő érzés tremor*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	vertigo	
Érbetegségek és tünetek		kipirulás hypotensio* hypertensio* nyiroködéma
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		bronchospasmus* dyspnoea* torokirritáció* orrdugulás* tüszögés*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger* hasi fájdalom* hasmenés hányás*	gastrooesophagealis reflux betegség gastritis dyspepsia puffadás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	bőrkiütés* erythema* pruritus*	hypohidrosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	arthralgia csont- és izomrendszeri fájdalom*	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		membranoproliferatív glomerulonephritis krónikus vesebetegség proteinuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		a mellbimbó fájdalma
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	asthenia* hidegrázás* mellkasi fájdalom* fájdalom*	az infúzió beadási helyén jelentkező extravasatio ödéma influenzaszerű betegség az infúzió beadási helyén jelentkező fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		emelkedett testhőmérséklet* emelkedett májenzimérték vizelet protein/kreatinin aránya emelkedett fehérvérsejtek megjelenése a vizeletben emelkedett húgysavszint a vérben testtömegnövekedés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	infúzióval kapcsolatos reakció*	

Szervrendszer	Gyakoriság	
	Gyakori	Nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	supraventricularis extrasystolék	bradycardia* bal kamra hypertrophia
<p>A 2. Táblázatban a csoportosítás az alábbi meghatározások szerint történt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>túlérzékenység, beleértve: gyógyszer-túlérzékenység,</li> <li>izgatottság, beleértve: idegesség,</li> <li>hasi fájdalom, beleértve: hasi diszkomfort,</li> <li>bőrkiütés, beleértve: maculopapulosis bőrkiütés és viszkető bőrkiütés,</li> <li>csont- és izomrendszeri merevség csont- és izomrendszeri fájdalomként rögzítve: myalgia,</li> <li>asthenia, beleértve: rossz közérzet és fáradtság,</li> <li>mellkasi fájdalom, beleértve: mellkasi diszkomfort és nem szív eredetű mellkasi fájdalom,</li> <li>fájdalom, beleértve: végtagfájdalom,</li> <li>ödémaként rögzített perifériás ödéma.</li> </ul>		

\* IRR-ként azonosított, előnyben részesített kifejezések az alábbi pontban leírtak szerint.

### Kiválasztott mellékhatások ismertetése

#### Infúzióval kapcsolatos reakciók (az infúzió beadása után 2 órán belül kialakuló mellékhatások)

Összesen 32 betegnél (22%) jelentettek IRR-t: 26 beteget (23%) kéthetente 1 mg/ttkg adagolási rend szerint és 6 beteget (20%) négyhetente 2 mg/ttkg adagolási rend szerint kezelték. Az 1 mg/ttkg-os dózisonál a jelentett IRR-hez leggyakrabban társuló tünetek a következők voltak: túlérzékenység, hidegrázás, szédülés, bőrkiütés és viszketés. A 2 mg/ttkg-os dózisonál a leggyakrabban jelentett tünet a fájdalom volt. Az IRR-ek többnyire enyhe vagy közepes intenzitásúak voltak, és a kezelés folytatásakor megszűntek; azonban 5 beteg (mind férfi, 1 mg/ttkg-os dózis) tapasztalt 5 súlyos intenzitású IRR-t. Ez az 5 IRR klinikailag is súlyos volt. Ezen események közül négy igazolt I. típusú túlérzékenységi reakció volt, 3 pedig a vizsgálatból való kivonáshoz vezetett. Később egy másik beteget kivontak a vizsgálatból, miután újabb közepesen súlyos IRR jelentkezett. A reakció azonban mind az 5 betegnél, megfelelő kezeléssel, a kialakulást követően egy napon belül megszűnt. Az IRR-ek túlnyomórészt az Elfabrio-kezelés első évében jelentkeztek, és a második évben és azt követően nem figyeltek meg klinikailag súlyos IRR-t.

