

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Elfabrio 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 20 mg pegunigalsidase alfa i et volumen på 10 ml eller 5 mg pegunigalsidase alfa i et volumen på 2,5 ml, med en koncentration på 2 mg/ml.

Styrken indikerer mængden af pegunigalsidase alfa under hensyntagen til pegyleringen.

Pegunigalsidase alfa er fremstillet i tobakceller (*Nicotiana tabacum* BY2-celler) ved hjælp af rekombinant dna-teknologi.

Det aktive stof, pegunigalsidase alfa, er et kovalent konjugat af prh-alfa-GAL-A med polyethylenglycol (PEG).

Styrken af dette lægemiddel bør ikke sammenlignes med styrken af et andet pegyleret eller ikke-pegyleret protein fra den samme terapeutiske klasse. For yderligere information se pkt. 5.1.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med 10 ml indeholder 46 mg natrium.

Hvert hætteglas med 2,5 ml indeholder 11,5 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Elfabrio er indiceret til langvarig enzymsubstitutionsbehandling hos voksne patienter med en bekræftet diagnose på Fabrys sygdom (mangel på alfa-galactosidase).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Elfabrio skal forestås af en læge med erfaring i behandling af patienter med Fabrys sygdom.

Der bør være let tilgængelige, passende medicinske støtteforanstaltninger, når Elfabrio administreres til patienter, som ikke tidligere har været i behandling, eller som tidligere har oplevet svære overfølsomhedsreaktioner over for Elfabrio.

Forbehandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider kan være tilrådeligt til patienter, som tidligere har oplevet overfølsomhedsreaktioner over for Elfabrio eller over for en anden behandling med enzymsubstitutionsbehandling (*enzyme replacement therapy*, ERT) (se pkt. 4.4).

Dosering

Den anbefalede dosis af pegunigalsidase alfa er 1 mg/kg legemsvægt, administreret én gang hver 2. uge.

For instruktioner om rekonstitution, se pkt. 6.6.

Patienter, der skifter behandling fra agalsidase alfa eller beta

I de indledende 3 måneders (6 infusioner) behandling med Elfabrio bør forbehandlingsprogrammet opretholdes, med trinvis seponering af forbehandlingen baseret på en passende tolerabilitet hos patienterne.

Specielle populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Ældre (≥ 65 år)

Elfabrios sikkerhed og virkning hos patienter over 65 år er ikke evalueret, og ingen alternative dosisprogrammer for disse patienter kan anbefales. Ældre patienter kan behandles med samme dosis som andre voksne patienter, se pkt. 5.1.

Pædiatrisk population

Elfabrios sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0-17 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til intravenøs infusion.

Elfabrio må ikke infunderes i den samme intravenøse slange med andre præparater.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Efter forberedelse skal fortyndingen administreres via intravenøs infusion og filtreres gennem et in-line-filter på 0,2 µm med lav proteinbinding.

Patienten bør observeres for infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er) i mindst to timer efter infusionen, se pkt. 4.4.

For yderligere oplysninger om, hvordan Elfabrio skal håndteres før administration, se pkt. 6.6.

Hjemmeadministration

Der kan overvejes hjemmeinfusion af Elfabrio, hvis patienten tolererer sine infusioner godt og ikke har haft moderate eller svære IRR'er i løbet af de sidste par måneder.

Beslutningen om at overgå til hjemmeinfusion skal tages efter den behandlende læges evaluering og anbefaling. Patienten skal være medicinsk stabil. Infrastruktur af hjemmeinfusion, ressourcer og procedurer, herunder træning, skal klarlægges og være tilgængelige for sundhedspersonen, der udfører hjemmeinfusionen.

Sundhedspersonen skal være tilgængelig hele tiden under hjemmeinfusionen og i en specificeret tidsperiode efter infusionen.

Den behandlende læge og/eller sygeplejerske skal træne patienten og/eller omsorgspersonen på passende vis, inden hjemmeinfusion påbegyndes. Den dosis og infusionshastighed, der skal anvendes i hjemmet, skal forblive den samme som den, der blev anvendt på hospitalet. Dosis og infusionshastighed bør kun ændres under tilsyn af den behandlende læge.

Infusionshastighed og infusionsvarighed

Tabel 1: Anbefalet dosis og infusionstid ved intravenøs administration af Elfabrio

Indledende infusion 1 mg/kg legemsvægt hver 2. uge			
Legemsvægt (kg)	Totalt volumen (ml)	Infusionstid	Infusionshastighed*
op til 70	150 ml	ikke under 3 timer	0,83 ml/min (50 ml/t)
70-100	250 ml	ikke under 3 timer	1,39 ml/min (83,33 ml/t)
> 100	500 ml	ikke under 3 timer	2,78 ml/min (166,67 ml/t)
Vedligeholdelsesinfusion			
Målet for infusionsvarigheden kan opnås afhængig af patientens tolerabilitet. Stigningen i infusionshastigheden bør opnås gradvist fra den hastighed, der blev anvendt under den første infusion.			
1 mg/kg legemsvægt hver 2. uge			
Legemsvægt (kg)	Totalt volumen (ml)	Infusionstid	Infusionshastighed*
op til 70	150 ml	ikke under 1,5 timer	1,68 ml/min (100 ml/t)
70-100	250 ml	ikke under 1,5 timer	2,78 ml/min (166,67 ml/t)
> 100	500 ml	ikke under 1,5 timer	5,56 ml/min (333,33 ml/t)

