

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Elfabrio 2 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 20 mg di pegunigalsidasi alfa in un volume di 10 mL a una concentrazione di 2 mg/mL.

Il dosaggio indica la quantità di pegunigalsidasi alfa tenendo conto della pegilazione.

Pegunigalsidasi alfa è prodotta in cellule di tabacco (cellule BY2 di *Nicotiana tabacum*) usando la tecnologia del DNA ricombinante.

Il principio attivo, pegunigalsidasi alfa, è un coniugato covalente di prh-alfa-GAL A e polietilene glicole (PEG).

La potenza di questo medicinale non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non pegilata della stessa classe terapeutica. Per maggiori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 48 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione

Soluzione trasparente e incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Elfabrio è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti adulti con diagnosi confermata di malattia di Fabry (deficit di alfa-galattosidasi).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Elfabrio deve essere gestito da un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da malattia di Fabry.

Misure di supporto medico appropriate devono essere prontamente disponibili quando Elfabrio è somministrato a pazienti che non sono mai stati trattati prima o che hanno manifestato reazioni severe di ipersensibilità a Elfabrio in passato.

Il pretrattamento con antistaminici e/o corticosteroidi può essere consigliabile per pazienti che hanno manifestato in precedenza reazioni di ipersensibilità al trattamento con Elfabrio o con altre terapie enzimatiche sostitutive (*enzyme replacement therapies*, ERT) (vedere paragrafo 4.4).

### Posologia

La dose raccomandata di pegunigalsidasi alfa è di 1 mg/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni due settimane.

Per le istruzioni sulla ricostituzione, vedere paragrafo 6.6.

### Pazienti precedentemente trattati con agalsidasi alfa o beta

Per i primi 3 mesi (6 infusioni) di trattamento con Elfabrio, il regime di pretrattamento deve essere preservato e deve essere interrotto gradualmente in base alla giusta tollerabilità dei pazienti.

### Popolazioni speciali

#### Compromissione renale o epatica

Non è necessario alcun adeguamento della dose in pazienti con compromissione renale o epatica.

#### Anziani (età ≥ 65 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Elfabrio in pazienti di età maggiore di 65 anni non sono state valutate e per questi pazienti non possono essere raccomandati regimi posologici alternativi. I pazienti anziani possono essere trattati con la stessa dose degli altri pazienti adulti, vedere paragrafo 5.1.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Elfabrio nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Solo per infusione endovenosa.

Elfabrio non deve essere infuso nella stessa linea endovenosa con altri medicinali.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Dopo la preparazione, la diluizione deve essere somministrata mediante infusione endovenosa e filtrata attraverso un filtro in linea da 0,2 µm a basso legame proteico.

Il paziente deve essere monitorato per la comparsa di reazioni correlate a infusione (*infusion-related reactions*, IRR) per due ore dopo l'infusione; vedere paragrafo 4.4.

Per ulteriori informazioni sulla manipolazione di Elfabrio prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### Somministrazione a domicilio

L'infusione di Elfabrio a domicilio può essere presa in considerazione se il paziente tollera bene le infusioni e non ha precedenti di IRR moderate o severe da alcuni mesi.

La decisione di passare all'infusione a domicilio deve essere adottata previa valutazione e raccomandazione del medico curante. Il paziente deve essere stabile dal punto di vista medico.

Devono essere confermate e a disposizione dell'operatore sanitario incaricato dell'infusione domiciliare attrezzature, risorse e procedure, inclusa la formazione, per l'infusione domiciliare.

L'operatore sanitario deve essere disponibile durante tutta l'infusione domiciliare e per un determinato periodo dopo di essa.

Il medico curante e/o l'infermiere devono fornire al paziente e/o al *caregiver* una formazione appropriata prima dell'inizio dell'infusione a domicilio. La dose e la velocità di infusione usate in ambiente domiciliare devono restare uguali a quelle usate in ambiente ospedaliero; possono essere modificate solo sotto la supervisione del medico curante.

#### Velocità e durata dell'infusione

**Tabella 1: Dose e durata dell'infusione raccomandate per la somministrazione endovenosa di Elfabrio**

<b>Infusione iniziale di 1 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane</b>			
<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Volume totale (mL)</b>	<b>Durata dell'infusione</b>	<b>Velocità di infusione*</b>
fino a 70	150 mL	non meno di 3 ore	0,83 mL/min (50 mL/h)
70-100	250 mL	non meno di 3 ore	1,39 mL/min (83,33 mL/h)
> 100	500 mL	non meno di 3 ore	2,78 mL/min (166,67 mL/h)
<b>Infusione di mantenimento</b>			
La durata finale dell'infusione può essere ottenuta in base alla tollerabilità del paziente. L'aumento della velocità di infusione deve essere ottenuto gradualmente a partire dalla velocità della prima infusione.			
<b>1 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane</b>			
<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Volume totale (mL)</b>	<b>Durata dell'infusione</b>	<b>Velocità di infusione*</b>
fino a 70	150 mL	non meno di 1,5 ore	1,68 mL/min (100 mL/h)
70-100	250 mL	non meno di 1,5 ore	2,78 mL/min (166,67 mL/h)
> 100	500 mL	non meno di 1,5 ore	5,56 mL/min (333,33 mL/h)