#### Immunogenitás

A klinikai vizsgálatok során a kéthetente 1 mg/ttkg Elfabrio-val kezelt 111 betegből 17-nél (16%), és a négyhetente 2 mg/ttkg Elfabrio-val kezelt 30 betegből 0-nál alakultak ki kezelés által kiváltott gyógyszerellenes antitestek (ADA-k).

#### Membranoproliferatív glomerulonephritis

Az Elfabrio klinikai fejlesztése során 136 betegből egy számolt be súlyos membranoproliferatív glomerulonephritisről több mint 2 évig tartó kezelés után. A beteg ADA-pozitív volt az infúziók kezdetén. Az esemény az eGFR átmeneti csökkenéséhez és a proteinuria mértékének növekedéséhez vezetett, további jelek vagy tünetek nélkül. A biopszia igazolta, hogy ez az esemény immunkomplex-mediált esemény volt. A kezelés leállítása után az eGFR értékek stabilizálódtak, és a glomerulonephritis megszűnt.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.



## 4.9 Túladagolás

Klinikai vizsgálatokban nem jelentettek túladagolást az Elfabrio alkalmazása során. Az Elfabrio maximális dózisa 2 mg/ttkg kéthetente egyszer, és magasabb dózisok alkalmazása esetén nem figyeltek meg specifikus jeleket és tüneteket. A leggyakrabban jelentett mellékhatások az infúzióval kapcsolatos reakciók és a végtagfájdalom voltak. Túladagolás gyanúja esetén sürgős orvosi ellátásra van szükség.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, enzimek, ATC-kód: A16AB20.

#### Hatásmechanizmus

Az Elfabrio készítmény hatóanyaga a pegunigalidáz-alfa. A pegunigalidáz-alfa a humán  $\alpha$ -galaktozidáz-A pegilált rekombináns formája. A rekombináns forma aminosav-szekvenciája hasonló a természetesen előforduló humán enzimhez.

A pegunigalidáz-alfa kiegészíti vagy helyettesíti az  $\alpha$ -galaktozidáz-A-t, azt az enzimet, amely katalizálja az oligoszacharidok és poliszacharidok terminális  $\alpha$ -galaktozil-csoportjának hidrolízisét a lizoszómában, csökkentve a globotriaozilceramid (Gb3) és a globotriaozilszvingozin (Lizo-Gb3) felhalmozódását.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### Hatásosság

A pegunigalidáz-alfa hatásosságát és biztonságosságát 142 betegnél (94 férfi és 48 nő) értékelték, közülük 112 beteg kapott 1 mg/ttkg pegunigalidáz-alfát minden második héten.

##### Betegség szubsztrát

Egy I./II. fázisú vizsgálatban pegunigalidáz-alfával kezelt, kezelésre naiv betegek vesebiopsziáinak elemzése a vese peritubularis kapillárisaiból származó globotriaozilceramid (Gb3) szubsztrát mennyiségének 68%-os csökkenését igazolta a BLISS-pontszámmal (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*) mérve a teljes populációban (beleértve a nőket, a betegség klasszikus formájában szenvedő férfiakat és a betegség nem klasszikus formájában szenvedő férfiakat, különböző vizsgált dózisok esetén; n=13) 6 hónapig tartó kezelés után. Ezenkívül a rendelkezésre álló biopsziával rendelkező 13 alany közül 11-nél jelentősen ( $\geq 50\%$ ) csökkent a BLISS-pontszám 6 hónapig tartó kezelést követően. A plazma Lyso-Gb3 49%-kal csökkent 12 hónapos kezelés után (n=16), és 83%-kal 60 hónapos kezelés után (n=10). Egy III. fázisú vizsgálatban, amelyben a betegek agalidáz-bétárról váltottak pegunigalidáz-alfára, a plazma Lyso-Gb3-értékei stabilak maradtak 24 hónapig tartó kezelés után (+3,3 nmol/l átlagérték, n=48).