*infusionshastigheden kan justeres i tilfælde af en infusionsreaktion (se pkt. 4.4)

Hvis patienterne oplever infusionsrelaterede reaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner eller anafylaktiske reaktioner i løbet af infusionen, skal infusionen straks stoppes, og der skal påbegyndes passende medicinsk behandling (se pkt. 4.4).

Alle patienter, der oplever uønskede hændelser under hjemmeinfusionen, skal straks stoppe infusionsprocessen og søge hjælp fra en sundhedsperson. Det kan være nødvendigt at udføre efterfølgende infusioner i klinisk regi.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er blevet rapporteret infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er), defineret som alle relaterede uønskede hændelser med debut efter infusionsstart og i op til 2 timer efter infusionen er afsluttet (se pkt. 4.8). De mest almindeligt observerede symptomer på IRR'er var overfølsomhed, kløe, kvalme, svimmelhed, kuldegysninger og muskelsmerter.

Behandlingen af IRR'er skal baseres på sværhedsgraden af reaktionen og omfatte nedsætning af infusionshastigheden samt behandling med lægemidler, såsom antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider, for lette til moderate reaktioner. Forbehandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider kan forhindre efterfølgende reaktioner i de tilfælde, hvor en symptomatisk behandling var nødvendig, selvom der forekom IRR'er hos nogle patienter efter de fik forbehandling (se pkt. 4.2).

Overfølsomhed

Der er blevet rapporteret overfølsomhedsreaktioner hos patienter i kliniske studier (se pkt. 4.8). Som for alle intravenøse proteinprodukter kan allergiske overfølsomhedsreaktioner manifestere sig, og de kan omfatte lokaliseret angioødem (herunder hævelse af ansigt, mund og hals), bronkospasme, hypotension, generaliseret urticaria, dysfagi, udslæt, dyspnø, rødme, utilpashed i brystet, pruritus og tilstoppet næse. Hvis der opstår svære allergiske reaktioner eller reaktioner af anafylaksi-typen, anbefales en umiddelbar seponering af Elfabrio, og gældende medicinske standarder for nødbehandling skal følges.

Hos patienter, der har oplevet svære overfølsomhedsreaktioner under infusionen med Elfabrio, bør der udvises forsigtighed ved *re-challenge*, og relevant medicinsk støttebehandling skal være let tilgængelig. Desuden skal passende medicinsk støtte være umiddelbart tilgængelig hos patienter, der oplevede svære overfølsomhedsreaktioner med ERT-infusion, herunder Elfabrio.

Immunogenicitet

I kliniske studier er der observeret behandlingsinduceret udvikling af *anti-drug*-antistoffer (ADA) (se pkt. 4.8).

Tilstedeværelsen af ADA'er mod Elfabrio kan være forbundet med en højere risiko for infusionsrelaterede reaktioner, og svære IRR'er er mere tilbøjelige til at forekomme hos ADA-positive patienter. Patienter, som udvikler infusions- eller immunreaktioner, mens de er i Elfabrio-behandling, bør overvåges.

Derudover bør patienter, der er ADA-positive over for andre enzymsubstitutionsbehandlinger, som har oplevet overfølsomhedsreaktioner over for Elfabrio, og patienter, der skifter til Elfabrio, overvåges.

Membranoproliferativ glomerulonefritis

Der kan potentielt forekomme aflejringer af immunkomplekser under behandling med ERT'er, som en manifestation af et immunologisk respons på præparatet. Et enkelt tilfælde af membranoproliferativ glomerulonefritis blev rapporteret under den kliniske udvikling af Elfabrio som følge af immunaflerjinger i nyrerne (se pkt. 4.8). Denne hændelse førte til et midlertidigt fald i nyrefunktionen, som igen blev forbedret efter seponering af lægemidlet.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 46 mg natrium pr. hætteglas på 10 ml, svarende til 2 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 11,5 mg natrium pr. hætteglas på 2,5 ml, svarende til 1 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier eller *in vitro*-metabolismestudier. Baseret på dets metabolisme er pegunigalsidase alfa en usandsynlig kandidat for cytokrom P450-medierede lægemiddelinteraktioner. Elfabrio er et protein, og det forventes at blive metaboliseret via peptidhydrolyse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af pegunigalsidase alfa til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Elfabrio undgås under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det er ukendt, om pegunigalsidase alfa/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at Elfabrio udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Elfabrio skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen studier, som vurderer den mulige virkning af pegunigalsidase alfa på fertiliteten hos mennesker.

