

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Elfabrio 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 20 mg pegunigalsidase-alfa in een volume van 10 ml of 5 mg pegunigalsidase-alfa in een volume van 2,5 ml, met een concentratie van 2 mg/ml.

De sterkte geeft de hoeveelheid pegunigalsidase-alfa aan rekening houdend met de pegylering.

Pegunigalsidase-alfa wordt met behulp van een DNA-recombinatietechniek geproduceerd in tabakcellen (BY2-cellen van *Nicotiana tabacum*).

De werkzame stof, pegunigalsidase-alfa, is een covalent conjugaat van prh-alfa-GAL-A met polyethyleenglycol (PEG).

De sterkte van dit geneesmiddel is niet te vergelijken met die van een ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit uit dezelfde therapeutische klasse. Voor meer informatie, zie rubriek 5.1.

Hulpstof met bekend effect

Elke flacon van 10 ml bevat 46 mg natrium.

Elke flacon van 2,5 ml bevat 11,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Elfabrio is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangende therapie bij volwassen patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Fabry (alfa-galactosidasedeficiëntie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Elfabrio moet worden geleid door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met de ziekte van Fabry.

Geschikte medische ondersteunende maatregelen dienen direct voorhanden te zijn wanneer Elfabrio wordt toegediend aan patiënten die nog geen behandeling hebben gehad, of die in het verleden ernstige overgevoeligheidsreacties op Elfabrio hebben gehad.

Voorbehandeling met antihistaminica en/of corticosteroïden kan raadzaam zijn voor patiënten die eerder overgevoeligheidsreacties op Elfabrio of op een andere behandeling met enzymvervangende therapie ('enzyme replacement therapy', ERT) hebben gehad (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosering pegunigalsidase-alfa is 1 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per twee weken toegediend.

Voor instructies over reconstitutie, zie rubriek 6.6.

Patiënten die overstappen van behandeling met agalsidase-alfa of -bèta

Voor de eerste 3 maanden (6 infusies) van de behandeling met Elfabrio moet het voorbehandelingsregime behouden blijven, waarbij de voorbehandeling stapsgewijs wordt afgebouwd naarmate de patiënten dit goed verdragen, en uiteindelijk wordt gestaakt.

Bijzondere populaties

Nier- of leverfunctiestoornis

Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

Ouderen (≥ 65 jaar oud)

De veiligheid en werkzaamheid van Elfabrio bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet geëvalueerd en er kunnen voor deze patiënten geen alternatieve doseringsregimes worden aanbevolen. Oudere patiënten kunnen worden behandeld met dezelfde dosering als andere volwassen patiënten, zie rubriek 5.1.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Elfabrio bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 0-17 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneuze infusie.

De infusie van Elfabrio mag niet met andere producten in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Na bereiding dient de verdunning te worden toegediend via intraveneuze infusie en gefilterd door een inlinefilter van 0,2 µm met lage eiwitbinding.

De patiënt dient na de infusie gedurende twee uur te worden geobserveerd op infusiegerelateerde reacties (IRR's); zie rubriek 4.4.

Voor meer informatie over het gebruik van Elfabrio vóór toediening, zie rubriek 6.6.

Thuis-toediening

Infusie van Elfabrio thuis kan worden overwogen als de patiënt diens infusies goed verdraagt en gedurende een aantal maanden geen last heeft gehad van matig ernstige of ernstige IRR's.

De beslissing om over te schakelen op infusie thuis moet worden genomen na evaluatie en aanbeveling door de behandelend arts. De patiënt dient medisch stabiel te zijn. De infrastructuur, bronnen en procedures, inclusief training, voor thuisinfusie moeten in orde zijn en beschikbaar voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die de leiding heeft over de thuisinfusie.

De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet tijdens de thuisinfusie en gedurende een vastgestelde tijd na de infusie te allen tijde beschikbaar zijn.

Voordat infusie thuis wordt gestart, dient de behandelend arts en/of verpleegkundige geschikte training aan de patiënt en/of verzorger te geven. De dosis en infusiesnelheid die in de thuissituatie worden gebruikt, dienen hetzelfde te blijven als in de ziekenhuissituatie; deze mogen alleen worden veranderd onder toezicht van de behandelend arts.