##### Vesefunkció

A vesefunkciót a becsült glomerulusfiltrációs ráta (eGFR – CKD-EPI-egyenlet) segítségével értékelték, és az eGFR meredekségének éves változása volt a hatásosság elsődleges végpontja a korábban ERT-vel kezelt felnőtt Fabry-betegeken végzett két, III. fázisú vizsgálatban: BALANCE (fő vizsgálat), randomizált, kettős vak, közvetlen összehasonlításos vizsgálat agalidáz-bétárral, az agalidáz-bétárról történő váltás után 12 hónappal (elsődleges elemzés) és 24 hónappal, valamint egy nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálat az agalidáz-alfáról való váltás után. Mindkét vizsgálatot egy hosszú távú kiterjesztett vizsgálat követte.

A fő vizsgálatból nem vonható le végső következtetés azzal kapcsolatban, hogy a pegunigalzidáz-alfa nem inferior az agalzidáz-bétával összehasonlítva. Ezt az eGFR meredekségének éves változásával mérték, mivel az elsődleges végpont összehasonlításának adatai a 12. hónapban önmagukban nem voltak kellően informatívak a vizsgálat felépítése és mérete miatt. Mindazonáltal a pegunigalzidáz és az összehasonlító agalzidáz-béta esetén az eGFR medián meredeksége a kiindulástól a 24. hónapig hasonló volt. A 12. hónapban az eGFR átlagos meredeksége  $-2,507$  ml/perc/ $1,73$  m<sup>2</sup>/év volt a pegunigalzidáz-alfa karnál és  $-1,748$  agalzidáz-béta karnál (a különbség  $-0,749$  [ $-3,026$ ,  $1,507$ ] volt). A 24. hónapban az eGFR medián meredeksége  $-2,514$  [ $-3,788$ ;  $-1,240$ ] ml/perc/ $1,73$  m<sup>2</sup>/év volt a pegunigalzidáz-alfa esetén és  $-2,155$  [ $-3,805$ ;  $-0,505$ ] agalzidáz-béta esetén (a különbség  $-0,359$  [ $-2,444$ ;  $1,726$ ]).

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Elfabrio vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a Fabry-betegség kezelésében (lásd 4.2 pont: „Gyermekek és serdülők”).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A pegunigalzidáz-alfa plazma farmakokinetikai (PK) profilját 0,2, 1 és 2 mg/ttkg-os dózisonál írták le a klinikai fejlesztés során, kéthetente adagolva Fabry-betegséggel élő felnőtt betegeknek. A farmakokinetikai eredmények mindhárom dózisszint esetén azt mutatták, hogy az enzim a 2 hetes intervallumok alatt végig kimutatható volt, plazma felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) 53-134 óra között volt dóziscsoportonként és a vizit napján. Az  $AUC_{0-\infty}$  átlagértéke a dózis növelésével nőtt az 1. napon és a vizsgálat során. A dózissal normalizált  $AUC_{0-2wk}$  átlagértékei hasonlóak voltak minden dózisszint esetén, ami a dózissal egyenesen arányos. Azoknál a betegeknek, akik 1 és 2 mg/ttkg Elfabrio-t kaptak, az átlagos  $t_{1/2}$  és  $AUC_{0-\infty}$  emelkedett a kezelés időtartamának növekedésével, és ennek megfelelően csökkent a  $Cl$  és a  $V_z$  értéke, ami telített clearance-re utal.

A pegunigalzidáz-alfa egy fehérje, várhatóan peptid hidrolízissel metabolikus úton lebomlik. Következésképpen károsodott májfunkció várhatóan nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben az Elfabrio farmakokinetikáját. A pegunigalzidáz-alfa molekulatömege  $\sim 116$  kDa, ami kétszerese a glomeruláris szűrés határértékének, így kizárja a filtrációt és/vagy a proteolitikus lebontást a vesékben.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Nem történtek állatkísérletek az Elfabrio karcinogén vagy mutagén potenciáljának értékelésére.