Dyreforsøg viser ikke evidens for nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er blevet observeret svimmelhed eller vertigo hos nogle patienter efter administration af Elfabrio. Disse patienter skal afstå fra at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var infusionsrelaterede reaktioner, som blev rapporteret hos 6,3 % af patienterne, efterfulgt af overfølsomhed og asteni, som hver blev rapporteret hos 5,6 % af patienterne.

I kliniske studier oplevede 5 patienter (3,5 %) en alvorlig reaktion, der blev anset for at være relateret til Elfabrio. Fire af disse reaktioner var bekræftet IgE-medieret overfølsomhed (bronkospasme, overfølsomhed), der opstod ved den første infusion af Elfabrio og gik væk samme dag, som de opstod.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

De nedenfor beskrevne data afspejler data fra 141 patienter med Fabrys sygdom, som fik Elfabrio i 8 kliniske studier efter en dosering på 1 mg/kg hver 2. uge eller 2 mg/kg hver 4. uge for mindst 1 infusion op til 6 år.

Bivirkningerne er anført i tabel 2. Oplysningerne vises pr. systemorganklasse. Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret under behandling med Elfabrio

Systemorganklasse	Hyppighed	
	Almindelig	Ikke almindelig
Immunsystemet	overfølsomhed* type I-overfølsomhed*	
Psykiske forstyrrelser	ophidselse*	insomni
Nervesystemet	paræstesi* svimmelhed* hovedpine*	rastløse ben-syndrom perifer neuropati neuralgi brændende fornemmelse rysten*
Øre og labyrint	vertigo	

Systemorganklasse	Hyppighed	
	Almindelig	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme		rødme hypotension* hypertension* lymfødem
Luftveje, thorax og mediastinum		bronkospasme* dyspnø* halsirritation* tilstoppet næse* nysen*
Mave-tarm-kanalen	kvalme* abdominal smerter* diarré opkastning*	gastroøsofageal reflukssygdom gastritis dyspepsi flatulens
Hud og subkutane væv	udslæt* erytem* pruritus*	hypohidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	artralgi muskuloskeletale smerter*	
Nyrer og urinveje		membranoproliferativ glomerulonefritis kronisk nyresygdom proteinuri
Det reproduktive system og mammae		smerter i brystvorterne
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	asteni* kulderystelser* brystsmerter* smerter*	ekstravasation på infusionsstedet ødem influenzalignende sygdom smerter på infusionsstedet
Undersøgelser		øget legemstemperatur* forhøjede leverenzymmer øget protein/kreatinin-forhold i urinen urin positiv for hvide blodlegemer forhøjet urinsyre i blodet vægtøgning
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	infusionsrelateret reaktion*	
Hjerte	supraventrikulære ekstrasystoler	bradykardi* venstre ventrikel hypertrofi
<p>Den følgende foretrukne terminologi er blevet inddelt i grupper i tabel 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • overfølsomhed omfatter: lægemiddeloverfølsomhed • ophidselse omfatter: nervøsitet • abdominal smerter omfatter: mavebesvær • udslæt omfatter: makulopapuløst udslæt og pruritisk udslæt • muskuloskeletal stivhed, registreret som muskuloskeletale smerter omfatter: myalgi • asteni omfatter: utilpashed og træthed • brystsmerter omfatter: brystgener og ikke-kardielle brystsmerter • smerter omfatter: smerter i ekstremiteter • perifert ødem registreret som ødem 		

* Foretrukken terminologi, der anses for at være IRR, som beskrevet i punktet nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner (bivirkninger inden for 2 timer efter infusionen)

Der blev rapporteret IRR'er hos i alt 32 patienter (22 %): 26 patienter (23 %) behandlet med 1 mg/kg hver 2. uge og 6 patienter (20 %) behandlet med 2 mg/kg hver 4. uge. De mest almindeligt

rapporterede symptomer forbundet med IRR'er rapporteret for 1 mg/kg doseringen var: overfølsomhed, kulderystelser, svimmelhed, udslæt og kløe. For dosen på 2 mg/kg var det mest almindeligt rapporterede symptom smerter. IRR'er var for det meste lette eller moderate i intensitet og forsvandt med kontinuerlig behandling. 5 patienter (alle mænd, 1 mg/kg dosis) oplevede dog 5 svære IRR'er. Disse 5 IRR'er var også alvorlige. Fire af disse hændelser var bekræftede type I overfølsomhedsreaktioner, og 3 førte til afslutning på studiet. Endnu en patient blev senere trukket ud af studiet efter forekomsten af en anden moderat IRR. Alle 5 patienter kom sig imidlertid i løbet af dagen efter forekomsten med passende behandling. Der forekom overvejende IRR'er inden for det første år af behandlingen med Elfabrio, og der blev ikke observeret nogen alvorlig IRR i løbet af det andet år og senere.

Immunogenicitet

I kliniske studier udviklede 17 ud af 111 patienter (16 %) behandlet med 1 mg/kg Elfabrio hver 2. uge og 0 patienter ud af 30 patienter behandlet med 2 mg/kg Elfabrio hver 4. uge behandlingsinducerede antistoffer mod lægemidlet (*anti-drug* antistoffer, ADA'er).