\*la velocità di infusione può essere modificata in caso di reazione all'infusione (vedere paragrafo 4.4)

Se i pazienti manifestano reazioni correlate a infusione, incluse reazioni di ipersensibilità o reazioni anafilattiche, durante l'infusione, questa deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviato un trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti che manifestano reazioni avverse durante l'infusione domiciliare devono interrompere immediatamente l'infusione e rivolgersi a un operatore sanitario. Le infusioni successive potrebbero dover essere effettuate in un contesto ospedaliero.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Reazioni correlate a infusione

Sono state segnalate reazioni correlate a infusione (IRR), definite come qualsiasi evento avverso correlato comparso dopo l'inizio dell'infusione e fino a 2 ore dopo la fine dell'infusione (vedere paragrafo 4.8). I sintomi di IRR osservati più comunemente sono stati ipersensibilità, prurito, nausea, capogiro, brividi e dolore muscolare.

La gestione delle IRR deve basarsi sulla severità della reazione e includere il rallentamento della velocità di infusione e il trattamento con medicinali come antistaminici, antipiretici e/o corticosteroidi, per le reazioni da lievi a moderate. Il pretrattamento con antistaminici e/o corticosteroidi può prevenire reazioni successive nei casi in cui sia stato necessario un trattamento sintomatico, anche se si sono verificate IRR in alcuni pazienti che avevano ricevuto il pretrattamento (vedere paragrafo 4.2).

### Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità sono state segnalate in pazienti durante gli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Come con qualsiasi medicinale proteico endovenoso, possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità di tipo allergico che possono includere angioedema localizzato (inclusa tumefazione del viso, della bocca e della gola), broncospasmo, ipotensione, orticaria generalizzata, disfagia, eruzione cutanea, dispnea, rossore, fastidio al torace, prurito e congestione nasale. Se si verificano reazioni allergiche o di tipo anafilattico severo, è raccomandata l'interruzione immediata di Elfabrio e devono essere seguiti gli standard medici in vigore per il trattamento medico di emergenza.

Nei pazienti che hanno manifestato reazioni di ipersensibilità severe durante l'infusione di Elfabrio, si deve prestare cautela in caso di *re-challenge* e deve essere prontamente disponibile assistenza medica appropriata. Inoltre, per i pazienti che hanno manifestato reazioni di ipersensibilità severe con l'infusione di ERT, incluso Elfabrio, deve essere prontamente disponibile un supporto medico appropriato.

### Immunogenicità

Negli studi clinici è stato osservato lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) indotti dal trattamento (vedere paragrafo 4.8).

La presenza di ADA anti-Elfabrio può essere associata a un maggior rischio di reazioni correlate a infusione ed è più probabile che si verifichino IRR severe in pazienti ADA-positivi. I pazienti che sviluppano reazioni immunitarie o all'infusione in seguito al trattamento con Elfabrio devono essere sottoposti a monitoraggio.

Inoltre, devono essere monitorati i pazienti ADA-positivi ad altre terapie enzimatiche sostitutive, quelli che hanno manifestato reazioni di ipersensibilità a Elfabrio e quelli che passano a Elfabrio.

### Glomerulonefrite membranoproliferativa

Durante il trattamento con ERT possono verificarsi depositi di immunocomplessi, come manifestazione di una risposta immunologica al medicinale. Un singolo caso di glomerulonefrite membranoproliferativa è stato segnalato durante lo sviluppo clinico di Elfabrio, dovuto a immunodepositi nei reni (vedere paragrafo 4.8). Questo evento ha portato a un declino temporaneo della funzione renale, che è migliorata con l'interruzione del medicinale.

### Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 48 mg di sodio per flaconcino equivalente al 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione e di metabolismo *in vitro*. In base al suo metabolismo, è improbabile che pegunigalsidasi alfa sia coinvolta in interazioni farmacologiche mediate dal citocromo P450.

Elfabrio è una proteina e si prevede che sia metabolicamente degradata attraverso l'idrolisi dei peptidi.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di pegunigalsidasi alfa in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Elfabrio durante la gravidanza se non chiaramente necessario.

### Allattamento

Non è noto se pegunigalsidasi alfa/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di Elfabrio nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Elfabrio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non sono disponibili studi di valutazione dell'effetto potenziale di pegunigalsidasi alfa sulla fertilità nell'uomo. Gli studi sugli animali non mostrano evidenze di compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Dopo la somministrazione di Elfabrio, in alcuni pazienti sono stati osservati capogiro o vertigine. Tali pazienti devono astenersi dal guidare veicoli o dall'usare macchinari finché i sintomi non si sono risolti.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state reazioni correlate a infusione nel 6,3% dei pazienti, seguite da ipersensibilità e astenia riportate ciascuna dal 5,6% dei pazienti.