Az egereken végzett 6 hónapos krónikus toxicitási vizsgálatban kizárólag azokban a hím és nőstény állatokban nőtt az incidenciája és/vagy átlagos súlyossága a multifokális nephropathiának és az intersticiális lymphocita infiltrációnak a vesében, valamint a hepatocytás vacuolációnak és a hepatocytá nekrózisnak a májban, amelyek nagy dózisu, 40 mg/ttkg injekciót kaptak (1 mg/ttkg-os dózis utáni humán expozíció 3,2-szerese az AUC-érték alapján); májmoknál fokozódott a Kupffer-sejtek hypertrophiájának előfordulása a májban (emberben 1 mg/ttkg-os dózis után elért AUC 7,6-szorosának alkalmazása esetén); minden probléma megszűnt a felépülési időszak alatt. Állatkísérletek során a szisztémás expozíció alacsony volt a magzatban (az anyaállat szisztémás expozíciójának 0,005 és 0,025%-a között) és a szoptatott kölykökben (az anya szisztémás expozíciójának legfeljebb 0,014%-a) az anyák pegunigalzidáz-alfával történő ismétlődő kezelése után. A termékenységre és az embrionális magzati fejlődésre vonatkozó toxicitási vizsgálatok nem mutattak károsodott termékenységre, embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jelet. A pegunigalzidáz-alfával azonban nem végeztek prenatális és posztnatális fejlődési toxicitási vizsgálatokat, és a magzatra és az utódokra vonatkozó kockázatok a késői vemhesség és laktáció során nem ismertek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

trinátrium-citrát-dihidrát  
citromsav  
nátrium-klorid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év.

#### Hígított infúziós oldat

A kémiai és fizikai stabilitás alkalmazás közben 72 órán keresztül állt fenn 2 °C - 8 °C-on és 25 °C alatt egyaránt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős, és általában nem lehet hosszabb 24 óránál hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C), vagy 8 óránál, ha 25 °C alatt tárolják, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

10 ml-es injekciós üveg (15R átlátszó üveg) gumidugóval és lepattintható alumínium kupakkal lezárva.

1, 5 vagy 10 db injekciós üveg kiszerelésenként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Az Elfabrio kizárólag intravénásan alkalmazható. Aszeptikus technikát kell alkalmazni. Az injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra alkalmas.

Szennyeződés gyanúja esetén az injekciós üveget nem szabad használni. Kerülje a gyógyszer felrázását vagy felkeverését.

Szűrővel ellátott tűket az infúzió elkészítése során nem szabad használni.

A hígítandó injekciós üvegek számát az egyes betegek testtömege alapján kell meghatározni, és a szükséges injekciós üvegeket ki kell venni a hűtőszekrényből, hogy szobahőmérsékletűek legyenek (körülbelül 30 perc alatt).

## Hígítás

- 1) Határozza meg az infúzióhoz szükséges injekciós üvegek teljes számát.

A szükséges injekciós üvegek száma az egyes betegeknel szükséges teljes dózison alapul, és a testtömeg-alapú adagoláshoz ki kell számítani azt.

Példa a teljes dózis kiszámítására egy 80 kg-os betegnél, akinek 1 mg/ttkg-os dózist írtak fel:

- A beteg testtömege (kg-ban)  $\div 2 =$  a dózis térfogata (ml-ben).
- Példa: 80 kg-os beteg  $\div 2 = 40$  ml (a felszívásra kerülő mennyiség).
- Tekintettel arra, hogy minden injekciós üvegből 10 ml-t lehet felszívni, ebben a példában 4 injekciós üvegre van szükség.

- 2) Hígítás előtt hagyja a szükséges számú injekciós üveget szobahőmérsékletre melegedni (körülbelül 30 perc).

Szemrevételezéssel ellenőrizze az injekciós üvegeket. Ne használja, ha a kupak hiányzik vagy sérült. Ne használja, ha részecskék vannak benne vagy elszíneződött.

Kerülje az injekciós üveg felrázását vagy felkeverését.

- 3) Az infúziós zsákból szívjon ki az 1. lépésben kiszámított térfogatú 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót, és azt dobja ki.
- 4) Szívja fel a szükséges mennyiségű Elfabrio oldatot az injekciós üvegekből, és hígítsa fel 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval az alábbi 4. táblázatban megadott, a beteg testtömege alapján kiszámított teljes térfogatra.