Membranoproliferativ glomerulonefritis

Under den kliniske udvikling af Elfabrio rapporterede en patient ud af 136 en svær hændelse af membranoproliferativ glomerulonefritis efter at have fået behandling i mere end 2 år. Patienten var ADA-positiv ved infusionsstart. Hændelsen førte til en forbigående reduktion i eGFR og en stigning i niveauet af proteinuri uden yderligere tegn eller symptomer. En biopsi afslørede den immunkompleks-medierede art af denne hændelse. Ved seponering af behandlingen stabiliseredes eGFR-værdierne, og glomerulonefritis blev rapporteret som i bedring.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporter om overdosering af Elfabrio i løbet af de kliniske studier. Den maksimale dosis af Elfabrio, der er blevet undersøgt, er 2 mg/kg legemsvægt hver 2. uge, og der blev ikke identificeret nogen specifikke tegn og symptomer efter de høje doser. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger var infusionsrelateret reaktion og smerter i ekstremiteter. Hvis der er mistanke om en overdosering, skal der søges akut lægehjælp.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, enzymer, ATC-kode: A16AB20.

Virkningsmekanisme

Aktivt stof i Elfabrio: pegunigalsidase alfa. Pegunigalsidase alfa er en pegyleret rekombinant form af humant α -galactosidase-A. Aminosyresekvensen af den rekombinante form ligner det naturligt forekommende humane enzym.

Pegunigalsidase alfa supplerer eller erstatter α -galactosidase-A, enzymet, der katalyserer hydrolysen af de terminale α -galactosylenheder af oligosakkarider og polysakkarider i lysosomet, hvilket reducerer ophobningen af globotriaosylceramid (Gb3) og globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3).

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning

Pegunigalsidase alfas virkning og sikkerhed blev evalueret hos 142 patienter (94 mænd og 48 kvinder), hvoraf 112 fik pegunigalsidase alfa 1 mg/kg hver anden uge (*every other week*, EOW).

Sygdomssubstrat

Analyser af nyrebiopsier fra naive patienter behandlet med pegunigalsidase alfa i et fase 1/2-studie udviste en reduktion af globotriaosylceramid (Gb3)-substrat fra de renale peritubulære kapillærer, målt med BLISS (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*) på 68 % hos den samlede population (herunder kvinder, klassiske mænd og ikke-klassiske mænd udsat for forskellige testede doser, n=13) efter 6 måneders behandling. Derudover havde 11 ud af 13 forsøgspersoner med tilgængelige biopsier betydelig reduktion (≥ 50 %) i deres BLISS-score efter 6 måneders behandling. Plasma Lyso-Gb3 faldt med 49 % efter 12 måneders behandling (n=16), og med 83 % efter 60 måneders behandling (n=10). I et fase 3-studie, hvor patienterne skiftede fra agalsidase beta til pegunigalsidase alfa, forblev Lyso-Gb3-værdierne i plasma stabile efter 24 måneders behandling (+3,3 nM gennemsnitsværdi, n=48).

Nyrefunktion

Nyrefunktionen blev evalueret ved den estimerede glomerulære filtrationshastighed (eGFR – CKD-EPI-ligningen), og dens årlige målehædning var det primære endepunkt for virkning i to fase 3-studier med tidligere ERT-behandlede voksne Fabry-patienter: BALANCE (hovedstudiet), en randomiseret, dobbeltblindet, *head-to-head* sammenligning med agalsidase beta, efter skift fra agalsidase beta ved måned 12 (primær analyse) og måned 24, og et åbent studie med en enkelt arm efter skift fra agalsidase alfa, begge efterfulgt af et langvarigt forlængelsesstudie.

Der kan ikke afledes nogen endelig konklusion om non-inferioritet over agalsidase beta målt ved den årlige eGFR fra hovedstudiet, da data for det primære endepunkt ved måned 12 ikke alene var tilstrækkeligt informativt som følge af studiets design og størrelse. Ikke desto mindre forekom det, at de mediane eGFR-hædninger fra baseline til måned 24 for pegunigalsidase og komparatoren agalsidase beta var tætte på hinanden. Ved måned 12 var de gennemsnitlige hældninger for eGFR -2,507 ml/min/1,73 m²/år for armen med pegunigalsidase alfa, og -1,748 for armen med agalsidase beta arm (forskul -0,759 [-3,026; 1,507]). Ved måned 24 var de mediane hældninger for eGFR -2,514 [-3,788; -1,240] ml/min/1,73 m²/år for armen med pegunigalsidase alfa og -2,155 [-3,805; -0,505] for armen med agalsidase beta (forskul -0,359 [-2,444; 1,726]).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Elfabrio i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af Fabrys sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Plasmafarmakokinetiske profiler af pegunigalsidase alfa blev i løbet af den kliniske udvikling karakteriseret ved 0,2, 1 og 2 mg/kg administreret hver 2. uge hos voksne patienter med Fabrys sygdom. De farmakokinetiske resultater for alle tre dosisniveauer viste, at enzymet var tilgængeligt i hele 2-ugers intervallerne med en plasmahalveringstid ($t_{1/2}$) fra 53 til 134 timer på tværs af dosisgrupper og besøgsdage. Den gennemsnitlige værdi for $AUC_{0-\infty}$ steg med stigende dosis på dag 1 og gennem hele studiet. Gennemsnitsværdierne for dosisnormaliseret $AUC_{0-2\text{ uger}}$ var tilsvarende for alle dosisniveauer, hvilket indikerer en lineær dosisproportionalitet. For patienter, der fik 1 og 2 mg/kg Elfabrio, var der stigninger i gennemsnitlig $t_{1/2}$ og $AUC_{0-\infty}$ med stigende behandlingsvarighed og tilsvarende fald i Cl og V_z , hvilket tyder på en mættet *clearance*.