Negli studi clinici, 5 pazienti (3,5%) hanno manifestato una reazione grave che è stata considerata correlata a Elfabrio. Quattro di queste reazioni sono state di ipersensibilità confermata mediata da IgE (broncospasmo, ipersensibilità), si sono verificate dopo la prima infusione di Elfabrio e si sono risolte entro il giorno successivo alla loro comparsa.

### Tabella delle reazioni avverse

I dati riportati di seguito riflettono i dati ottenuti da 141 pazienti con malattia di Fabry che hanno ricevuto Elfabrio in 8 studi clinici, seguendo la posologia di 1 mg/kg ogni due settimane o 2 mg/kg ogni quattro settimane per un minimo di 1 infusione e fino a 6 anni.

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 2. Le informazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 2: Reazioni avverse segnalate durante il trattamento con Elfabrio**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	
	Comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	ipersensibilità* ipersensibilità di tipo I*	
Disturbi psichiatrici	agitazione*	insonnia
Patologie del sistema nervoso	parestesia* capogiro* cefalea*	sindrome delle gambe senza riposo neuropatia periferica nevralgia sensazione di bruciore tremore*
Patologie dell'orecchio e del labirinto	vertigine	
Patologie vascolari		rossore ipotensione* ipertensione* linfedema
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		broncospasmo* dispnea* irritazione della gola* congestione nasale* starnuto*
Patologie gastrointestinali	nausea* dolore addominale* diarrea vomito*	malattia da reflusso gastroesofageo gastrite dispepsia flatulenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea* eritema* prurito*	ipoidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia dolore muscoloscheletrico*	
Patologie renali e urinarie		glomerulonefrite membranoproliferativa malattia renale cronica proteinuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		dolore del capezzolo
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia* brividi* dolore toracico* dolore*	stravasamento in sede di infusione edema malattia simil-influenzale dolore in sede di infusione
Esami diagnostici		temperatura corporea aumentata* enzimi epatici aumentati rapporto proteine/creatinina nelle urine aumentato globuli bianchi nelle urine acido urico ematico aumentato peso aumentato
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	reazione correlata a infusione*	

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	
	Comune	Non comune
Patologie cardiache	extrasistoli sopraventricolari	bradicardia* ipertrofia del ventricolo sinistro
<p>I seguenti termini preferiti sono stati raggruppati nella Tabella 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipersensibilità include: ipersensibilità a farmaci</li> <li>• agitazione include: nervosismo</li> <li>• dolore addominale include: fastidio addominale</li> <li>• eruzione cutanea include: eruzione cutanea maculo-papulare ed eruzione cutanea pruriginosa</li> <li>• rigidità muscoloscheletrica registrata come dolore muscoloscheletrico include: mialgia</li> <li>• astenia include: malessere e stanchezza</li> <li>• dolore toracico include: fastidio al torace e dolore toracico non cardiaco</li> <li>• dolore include: dolore alle estremità</li> <li>• edema periferico registrato come edema</li> </ul>		

\* Termini preferiti considerati come IRR come descritto nella sezione seguente.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Reazioni correlate a infusione (reazioni avverse entro 2 ore dall'infusione)

IRR sono state segnalate in un totale di 32 pazienti (22%): 26 pazienti (23%) trattati con 1 mg/kg ogni due settimane e 6 pazienti (20%) trattati con 2 mg/kg ogni quattro settimane. I sintomi segnalati più frequentemente associati a IRR per il dosaggio di 1 mg/kg sono stati ipersensibilità, brividi, capogiro, eruzione cutanea e prurito. Per la dose di 2 mg/kg il sintomo segnalato più frequentemente è stato il dolore. Le IRR sono state per lo più di intensità lieve o moderata e si sono risolte con un trattamento continuo; tuttavia, 5 pazienti (tutti maschi, dose 1 mg/kg), hanno manifestato 5 IRR severe. Queste 5 IRR erano anche gravi. Quattro di questi eventi erano reazioni di ipersensibilità di tipo I confermate e 3 hanno portato all'interruzione dello studio. Un altro paziente è stato successivamente ritirato dallo studio dopo la comparsa di un'altra IRR moderata. Tutti e 5 i pazienti si sono però ristabiliti entro il giorno successivo alla comparsa con il trattamento appropriato. Le IRR si sono verificate principalmente entro il primo anno di trattamento con Elfabrio, mentre nessuna IRR grave è stata osservata durante e dopo il secondo anno.

#### Immunogenicità

Negli studi clinici, 17 pazienti su 111 (16%) trattati con Elfabrio 1 mg/kg ogni due settimane e 0 pazienti su 30 trattati con Elfabrio 2 mg/kg ogni quattro settimane hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA) indotti dal trattamento.