#### 4. táblázat: A betegek minimális teljes infúziós térfogata testtömeg alapján

A beteg testtömege	Minimális teljes infúziós térfogat
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Fecskendezze az Elfabrio oldatot közvetlenül az infúziós zsákba.

NE fecskendezze az oldatot az infúziós zsák levegőt tartalmazó részébe.

Keverje össze az oldatot úgy, hogy óvatosan megfordítja az infúziós zsákokat; kerülje az erőteljes rázást és felkeverést.

A hígított oldatot alacsony fehérjekötődésű 0,2  $\mu$ m-es, szerelékbe épített (in-line) szűrővel ellátott intravénás infúziós szerelékkel kell beadni.

## Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/23/1724/001

EU/1/23/1724/002

EU/1/23/1724/003

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ  
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt az Elfabrio-t az egyes tagállamokban forgalomba hozzák, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia a nemzeti illetékes hatósággal az oktató program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikáció eszközeit, a terjesztés módját és a program minden egyéb vonatkozását.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol az Elfabrio forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember, aki várhatóan felírja az Elfabrio-t, hozzáférjen a következő oktatási csomaghoz:

- Az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató releváns információkat tartalmaz az egészségügyi szakember számára a betegek és/vagy gondozók képzéséhez a gyógyszer otthoni beadására, amely a következő kulcselemeket írja le:
  - ✓ az infúzió otthoni alkalmazásának feltételeit tartalmazó ellenőrzőlista;
  - ✓ az IRR-ek kezelésére szolgáló gyógyszer felírásának szükségessége, és hogy a beteg/gondozó képes legyen ezeket használni;
  - ✓ szükség esetén premedikáció szükségessége (antihisztaminokkal és/vagy kortikoszteroidokkal) azoknál a betegeknél, akiknél tüneti kezelésre volt szükség;
  - ✓ képzés a pegunigalzidáz-alfa infúzióját beadó személy számára az IRR-ek felismeréséről;
  - ✓ oktatás a pegunigalzidáz-alfa infúzióját beadó személy számára a gyógyszer előkészítéséről és beadásáról, valamint a napló használatáról;
  - ✓ a napló szükségessége és funkciója a kezelőorvossal való kommunikációban;
  - ✓ a gondozó jelenlétének fontossága abban az esetben, ha sürgősségi orvosi ellátásra van szükség;
- útmutató a beteg/gondozó/egészségügyi szakember számára az otthoni gyógyszerbeadással kapcsolatban, amely a következő kulcselemeket írja le:
  - ✓ lépésről lépésre útmutatást nyújt az előkészítési és beadási technikával kapcsolatban, beleértve a megfelelő aseptikus technika alkalmazását;
  - ✓ a dózis és az infúzió sebessége, amelyet a kezelőorvos fog meghatározni;
  - ✓ az IRR-ek jelei és tünetei, valamint azok kezelése vagy ellátása;
  - ✓ a gondozó jelenlétének fontossága a beteg monitorozása céljából abban az esetben, ha sürgősségi orvosi ellátásra van szükség;
  - ✓ a kezelőorvos által az IRR-re vagy az előkezelésre felírt gyógyszernek otthon elérhetőnek kell lennie, és ennek megfelelően kell alkalmazni;
  - ✓ a naplót kell használni az infúzió és az esetleges IRR rögzítésére, a naplót el kell vinni a kezelőorvosi vizitekre.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Elfabrio 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
pegunigalidáz-alfa

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg pegunigalidáz-alfát tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként  
(2 mg/ml).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

trinátrium-citrát-dihidrát  
citromsav  
nátrium-klorid  
További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

koncentrátum oldatos infúzióhoz

20 mg/10 ml  
1 injekciós üveg  
5 injekciós üveg  
10 injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Hígítás után intravénás alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Elfabrio 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
pegunigalzidáz-alfa  
hígítás után iv.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Intravénás alkalmazás