Pegunigalsidase alfa er et protein og forventes at blive metabolisk nedbrudt gennem peptidhydrolyse. Nedsat leverfunktion forventes derfor ikke at påvirke Elfabrios farmakokinetik i klinisk signifikant omfang. Molekylvægten af pegunigalsidase alfa er ~116 KDa, hvilket er det dobbelte af

afskæringsværdien for glomerulær filtration, og derfor kan filtrering og/eller proteolytisk nedbrydning i nyrerne udelukkes.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ingen dyreforsøg til evaluering af Elfabrios karcinogene eller mutagene potentiale.

I det 6-måneders kroniske toksicitetsforsøg hos mus var en øget forekomst og/eller gennemsnitlig sværhedsgrad af multifokal nefropati og interstitiel lymfocytisk infiltration i nyrerne, hepatocytisk vakuoledannelse og hepatocytnekrose i leveren begrænset til hanner og hunner, der fik den høje dosis på 40 mg/kg/injektion (3,2 gange eksponeringen hos mennesker med hensyn til AUC efter en dosis på 1 mg/kg); hos aber blev der konstateret en øget forekomst af Kupffer-cellehypertrofi i leveren (7,6 gange over AUC opnået hos mennesker efter en dosis på 1 mg/kg). Alle fund gik væk i rekonvalescensperioden.

Dyreforsøg viste lav systemisk eksponering hos fostre (fra 0,005 til 0,025 % af moderdyrets systemiske eksponering) og diende afkom (højst 0,014 % sammenlignet med moderens systemiske eksponering) efter gentagen behandling af moderdyrene eller mødrene med pegunigalsidase alfa. Fertilitets- og embryoføtale udviklingstoksicitetsforsøg viste ikke tegn på nedsat fertilitet, embryotoksicitet eller teratogenicitet. Der blev imidlertid ikke udført prænatale og postnatale udviklingstoksicitetsforsøg med pegunigalsidase alfa, og risikoen for fostre og afkom under den sene graviditet og amning er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumcitrat tribasisk dihydrat
Citronsyre
Natriumchlorid

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Fortyndet opløsning til infusion

Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 72 timer både ved 2 °C-8 °C og under 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks er opbevaringstiderne og -betingelserne inden brug brugerens ansvar, og vil normalt ikke være længere end 24 timer i køleskab (2 °C-8 °C) eller i 8 timer ved opbevaring under 25 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml hætteglas (15R klart glas), lukket med en belagt gummiprop og forseglet med et aftageligt låg af aluminium.

2,5 ml hætteglas (6R klart glas), lukket med en belagt gummiprop og forseglet med et aftageligt låg af aluminium.

Pakningsstørrelser på 1, 5 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Elfabrio er kun til intravenøs infusion. En aseptisk teknik skal anvendes.

Hætteglassene er kun til engangsbrug.

Hvis der er en formodning om forurening, må hætteglasset ikke anvendes. Det skal undgås at ryste dette lægemiddel eller hvirvle det rundt.

Filterkanyler er ikke nødvendige at bruge under forberedelsen af infusionen.

Antallet af hætteglas, der skal fortyndes, skal bestemmes baseret på den enkelte patients vægt, og de påkrævede hætteglas skal tages ud af køleskabet, så de kan få stuetemperatur (på ca. 30 minutter).

Fortyndning

- 1) Bestem det samlede antal påkrævede hætteglas til infusionen.

Antallet af påkrævede hætteglas er baseret på den samlede dosis, der kræves for hver enkelt patient, og en beregning for vægtbaseret dosering er nødvendig.

Et eksempel på en beregning af den totale dosis hos en patient på 80 kg, der har fået ordineret 1 mg/kg er følgende:

- Patientens vægt (i kg) \div 2 = Volumen af dosis (i ml)
- Eksempel: 80 kg patient \div 2 = 40 ml (volumen, der skal trækkes op).
- I dette eksempel er der brug for 4 hætteglas for hætteglas med 10 ml (eller 16 hætteglas for hætteglas med 2,5 ml).