#### Glomerulonefrite membranoproliferativa

Durante lo sviluppo clinico di Elfabrio, un paziente su 136 ha riportato un evento severo di glomerulonefrite membranoproliferativa dopo aver ricevuto il trattamento per più di 2 anni. Il paziente era ADA-positivo all'inizio delle infusioni. L'evento ha portato a una riduzione transitoria dell'eGFR e a un aumento del livello di proteinuria, senza segni o sintomi aggiuntivi. Una biopsia ha rivelato la natura mediata da immunocomplessi di questo evento. Dopo l'interruzione del trattamento, i valori di eGFR si sono stabilizzati e la glomerulonefrite è stata segnalata come in risoluzione.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).



## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio di Elfabrio durante gli studi clinici. La dose massima di Elfabrio studiata è stata di 2 mg/kg di peso corporeo ogni due settimane e non sono stati identificati segni e sintomi specifici con dosi superiori. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state reazioni correlate a infusione e dolore alle estremità. Nel caso in cui si sospetti un sovradosaggio, deve essere richiesta assistenza medica di emergenza.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, enzimi, codice ATC: A16AB20.

#### Meccanismo d'azione

Il principio attivo di Elfabrio è pegunigalsidasi alfa. Pegunigalsidasi alfa è una forma ricombinante pegilata dell' $\alpha$ -galattosidasi-A umana. La sequenza di aminoacidi della forma ricombinante è simile a quella dell'enzima umano naturale.

Pegunigalsidasi alfa integra o sostituisce l' $\alpha$ -galattosidasi-A, l'enzima che catalizza l'idrolisi dei gruppi  $\alpha$ -galattosile terminali di oligosaccaridi e polisaccaridi nel lisosoma, riducendo la quantità di globotriaosilceramide (Gb3) e globotriaosilsfingosina (LYso-Gb3) accumulate.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Efficacia

L'efficacia e la sicurezza di pegunigalsidasi alfa sono state valutate in 142 pazienti (94 uomini e 48 donne), 112 dei quali avevano ricevuto pegunigalsidasi alfa 1 mg/kg a settimane alterne.

##### Substrato della malattia

Le analisi delle biopsie renali di pazienti *naïve* trattati con pegunigalsidasi alfa in uno studio di fase 1/2 hanno mostrato una riduzione del 68% del substrato globotriaosilceramide (Gb3) dai capillari peritubulari renali, misurato mediante il punteggio BLISS (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*), nella popolazione generale (tra cui donne, uomini con forma classica e uomini con forma non classica esposti a diverse dosi testate; n = 13) dopo 6 mesi di trattamento. Inoltre, 11 pazienti su 13 per cui erano disponibili biopsie hanno presentato una riduzione sostanziale ( $\geq 50\%$ ) del punteggio BLISS dopo 6 mesi di trattamento. La Lyso-Gb3 plasmatica è diminuita del 49% dopo 12 mesi di trattamento (n = 16) e dell'83% dopo 60 mesi di trattamento (n = 10). In uno studio di fase 3, in cui i pazienti erano passati da agalsidasi beta a pegunigalsidasi alfa, i valori della Lyso-Gb3 plasmatica sono rimasti stabili dopo 24 mesi di trattamento (valore medio +3,3 nM; n = 48).

##### Funzione renale

La funzione renale è stata valutata attraverso la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR, equazione CKD-EPI) e la sua pendenza annualizzata è stato l'*endpoint* primario di efficacia in due studi di fase 3 su pazienti adulti con malattia di Fabry precedentemente trattati con ERT: BALANCE (lo studio principale), un confronto diretto, randomizzato, in doppio cieco con agalsidasi beta, dopo il passaggio da agalsidasi beta al mese 12 (analisi primaria) e al mese 24, e uno studio in aperto a braccio singolo, dopo il passaggio da agalsidasi alfa, entrambi seguiti da uno studio di estensione a lungo termine.