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Elfabrio 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz pegunigalzidáz-alfa

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Elfabrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Elfabrio alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Elfabrio-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Elfabrio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Elfabrio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Elfabrio a pegunigalzidáz-alfa nevű hatóanyagot tartalmazza, és enzimpótló kezelésként alkalmazzák igazolt Fabry-betegséggel élő felnőtteknél. A Fabry-betegség egy ritka genetikai betegség, amely a test számos részét érintheti. Fabry-betegséggel élő betegeknél egy zsírtermészetű anyag nem távolítódik el a szervezet sejtjeiből, hanem felhalmozódik az erek falában, ami szervi elégtelenséget okozhat. Ez a zsírtermészetű anyag felhalmozódik a beteg sejtjeiben, mert nincs elég  $\alpha$ -galaktozidáz-A nevű enzimük, amely a lebontásért felelős. Az Elfabrio-t hosszú távon alkalmazzák ezen enzim kiegészítésére vagy pótlására olyan felnőtt betegeknél, akiknél Fabry-betegséget diagnosztizáltak.

#### 2. Tudnivalók az Elfabrio alkalmazása előtt

##### Ne alkalmazza az Elfabrio-t

- ha allergiás a pegunigalzidáz-alfára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Elfabrio alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Önt Elfabrio-val kezelik, mellékhatást tapasztalhat a gyógyszer beadásához használt infúzió alkalmazása alatt vagy közvetlenül azt követően (lásd 4. pont). Ez egy úgynevezett **infúzióval kapcsolatos reakció**, amely néha súlyos is lehet.

- Az infúzióval kapcsolatos reakciók közé tartozik a szédülés, a fejfájás, a hányinger, az alacsony vérnyomás, a fáradtság és a láz. Ha infúzióval kapcsolatos reakciót tapasztal, **azonnal forduljon kezelőorvosához**.
- Ha infúzióval kapcsolatos reakciója van, további gyógyszereket kaphat a reakció kezelésére vagy a jövőbeni reakciók kialakulásának megelőzésére. Ezek a gyógyszerek lehetnek allergia kezelésére használt gyógyszerek (antihisztaminok), láz kezelésére szolgáló gyógyszerek (lázcsillapítók) és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (kortikoszteroidok).
- Ha az infúzióval kapcsolatos reakció súlyos, kezelőorvosa azonnal leállítja az infúziót, és megkezd a megfelelő orvosi kezelést, vagy lelassítja az infúzió beadási sebességét.
- Ha az infúzióval kapcsolatos reakciók súlyosak és/vagy a gyógyszer hatása megszűnik, kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni annak ellenőrzésére, hogy vannak-e olyan ellenanyagok a vérben, amelyek befolyásolhatják a kezelés kimenetelét.
- Legtöbbször még akkor is megkaphatja az Elfabrio-t, ha infúzióval kapcsolatos reakciót tapasztal.

Nagyon ritka esetekben előfordulhat, hogy az Ön immunrendszere nem ismeri fel az Elfabrio-t, ami immunológiai vesebetegséghez (membranoproliferatív glomerulonefritiszhez) vezet. A klinikai vizsgálatok során csak egy ilyen eset fordult elő, és az egyetlen jelentett tünet a vesefunkció átmeneti csökkenése volt a vizeletben feleslegben megjelenő fehérjékkal. A tünetek a kezelés leállításával megszűntek.

## **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél. Az Elfabrio biztonságosságát és hatásosságát 0 és betöltött 18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

## **Egyéb gyógyszerek és az Elfabrio**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

## **Terhesség és szoptatás**

Nem alkalmazhatja az Elfabrio-t, ha terhes, mert az Elfabrio terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem ismert, hogy az Elfabrio kiválasztódik-e az anyatejbe. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg szoptat vagy tervezi, hogy szoptatni fog. Az Elfabrio alkalmazása előtt kezelőorvosa segíteni fog eldönteni, hogy a szoptatást függesztik-e fel, vagy megszakítják-e a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermeke, valamint az Elfabrio előnyét az Ön szempontjából.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Elfabrio szédülést vagy forgó érzést okozhat. Ha szédül vagy forgó érzést tapasztal az Elfabrio alkalmazásának napján, ne vezessen gépjárművet, illetve tartózkodjon a gépek kezelésétől, amíg jobban nem érzi magát.