- 2) Lad det påkrævede antal hætteglas få stuetemperatur inden fortynding (ca. 30 minutter).

Inspicer hætteglassene visuelt. Må ikke anvendes, hvis låget mangler eller er beskadiget. Må ikke anvendes, hvis der er partikler eller misfarvning.

Undgå at ryste og hvirvle hætteglassene rundt.

- 3) Fjern og bortskaf det samme volumen som beregnet i trin 1 af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, fra infusionsposen.
- 4) Træk det påkrævede volumen af Elfabrio-opløsning op af hætteglassene, og fortynd med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, til et totalt volumen baseret på patientens vægt, som specificeret i tabel 4 nedenfor.

Tabel 4: Minimalt totalt infusionsvolumen for patienterne i henhold til legemsvægt

Patientens vægt	Minimalt totalt infusionsvolumen
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injicer Elfabrio-opløsningen direkte ind i infusionsposen.

Må IKKE injiceres i luftrummet i infusionsposen.

Vend forsigtigt infusionsposen rundt for at blande opløsningen, så det undgås at ryste kraftigt og hvirvle rundt.

Den fortyndede opløsning skal administreres med et *in-line* filter på 0,2 µm med lav proteinbinding.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1724/001

EU/1/23/1724/002

EU/1/23/1724/003

EU/1/23/1724/004

EU/1/23/1724/005

EU/1/23/1724/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 04 maj 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før Elfabrio markedsføres i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen nå til enighed med den nationale kompetente myndighed i hjemlandet om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, udleveringskanaler samt alle andre aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner, som forventes at ordinere Elfabrio i alle medlemslande, hvor Elfabrio markedsføres, udstyres med den følgende uddannelsespakke, der omfatter:

- En brochure til sundhedspersoner, der giver relevant information til sundhedspersonen til at træne patienten og/eller omsorgspersonen til at administrere præparatet hjemme, med en beskrivelse af følgende nøgleelementer:
 - ✓ tjekliste med egnethedskriterier til hjemmeinfusion
 - ✓ behovet for at ordinere lægemidler til behandling af IRR'er, og at patienten/omsorgspersonen skal kunne bruge dem
 - ✓ behovet for præmedicinering, hvis det er nødvendigt (med antihistaminer og/eller kortikosteroider) hos de patienter, hvor en symptomatisk behandling var nødvendig.
 - ✓ træning af den person, som skal infundere pegunigalsidase alfa, i hvordan man identificerer IRR'er
 - ✓ træning af den person, som skal infundere pegunigalsidase alfa, om forberedelse og administration af præparatet og anvendelse af logbogen
 - ✓ behovet for logbogen og dens funktion ved kommunikation med den behandlende læge
 - ✓ en beskrivelse om vigtigheden af tilstedeværelsen af en omsorgsperson, hvis behovet for akut lægehjælp opstår
- En vejledning til patienten/omsorgspersonen/sundhedspersonen om hjemmeadministration, som beskriver de følgende nøgleelementer:
 - ✓ Trinvis instruktion i forberedelsen og administrationsteknikker, herunder korrekt aseptisk teknik
 - ✓ doseringen og infusionshastigheden, som vil blive bestemt af den behandlende læge
 - ✓ tegn og symptomer på IRR'er og hvordan de skal behandles eller håndteres
 - ✓ vigtigheden af tilstedeværelsen af en omsorgsperson, der vil overvåge patienten, hvis behovet for akut lægehjælp opstår
 - ✓ lægemidler ordineret af den behandlende læge mod IRR'er eller præmedicinering bør være tilgængelige i hjemmet og bør anvendes i overensstemmelse hermed
 - ✓ logbogen skal anvendes til at registrere infusionen og alle IRR'er, og den skal medbringes til besøgene hos den behandlende læge

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Elfabrio 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pegunigalsidase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 20 mg pegunigalsidase alfa i 10 ml (2 mg/ml)
Et hætteglas indeholder 5 mg pegunigalsidase alfa i 2,5 mL (2 mg/ml)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumcitrat tribasisk dihydrat
Citronsyre
Natriumchlorid
Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

koncentrat til infusionsvæske, opløsning

20 mg/10 ml
5 mg/2,5 ml
1 hætteglas
5 hætteglas
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1724/001
EU/1/23/1724/002
EU/1/23/1724/003
EU/1/23/1724/004
EU/1/23/1724/005
EU/1/23/1724/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Elfabrio 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pegunigalsidase alfa
i.v. efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug
Intravenøs anvendelse

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

20 mg/10 ml
5 mg/2,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Elfabrio 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning pegunigalsidase alfa

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Elfabrio
3. Sådan får du Elfabrio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Elfabrio indeholder det aktive stof pegunigalsidase alfa og anvendes som enzymsubstitutionsbehandling hos voksne patienter med bekræftet Fabrys sygdom. Fabrys sygdom er en sjælden genetisk sygdom, der kan påvirke mange dele af kroppen. Hos patienter med Fabrys sygdom fjernes et fedtstof ikke fra kroppens celler, og det ophobes i blodkarrenes vægge, hvilket kan forårsage organsvigt. Dette fedt ophobes i cellerne hos disse patienter, fordi de ikke har nok af et enzym kaldet α -galactosidase-A, hvilket er det enzym, der er ansvarligt for at nedbryde det. Elfabrio er til langvarig brug for at supplere eller erstatte dette enzym hos voksne patienter, der har bekræftet Fabrys sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Elfabrio

Brug ikke Elfabrio

- hvis du er svært allergisk over for pegunigalsidase alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i Elfabrio (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Elfabrio.