Lo studio principale non consente di giungere a una conclusione definitiva sulla non inferiorità rispetto ad agalsidasi beta misurata in termini di eGFR annualizzata, poiché i dati per il confronto dell'*endpoint* primario al mese 12 non sono stati in grado di fornire, da soli, informazioni sufficienti a causa del disegno e delle dimensioni dello studio. Tuttavia, la mediana delle pendenze dell'eGFR di pegunigalsidasi e dell'agente di confronto agalsidasi beta dal basale al mese 24 è apparsa simile. Al mese 12, le pendenze medie dell'eGFR sono state di -2,507 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/anno per il braccio di trattamento con pegunigalsidasi alfa e di -1,748 per il braccio di trattamento con agalsidasi beta (differenza: -0,749 [-3,026; 1,507]). Al mese 24, le pendenze medie dell'eGFR sono state di -2,514 [-3,788; -1,240] mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/anno per il braccio di trattamento con pegunigalsidasi alfa e di -2,155 [-3,805; -0,505] per il braccio di trattamento con agalsidasi beta (differenza: -0,359 [-2,444; 1,726]).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Elfabrio in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della malattia di Fabry (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I profili farmacocinetici (PK) plasmatici di pegunigalsidasi alfa sono stati caratterizzati nel corso dello sviluppo clinico a 0,2, 1 e 2 mg/kg somministrati ogni due settimane in pazienti adulti con malattia di Fabry. I risultati farmacocinetici per tutti e tre i livelli di dose hanno dimostrato che l'enzima era disponibile in tutti gli intervalli di 2 settimane con un'emivita ( $t_{1/2}$ ) plasmatica compresa tra 53 e 134 ore nei diversi gruppi di dosaggio e giorni di visita. Il valore medio dell' $AUC_{0-\infty}$  è aumentato all'aumentare della dose il giorno 1 e durante tutto lo studio. I valori medi dell' $AUC_{0-2wk}$  normalizzata per la dose erano simili per tutti i livelli di dose, ad indicare una proporzionalità lineare alla dose. Per i pazienti che hanno ricevuto 1 e 2 mg/kg di Elfabrio, si sono verificati aumenti della  $t_{1/2}$  media e dell' $AUC_{0-\infty}$  all'aumentare della durata del trattamento e corrispondenti riduzioni di Cl e  $V_z$ , il che suggerisce una *clearance* saturata.

Pegunigalsidasi alfa è una proteina e si prevede che sia metabolicamente degradata attraverso l'idrolisi dei peptidi. Di conseguenza, non si prevede che la compromissione della funzione epatica influenzi la farmacocinetica di Elfabrio in modo clinicamente significativo. Il peso molecolare di pegunigalsidasi alfa è di ~116 kDa, pari a due volte il valore di *cut-off* per la filtrazione glomerulare, il che esclude quindi la filtrazione e/o la degradazione proteolitica nei reni.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno o mutageno di Elfabrio.

Nello studio di tossicità cronica della durata di 6 mesi condotto nel topo, l'aumento dell'incidenza e/o della severità media della nefropatia multifocale e dell'infiltrazione linfocitaria interstiziale nei reni e della vacuolizzazione degli epatociti e della necrosi degli epatociti nel fegato è stato limitato a maschi e femmine a cui era stata somministrata un dose elevata pari a 40 mg/kg/iniezione (3,2 volte l'esposizione umana in termini di AUC dopo una dose di 1 mg/kg); nelle scimmie, un aumento dell'incidenza di ipertrofia delle cellule di Kupffer è stato osservato nel fegato (7,6 volte superiore all'AUC raggiunta nell'uomo dopo una dose di 1 mg/kg); tutti questi riscontri si sono risolti durante il periodo di recupero.

Studi sugli animali hanno dimostrato una bassa esposizione sistemica del feto (tra 0,005 e 0,025% dell'esposizione sistemica della madre) e dei piccoli allattati (0,014% massimo rispetto all'esposizione sistemica della madre) a seguito di trattamento ripetuto delle madri con pegunigalsidasi alfa. Gli studi di fertilità e di tossicità dello sviluppo embriofetale non hanno mostrato evidenze di compromissione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia, non sono stati condotti studi di tossicità dello sviluppo prenatale e postnatale con pegunigalsidasi alfa, e i rischi per il feto e i cuccioli durante la parte finale della gravidanza e l'allattamento non sono noti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato tribasico diidrato  
Acido citrico  
Sodio cloruro

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

#### Soluzione per infusione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 72 ore sia a 2 °C - 8 °C sia a temperatura inferiore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero generalmente essere superiori a 24 ore in frigorifero (2 °C - 8 °C) o 8 ore se conservato a temperatura inferiore a 25 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino da 10 mL (vetro trasparente 15R) chiuso con tappo in gomma rivestita e sigillato con capsula di chiusura a strappo in alluminio.

Confezioni da 1, 5 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Elfabrio è esclusivamente per infusione endovenosa. Deve essere usata una tecnica asettica. I flaconcini sono esclusivamente monouso.

Se si sospetta una contaminazione, il flaconcino non deve essere usato. Si deve evitare di scuotere o agitare il medicinale.

Non devono essere usati aghi con filtro durante la preparazione dell'infusione.

Il numero di flaconcini da diluire deve essere determinato in base al peso del singolo paziente e i flaconcini necessari devono essere tolti dal frigorifero per permettere loro di raggiungere la temperatura ambiente (circa 30 minuti).

## Diluizione

- 1) Determinare il numero totale di flaconcini necessari per l'infusione.

Il numero di flaconcini necessari si basa sulla dose totale richiesta per ogni singolo paziente e richiede un calcolo della dose basata sul peso.