## **Az Elfabrio nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer 48 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2%-ának felnőtteknél.



### 3. Hogyan kell alkalmazni az Elfabrio-t

Ezt a gyógyszert csak a Fabry-betegség vagy más hasonló betegségek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett szabad alkalmazni, és csak egészségügyi szakember adhatja be.

A gyógyszer ajánlott adagja 1 mg/ttkg kéthetente egyszer alkalmazva.

Kezelőorvosa tanácsolhatja Önnek, hogy a kezelés otthon történjen, feltéve, hogy megfelel bizonyos feltételeknek. Kérjük, forduljon kezelőorvosához, ha otthon szeretné a kezelést alkalmazni.

Lásd az egészségügyi szakembereknek szóló információkat a betegtájékoztató végén.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás az infúzió beadása alatt vagy röviddel azután jelentkezik („infúzióval kapcsolatos reakció”, lásd 2. pont: „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Az Elfabrio-kezelés alatt a következő reakciókat észlelheti:

#### Súlyos kimenetelű mellékhatások

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet):

- túlérzékenység és súlyos allergiás reakció (tünete lehet: a légúti izmok túlzott és elhúzódnó összehúzódása, ami légzési nehézséget okoz (hörgőgörcs), az arc, a száj és a torok duzzanata, sípoló légzés, alacsony vérnyomás, csalánkiütés, nyelési nehézség, bőrkiütés, légszomj, kipirulás, mellkasi kellemetlen érzés, viszketés, tüszögés és orrdugulás).

Ha ezek a mellékhatások jelentkeznek, azonnal forduljon orvoshoz, és állítsa le az infúziót. Szükség esetén kezelőorvosa gyógyszeres kezelést fog adni Önnek.

#### Egyéb mellékhatások többek között

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet)

- infúzióval kapcsolatos reakciók
- gyengeség
- émelygés (hányinger)
- bőrkiütés
- hasi fájdalom
- szédülés
- fájdalom
- mellkasi fájdalom
- fejfájás
- izomfájdalom és ízületi fájdalom
- zsibbadás, bizsergés vagy tűszúrásérzés (parestézia)
- viszketés
- hasmenés
- hányás
- hidegrázás
- bőrpír (eritéma)
- forgó érzés (szédülés), izgalom, ingerlékenység vagy zavartság
- normál szívritmus megváltozása
- izgatottság

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 embert érinthet)

- remegés (tremor)
- magasvérnyomás (hipertenzió)
- hörgőgörcs (a hörgőizom összehúzódása a légutak elzáródásához vezethet) és légzési nehézség
- torokirritáció
- emelkedett testhőmérséklet
- alvászavar (inszomnia)
- nyugtalan láb szindróma
- idegkárosodás a karban és lábben, amely fájdalmat vagy zsibbadást, égő érzést és bizsergést okoz (perifériás neuropátia)
- idegi fájdalom (neuralgia)
- égő érzés
- kipirulás
- a gyomorsav visszajutása a nyelőcsőbe (úgynevezett gastro-özofageális reflux betegség)
- a gyomor belső rétegének gyulladása (diszpepszia)
- emésztési zavar
- szelesség (puffadás)
- csökkent izzadás (hipohidrózis)
- immunológiai vesebetegség, amely fokozott mennyiségű fehérje jelenlétét okozza a vizeletben és a veseműködés károsodásához vezet (membranoproliferatív glomerulonefritisz)
- krónikus vesebetegség
- fokozott mennyiségű fehérje jelenléte a vizeletben (proteinuria)
- szövetkárosodás, mert a szokásosan vénába beadott gyógyszer szivárog vagy véletlenül a környező szövetbe kerül (az infúzió helyén történő extravazáció)
- a lábszár vagy a kéz duzzanata (ödéma)
- karok vagy lábak duzzanata
- influenzaszerű betegség
- orrdugulás és tüszögés
- az infúzió beadási helyén jelentkező fájdalom
- laborvizsgálattal mérve a vérben emelkedett a májenzimek és húgysav szintje, magasabb a vizelet fehérje/kreatinin arány, a vizeletben magasabb a fehérvérsejtszám
- testsúlynövekedés
- alacsony vérnyomás (hipotenzió)
- alacsony szívfrekvencia (bradikardia)
- a szívkamra falának megvastagodása