Hvis du bliver behandlet med Elfabrio, kan du opleve en bivirkning under eller umiddelbart efter du har fået lægemidlet i droppet (infusionen) (se punkt 4). Dette kaldes en **infusionsrelateret reaktion**, og sådan en reaktion kan til tider være svær.

- Infusionsrelaterede reaktioner omfatter svimmelhed, hovedpine, kvalme, lavt blodtryk, træthed og feber. Hvis du oplever en infusionsrelateret reaktion, **skal du straks fortælle det til lægen**.

- Hvis du har en infusionsrelateret reaktion, kan du få ekstra lægemidler til at behandle eller hjælpe med at forhindre fremtidige reaktioner. Disse lægemidler kan omfatte lægemidler, der anvendes til at behandle allergier (antihistaminer), lægemidler, der anvendes til at behandle feber (antipyretika) og lægemidler til at kontrollere betændelse (kortikosteroider).
- Hvis den infusionsrelaterede reaktion er svær, vil lægen straks stoppe infusionen, og begynde at give dig passende medicinsk behandling eller sænke behandlingshastigheden.
- Hvis de infusionsrelaterede reaktioner er svære, og/eller der er en manglende virkning af lægemidlet, vil lægen tage en blodprøve for at kontrollere for antistoffer, som kan påvirke dit behandlingsudfald.
- Du kan i de fleste tilfælde stadig få Elfabrio, selv hvis du oplever en infusionsrelateret reaktion.

I meget sjældne tilfælde kan det være, at dit immunsystem ikke kan genkende Elfabrio, hvilket kan føre til en immunologisk nyresygdom (membranoproliferativ glomerulonefritis). I de kliniske studier forekom der kun ét tilfælde, og de eneste rapporterede symptomer var et midlertidigt fald i nyrefunktionen med overskydende protein i urinen. Dette forsvinder for det meste, når behandlingen afsluttes.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge. Elfabrios sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0-17 år er ikke klarlagt.

Brug af andre lægemidler sammen med Elfabrio

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

Du må ikke bruge Elfabrio, hvis du er gravid, da der ikke er nogen erfaring med Elfabrio hos gravide kvinder. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Det er ukendt, om Elfabrio udskilles i human mælk. Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Lægen vil så hjælpe dig med at beslutte, om du skal holde op med at amme eller holde op med at tage Elfabrio, under hensyntagen til fordelene ved amning for dit barn og fordelene ved Elfabrio for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Elfabrio kan forårsage svimmelhed eller vertigo. Hvis du føler dig svimmel eller har vertigo på den dag, du behandles med Elfabrio, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil du får det bedre.

Elfabrio indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 46 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas med 10 ml. Dette svarer til 2 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 11,5 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas med 2,5 ml. Dette svarer til 1 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Elfabrio

Dette lægemiddel må kun bruges under overvågning af en læge med erfaring i behandling af Fabrys sygdom eller andre lignende sygdomme, og må kun gives af sundhedspersoner.

Den anbefalede dosis er 1 mg/kg legemsvægt, der gives én gang hver 2. uge.

Din læge kan rådgive dig om, at du kan blive behandlet hjemme, forudsat at du opfylder visse kriterier. Kontakt venligst lægen, hvis du gerne vil behandles hjemme.

Se oplysningerne til sundhedspersoner til sidst i denne indlægsseddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger opstår under infusionen eller kort efter ("infusionsrelateret reaktion", se punkt 2 "Advarsler og forsigtighedsregler").

Mens du er i behandling med Elfabrio, kan du opleve nogle af de følgende reaktioner:

Alvorlige bivirkninger

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- overfølsomhed og alvorlig allergisk reaktion (symptomerne omfatter overdreven og langvarig sammentrækning af luftvejsmusklerne, hvilket forårsager åndedrætsbesvær (bronkospasme), hævelse af ansigt, mund og hals, hvæsende vejrtrækning, lavt blodtryk, nældefeber, synkebesvær, udslæt, åndenød, rødme, utilpashed i brystet, kløe, nysen og tilstoppet næse)

Hvis disse bivirkninger opstår, skal du straks søge lægehjælp og stoppe infusionen. Lægen vil give dig medicinsk behandling, hvis det er nødvendigt.