Un esempio di calcolo della dose totale per un paziente di 80 kg a cui è stato prescritto 1 mg/kg è il seguente:

- Peso del paziente (in kg)  $\div$  2 = volume della dose (in mL)
- Esempio: paziente di 80 kg  $\div$  2 = 40 mL (volume da prelevare)
- Visto che da ogni flaconcino possono essere prelevati 10 mL, in questo esempio sono necessari 4 flaconcini.

- 2) Lasciare che il numero di flaconcini necessari raggiunga la temperatura ambiente prima della diluizione (circa 30 minuti).

Ispezionare visivamente i flaconcini. Non usarli se la capsula di chiusura manca o è danneggiata. Non usarli se è presente materiale particolato o se il colore è cambiato. Non scuotere o agitare i flaconcini.

- 3) Prelevare dalla sacca per infusione e smaltire un volume di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) pari al volume calcolato al passaggio 1.
- 4) Prelevare il volume richiesto di soluzione di Elfabrio dai flaconcini e diluirlo con soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) a un volume totale basato sul peso del paziente, specificato nella Tabella 4 seguente.

**Tabella 4: Volume di infusione totale minimo per i pazienti in base al peso corporeo**

Peso del paziente	Volume di infusione totale minimo
< 70 kg	150 mL
70-100 kg	250 mL
> 100 kg	500 mL

Iniettare la soluzione di Elfabrio direttamente nella sacca per infusione.

NON iniettare nello spazio d'aria all'interno della sacca per infusione.

Capovolgere delicatamente la sacca per infusione per miscelare la soluzione, evitando di scuoterla o agitarla vigorosamente.

La soluzione diluita deve essere somministrata usando un filtro in linea da 0,2  $\mu$ m a basso legame proteico.

## Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1724/001

EU/1/23/1724/002

EU/1/23/1724/003

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso di Elfabrio in ogni Stato membro in un contesto domiciliare, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma formativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni Stato membro in cui Elfabrio è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che si prevede prescrivano Elfabrio ricevano il seguente pacchetto formativo, che comprende:

- Un opuscolo destinato agli operatori sanitari con informazioni rilevanti per addestrare il paziente e/o il *caregiver* alla somministrazione a domicilio del medicinale, compresi i seguenti elementi chiave:
  - ✓ elenco di controllo con i criteri di idoneità all'infusione domiciliare
  - ✓ necessità di prescrivere medicinali per trattare le IRR e che il paziente/*caregiver* sia in grado di usarli
  - ✓ necessità di premedicazioni (antistaminici e/o corticosteroidi) se richieste nei pazienti in cui è stato necessario un trattamento sintomatico
  - ✓ addestramento della persona che effettuerà l'infusione di pegunigalsidasi alfa su come identificare le IRR
  - ✓ addestramento della persona che effettuerà l'infusione di pegunigalsidasi alfa sulla preparazione e somministrazione del medicinale e sull'uso del diario
  - ✓ necessità del diario e sua funzione nella comunicazione con il medico curante
  - ✓ descrizione dell'importanza della presenza di un *caregiver* nel caso in cui sia necessaria assistenza medica di emergenza
- Una guida per il paziente/*caregiver*/operatore sanitario per la somministrazione a domicilio, compresi i seguenti elementi chiave:
  - ✓ istruzioni dettagliate sulla tecnica di preparazione e somministrazione, inclusa una tecnica asettica adeguata
  - ✓ posologia e velocità di infusione che saranno determinate dal medico curante
  - ✓ segni e sintomi di IRR e come trattarli o gestirli
  - ✓ importanza della presenza di un *caregiver* per monitorare il paziente nel caso in cui sia necessaria assistenza medica di emergenza
  - ✓ i medicinali prescritti dal medico curante per le IRR o la premedicazione devono essere disponibili a domicilio e devono essere usati di conseguenza
  - ✓ il diario deve essere usato per registrare l'infusione ed eventuali IRR e portato alle visite con il medico curante



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Elfabrio 2 mg/mL concentrato per soluzione per infusione  
pegunigalsidasi alfa

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un flaconcino contiene 20 mg di pegunigalsidasi alfa in 10 mL (2 mg/mL)

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio citrato tribasico diidrato  
Acido citrico  
Sodio cloruro  
Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

concentrato per soluzione per infusione

20 mg/10 mL  
1 flaconcino  
5 flaconcini  
10 flaconcini

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso endovenoso dopo diluizione.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Elfabrio 2 mg/mL concentrato per soluzione per infusione  
pegunigalsidasi alfa  
e.v. dopo diluizione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso endovenoso

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Elfabrio 2 mg/mL concentrato per soluzione per infusione pegunigalsidasi alfa

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Elfabrio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Elfabrio
3. Come viene somministrato Elfabrio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Elfabrio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Elfabrio e a cosa serve**

Elfabrio contiene il principio attivo pegunigalsidasi alfa ed è usato come terapia enzimatica sostitutiva in pazienti adulti con malattia di Fabry confermata. La malattia di Fabry è una rara malattia genetica che può colpire molte parti del corpo. Nei pazienti con malattia di Fabry, le sostanze grasse non vengono rimosse dalle cellule del corpo e si accumulano alle pareti dei vasi sanguigni, contribuendo a provocare il malfunzionamento degli organi. Questi grassi si accumulano nelle cellule dei pazienti perché questi non hanno quantità sufficienti di un enzima chiamato  $\alpha$ -galattosidasi-A, che è responsabile della loro scissione. Elfabrio viene usato a lungo termine per integrare o sostituire questo enzima in pazienti adulti con malattia di Fabry confermata.