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell az Elfabrio-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó.

Hígítás után a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a hígított oldat legfeljebb 24 órán át hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) vagy legfeljebb 8 órán át szobahőmérsékleten (25 °C alatt) tárolható.

Ne használja ezt a gyógyszert, ha részecskéket lát benne vagy elszíneződést észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Elfabrio?**

- A készítmény hatóanyaga a pegunigalzidáz-alfa. 20 mg pegunigalzidáz-alfát tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként (2 mg/ml).
- Egyéb összetevők: trinátrium-citrát-dihidrát, citromsav és nátrium-klorid (lásd 2. pont: „Az Elfabrio nátriumot tartalmaz”).

### **Milyen az Elfabrio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Átlátszó és színtelen oldat átlátszó üvegből készült injekciós üvegben, gumidugóval és lepattintható alumínium kupakkal lezárva.

Kiszerezések: 1, 5 vagy 10 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +43 1 4073919

#### **България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29201205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.  
Tel: +420 261221745

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: +46 8 753 35 20

**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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezeléseikre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

-----  
Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Hígítás (aszzeptikus technikát alkalmazva)

- 1) Határozza meg az infúzióhoz szükséges injekciós üvegek teljes számát.

A szükséges injekciós üvegek száma az egyes betegeknek szükséges teljes dózison alapul, és a testtömeg-alapú adagoláshoz ki kell számítani azt.

Példa a teljes dózis kiszámítására egy 80 kg-os betegnél, akinek 1 mg/ttkg-os dózist írtak fel:

- A beteg testtömege (kg-ban)  $\div$  2 = a dózis térfogata (ml-ben)
- Példa: 80 kg-os beteg  $\div$  2 = 40 ml (a felszívásra kerülő mennyiség).
- Tekintettel arra, hogy minden injekciós üvegből 10 ml-t lehet felszívni, ebben a példában 4 injekciós üvegre van szükség.

- 2) Hígítás előtt hagyja a szükséges számú injekciós üveget szobahőmérsékletűre melegedni (körülbelül 30 perc).

Szemrevételezéssel ellenőrizze az injekciós üvegeket. Ne használja, ha a kupak hiányzik vagy sérült. Ne használja, ha részecskék vannak benne vagy elszíneződött. Kerülje az injekciós üveg felrázását vagy felkeverését.

- 3) Az infúziós zsákból szívjon ki az 1. lépésben kiszámított térfogatú 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót, és azt dobja ki.

- 4) Szívja fel a szükséges mennyiségű Elfabrio oldatot az injekciós üvegekből, és hígítsa fel 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval az alábbi táblázatban megadott, a beteg testtömege alapján kiszámított teljes térfogatra.

**A betegek minimális teljes infúziós térfogata testtömeg alapján**

A beteg testtömege	Minimális teljes infúziós térfogat
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Fecskendezze az Elfabrio oldatot közvetlenül az infúziós zsákba.

NE fecskendezze az oldatot az infúziós zsák levegőt tartalmazó részébe.

Keverje össze az oldatot úgy, hogy óvatosan megfordítja az infúziós zsákot; kerülje az erőteljes rázást és felkeverést.

A hígított oldatot alacsony fehérjekötődésű 0,2  $\mu$ m-es, szerelékbe épített (in-line) szűrővel ellátott intravénás infúziós szerelékkel kell beadni.