Andre bivirkninger omfatter

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- infusionsrelaterede reaktioner
- svaghed
- kvalme
- udslæt
- mavesmerter
- svimmelhed
- smerter
- brystmerter
- hovedpine
- smerter i muskler og led
- følelser såsom følelsesløshed, snurren, eller prikken og stikken (paræstesi)
- kløe (pruritus)
- diarré
- opkastning
- kulderystelser
- hudrødme (erytem)
- en snurrende fornemmelse (vertigo), ophidselse, irritabilitet eller forvirring
- ændring af den normale hjerterytme
- ophidset og urolig adfærd (agitation)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- rysten (tremor)
- højt blodtryk (hypertension)
- bronkospasme (samentrækning af bronkiemusklerne, hvilket forårsager luftvejsobstruktion) og vejrtrækningsbesvær
- halsirritation
- øget legemstemperatur

- søvnbesvær (insomni)
- rastløse ben-syndrom
- nerveskader i arme og ben, der forårsager smerter eller følelsesløshed, brændende eller snurrende fornemmelse (perifer neuropati)
- nervesmerter (neuralgi)
- brændende fornemmelse
- rødme
- sygdom, hvor mavesyren løber op i spiserøret (gastro-øsofageal refluks sygdom)
- betændelse af mavesækkens slimhinde (dyspepsi)
- fordøjelsesbesvær
- luftafgang fra tarmen (flatulens)
- nedsat svedtendens (hypohidrose)
- immunologisk nyresygdom, der forårsager for meget protein i urinen og fejlfunktion af nyrerne (membranoproliferativ glomerulonefritis)
- kronisk nyresygdom
- for meget protein i urinen (proteinuri)
- vævsskade, da lægemidlet, som normalt infunderes i en vene, lækker eller ved et uheld infunderes i det omgivende væv (ekstravasation på infusionsstedet)
- hævelse af underben eller underarme (ødem)
- hævelse af arme eller ben
- influenzalignende sygdom
- tilstoppet næse og nysen
- smerter på infusionsstedet
- forhøjede leverenzymmer og urinsyre i blodet, forhøjet protein/kreatinin-forhold i urinen, hvide blodlegemer i urinen, målt i laboratorieprøver
- vægtøgning
- lavt blodtryk (hypotension)
- langsomt hjerteslag (bradykardi)
- fortykkelse af hjertekammervæggen

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Efter fortynding skal den fortyndede opløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, må den fortyndede opløsning ikke opbevares længere end 24 timer i køleskab (2 °C–8 °C) eller i 8 timer ved stuetemperatur (under 25 °C),

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker partikler eller misfarvning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Elfabrio indeholder:

- Aktivt stof: pegunigalsidase alfa. Hvert hætteglas indeholder 20 mg pegunigalsidase alfa i 10 ml eller 5 mg pegunigalsidase alfa i 2,5 ml (2 mg/ml)
- Øvrige indholdsstoffer: natriumcitrat tribasisk dihydrat, citronsyre og natriumchlorid (se punkt 2 "Elfabrio indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Klar og farveløs opløsning i et klart hætteglas af glas med en gummiprop og forseglet med et aftageligt låg af aluminium.

Pakningsstørrelser: 1, 5 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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.
Tlf.: + 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.
Tlf.: + 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Fortynding (anvendelse af en aseptisk teknik)

- 1) Bestem det samlede antal påkrævede hætteglas til infusionen.

Antallet af påkrævede hætteglas er baseret på den samlede dosis, der kræves for hver enkelt patient, og en beregning for vægtbaseret dosering er nødvendig.

Et eksempel på en beregning af den totale dosis hos en patient på 80 kg, der har fået ordineret 1 mg/kg er følgende:

- Patientens vægt (i kg) \div 2 = Volumen af dosis (i ml)
- Eksempel: 80 kg patient \div 2 = 40 ml (volumen, der skal trækkes op).
- I dette eksempel er der brug for 4 hætteglas for hætteglas med 10 ml (eller 16 hætteglas for hætteglas med 2,5 ml).

- 2) Lad det påkrævede antal hætteglas få stuetemperatur inden fortynding (ca. 30 minutter).

Inspicer hætteglassene visuelt. Må ikke anvendes, hvis låget mangler eller er beskadiget. Må ikke anvendes, hvis der er partikler eller misfarvning.
Undgå at ryste og hvirvle hætteglassene rundt.

- 3) Fjern og bortskaf det samme volumen som beregnet i trin 1 af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, fra infusionsposen.
- 4) Træk det påkrævede volumen af Elfabrio-opløsning op af hætteglassene, og fortynd med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, til et totalt volumen baseret på patientens vægt, som specificeret i tabellen nedenfor.

Minimalt totalt infusionsvolumen for patienterne i henhold til legemsvægt

Patientens vægt	Minimalt totalt infusionsvolumen
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injicer Elfabrio-opløsningen direkte ind i infusionsposen.

Må IKKE injiceres i luftrummet i infusionsposen.

Vend forsigtigt infusionsposen rundt for at blande opløsningen, så det undgås at ryste kraftigt og hvirvle rundt.

Den fortyndede opløsning skal administreres med et *in-line* filter på 0,2 µm med lav proteinbinding.