#### **2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Elfabrio**

##### **Non usi Elfabrio**

- se è gravemente allergico a pegunigalsidasi alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di usare Elfabrio.

Se viene trattato con Elfabrio, potrebbe manifestare un effetto indesiderato durante o subito dopo la flebo (infusione) usata per somministrare il medicinale (vedere paragrafo 4). Questo effetto è noto come **reazione correlata all'infusione** e può talvolta essere grave.

- Le reazioni correlate all'infusione includono capogiri, mal di testa, nausea, pressione sanguigna bassa, stanchezza e febbre. Se manifesta una reazione correlata all'infusione, **si rivolga immediatamente al medico.**

- Se ha una reazione correlata all'infusione, le potrebbero essere somministrati altri medicinali per trattare o aiutare a prevenire reazioni future. Questi includono medicinali usati per trattare le allergie (antistaminici), medicinali usati per trattare la febbre (antipiretici) e medicinali per controllare l'infiammazione (corticosteroidi).
- Se la reazione correlata all'infusione è grave, il medico interromperà immediatamente l'infusione e le somministrerà un trattamento farmacologico appropriato o rallenterà la velocità dell'infusione.
- Se le reazioni correlate all'infusione sono gravi e/o vi è una perdita di effetto del medicinale, il medico eseguirà un esame del sangue per verificare la presenza di anticorpi che potrebbero influenzare l'esito del trattamento.
- La maggior parte delle volte le potrà comunque essere somministrato Elfabrio anche se manifesta una reazione correlata all'infusione.

In casi molto rari, il suo sistema immunitario potrebbe non essere in grado di riconoscere Elfabrio, provocando una malattia immunologica dei reni (glomerulonefrite membranoproliferativa). Durante gli studi clinici si è verificato un solo caso e l'unico sintomo segnalato è stata la riduzione temporanea della funzionalità renale con un eccesso di proteine nelle urine. I sintomi si sono risolti con l'interruzione del trattamento.

### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non deve essere usato in bambini e adolescenti. La sicurezza e l'efficacia di Elfabrio nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state ancora stabilite.

### **Altri medicinali e Elfabrio**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza e allattamento**

Non deve usare Elfabrio se è in gravidanza in quanto non vi è esperienza con l'uso di Elfabrio in donne in gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.

Non è noto se Elfabrio sia escreto nel latte materno. Informi il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Elfabrio, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio di Elfabrio per lei.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Elfabrio può causare capogiri o vertigini. Se avverte dei capogiri o delle vertigini il giorno del trattamento con Elfabrio, non guidi veicoli e non usi macchinari finché non si sente meglio.

### **Elfabrio contiene sodio**

Questo medicinale contiene 48 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale al 2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

## **3. Come viene somministrato Elfabrio**

Questo medicinale deve essere usato solo sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia di Fabry o di altre malattie simili e deve essere somministrato solo da un operatore sanitario.

La dose raccomandata è di 1 mg/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni due settimane.

Il medico potrebbe consigliarle il trattamento a domicilio se soddisfa determinati criteri. Contatti il medico se desidera il trattamento a domicilio.



Legga le informazioni destinate agli operatori sanitari alla fine di questo foglio illustrativo.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati si verifica durante o poco dopo l'infusione ("reazione correlata all'infusione", vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

Durante il trattamento con Elfabrio, potrebbe manifestare una delle seguenti reazioni:

##### **Effetti indesiderati gravi**

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- ipersensibilità e reazione allergica grave (i sintomi includono contrazione eccessiva e prolungata dei muscoli delle vie aeree che causa difficoltà respiratorie [broncospasmo], gonfiore di viso, bocca e gola, respiro sibilante, pressione sanguigna bassa, orticaria, difficoltà di deglutizione, eruzione cutanea, fiato corto, rossore, fastidio al torace, prurito, starnuti e congestione nasale)

Se si verificano questi effetti indesiderati, si rivolga immediatamente a un medico e interrompa l'infusione. Il medico le darà un trattamento farmacologico, se necessario.

##### **Altri effetti indesiderati includono**

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- reazioni correlate all'infusione
- debolezza
- nausea
- eruzione cutanea
- dolore addominale
- capogiri
- dolore
- dolore al petto
- mal di testa
- dolore muscolare e articolare
- sensazioni come intorpidimento, formicolio o punture di spilli (parestesia)
- prurito
- diarrea
- vomito
- brividi
- arrossamento della pelle (eritema)
- sensazione di giramento (vertigini), irritabilità o confusione
- alterazione del normale ritmo del cuore
- agitazione

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- tremore
- pressione sanguigna alta (ipertensione)
- broncospasmo (contrazione dei muscoli bronchiali, che causa l'ostruzione delle vie respiratorie e difficoltà a respirare)
- irritazione della gola
- aumento della temperatura corporea
- difficoltà a dormire (insonnia)
- sindrome delle gambe senza riposo

- danno ai nervi delle braccia e delle gambe che causa dolore o intorpidimento, bruciore e formicolio (neuropatia periferica)
- dolore ai nervi (nevralgia)
- sensazione di bruciore
- rossore
- malattia da reflusso gastroesofageo (in cui l'acido dello stomaco risale nell'esofago)
- infiammazione del rivestimento dello stomaco (dispepsia)
- indigestione
- gas (flatulenza)
- diminuzione della sudorazione (ipoidrosi)
- malattia immunologica dei reni che causa un eccesso di proteine nelle urine e il malfunzionamento dei reni (glomerulonefrite membranoproliferativa)
- malattia renale cronica
- eccesso di proteine nelle urine (proteinuria)
- danno ai tessuti quando il medicinale che viene normalmente infuso in una vena fuoriesce o viene infuso accidentalmente nel tessuto circostante (stravaso in sede di infusione)
- gonfiore della parte inferiore delle gambe o delle mani (edema)
- gonfiore delle braccia o delle gambe
- malattia simil-influenzale
- congestione nasale e starnuti
- dolore in sede di infusione
- aumento degli enzimi del fegato e dell'acido urico nel sangue, aumento del rapporto proteine/creatinina nelle urine, globuli bianchi nelle urine, evidenziati da esami di laboratorio
- aumento del peso
- pressione sanguigna bassa (ipotensione)
- frequenza cardiaca lenta (bradicardia)
- ispessimento della parete all'interno del ventricolo del cuore

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Elfabrio**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "EXP" / "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Dopo la diluizione, la soluzione diluita deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, la soluzione diluita deve essere conservata per non più di 24 ore in frigorifero (2 °C - 8 °C) o per non più di 8 ore a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C).

Non usi questo medicinale se nota particolato o alterazioni del colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Elfabrio

- Il principio attivo è pegunigalsidasi alfa. Ogni flaconcino contiene 20 mg di pegunigalsidasi alfa in 10 mL (2 mg/mL).
- Gli altri componenti sono: sodio citrato tribasico diidrato, acido citrico e sodio cloruro (vedere paragrafo 2 "Elfabrio contiene sodio").

### Descrizione dell'aspetto di Elfabrio e contenuto della confezione

Soluzione trasparente e incolore in flaconcino di vetro trasparente con tappo in gomma e sigillato con capsula di chiusura a strappo in alluminio.

Confezioni: 1, 5 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

### Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

#### **България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29201205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

#### **Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

-----  
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

**Diluizione (usare una tecnica asettica)**

- 1) Determinare il numero totale di flaconcini necessari per l'infusione.

Il numero di flaconcini necessari si basa sulla dose totale richiesta per ogni singolo paziente e richiede un calcolo della dose basata sul peso.

Un esempio di calcolo della dose totale per un paziente di 80 kg a cui è stato prescritto 1 mg/kg è il seguente:

- Peso del paziente (in kg)  $\div$  2 = volume della dose (in mL)
- Esempio: paziente di 80 kg  $\div$  2 = 40 mL (volume da prelevare)
- Visto che da ogni flaconcino possono essere prelevati 10 mL, in questo esempio sono necessari 4 flaconcini.

- 2) Lasciare che il numero di flaconcini necessari raggiunga la temperatura ambiente prima della diluizione (circa 30 minuti).

Ispezionare visivamente i flaconcini. Non usarli se la capsula di chiusura manca o è danneggiata. Non usarli se è presente materiale particolato o se il colore è cambiato. Non scuotere o agitare i flaconcini.

- 3) Prelevare dalla sacca per infusione e smaltire un volume di soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) pari al volume calcolato al passaggio 1.
- 4) Prelevare il volume richiesto di soluzione di Elfabrio dai flaconcini e diluirlo con soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) a un volume totale basato sul peso del paziente, specificato nella tabella seguente.

**Volume di infusione totale minimo per i pazienti in base al peso corporeo**

Peso del paziente	Volume di infusione totale minimo
< 70 kg	150 mL
70-100 kg	250 mL
> 100 kg	500 mL

Iniettare la soluzione di Elfabrio direttamente nella sacca per infusione.

NON iniettare nello spazio d'aria all'interno della sacca per infusione.

Capovolgere delicatamente la sacca per infusione per miscelare la soluzione, evitando di scuoterla o agitarla vigorosamente.

La soluzione diluita deve essere somministrata usando un filtro in linea da 0,2  $\mu$ m a basso legame proteico.