Infusiesnelheid en duur van de infusie

Tabel 1: Aanbevolen dosis en infusieduur voor intraveneuze toediening van Elfabrio

Eerste infusie 1 mg/kg lichaamsgewicht per 2 weken			
Lichaamsgewicht (kg)	Totaal volume (ml)	Infusieduur	Infusiesnelheid*
tot 70	150 ml	niet minder dan 3 uur	0,83 ml/min (50 ml/u)
70-100	250 ml	niet minder dan 3 uur	1,39 ml/min (83,33 ml/u)
> 100	500 ml	niet minder dan 3 uur	2,78 ml/min (166,67 ml/u)
Onderhoudsinfusie			
De doelinfusieduur kan worden bereikt in afwachting van de verdraagbaarheid van de patiënt. De hogere infusiesnelheid moet geleidelijk worden bereikt, te beginnen vanaf de snelheid waarmee de eerste infusie is gegeven.			
1 mg/kg lichaamsgewicht per 2 weken			
Lichaamsgewicht (kg)	Totaal volume (ml)	Infusieduur	Infusiesnelheid*
tot 70	150 ml	niet minder dan 1,5 uur	1,68 ml/min (100 ml/u)
70-100	250 ml	niet minder dan 1,5 uur	2,78 ml/min (166,67 ml/u)
> 100	500 ml	niet minder dan 1,5 uur	5,56 ml/min (333,33 ml/u)

*infusiesnelheid kan worden aangepast in geval van een reactie op de infusie (zie rubriek 4.4)

Als patiënten tijdens de infusie infusiegerelateerde reacties krijgen, waaronder overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties, moet de infusie onmiddellijk worden gestopt en een passende behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.4).

Patiënten die tijdens de thuisinfusie bijwerkingen krijgen, moeten onmiddellijk stoppen met het infusieproces en de hulp van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg inroepen. Daaropvolgende infusies moeten mogelijk in een klinische omgeving plaatsvinden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties

Er zijn infusiegerelateerde reacties (IRR's), gedefinieerd als alle ongewenste voorvallen die beginnen na de start van de infusie en tot 2 uur na afloop van de infusie, gemeld (zie rubriek 4.8). De vaakst voorkomende symptomen van IRR's waren overgevoeligheid, jeuk, misselijkheid, duizeligheid, koude rillingen en spierpijn.

De behandeling van IRR's moet worden gebaseerd op de ernst van de reactie, en kan onder andere bestaan uit het verlagen van de infusiesnelheid en behandeling met geneesmiddelen als antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroïden, voor lichte tot matig ernstige reacties. Voorbehandeling met antihistaminica en/of corticosteroïden kan reacties in het vervolg voorkomen in

die gevallen waarin symptomatische behandeling vereist was, hoewel bij sommige patiënten IRR's optraden nadat zij voorbehandeling hadden gekregen (zie rubriek 4.2).

Overgevoeligheid

Bij patiënten in klinische onderzoeken zijn overgevoeligheidsreacties gemeld (zie rubriek 4.8). Zoals bij elk intraveneus eiwitproduct kunnen zich overgevoeligheidsreacties van het allergische type manifesteren; deze kunnen onder andere bestaan uit gelokaliseerd angio-oedeem (waaronder zwelling van het gezicht, de mond en de keel), bronchospasme, hypotensie, gegeneraliseerde urticaria, dysfagie, rash, dyspneu, blozen, een onbehaaglijk gevoel op de borst, pruritus en een verstopte neus. Indien zich ernstige allergische reacties of reacties van het anafylactische type voordoen, wordt onmiddellijk staken van Elfabrio aanbevolen en moeten de huidige medische standaarden voor spoedbehandeling worden gevolgd.

Bij patiënten die ernstige overgevoeligheidsreacties hebben gehad tijdens infusie van Elfabrio, moet voorzichtigheid worden betracht bij 'rechallenge' en moet passende medische ondersteuning direct voorhanden zijn. Bovendien moet voor patiënten die ernstige overgevoeligheidsreacties hebben gehad bij infusie met ERT, waaronder Elfabrio, ook passende medische ondersteuning direct voorhanden zijn.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken is de ontwikkeling van door de behandeling geïnduceerde antistoffen tegen het geneesmiddel ('anti-drug antibodies', ADA's) waargenomen (zie rubriek 4.8).

De aanwezigheid van ADA's tegen Elfabrio kan in verband worden gebracht met een hoger risico op infusiegerelateerde reacties, en de kans dat ernstige IRR's optreden is groter bij ADA-positieve patiënten. Patiënten die infusie- of immuunreacties ontwikkelen bij de behandeling met Elfabrio, moeten worden gemonitord.

Patiënten die ADA-positief zijn voor andere enzymvervangende therapieën, patiënten die overgevoeligheidsreacties hebben gehad op Elfabrio en patiënten die overstappen op Elfabrio, moeten ook worden gemonitord.

Membrano-proliferatieve glomerulonefritis

Tijdens behandeling met ERT's kan neerslag van immuuncomplexen mogelijk optreden als manifestatie van een immunologische respons op het product. Een enkel geval van membrano-proliferatieve glomerulonefritis is gemeld tijdens de klinische ontwikkeling van Elfabrio, als gevolg van neerslag van immuuncomplexen in de nier (zie rubriek 4.8). Dit voorval leidde tot een tijdelijke afname van de nierfunctie, die verbeterde na staking van het geneesmiddel.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 46 mg natrium per flacon van 10 ml, overeenkomend met 2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat 11,5 mg natrium per flacon van 2,5 ml, overeenkomend met 1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties en geen metabolismeonderzoek *in vitro* uitgevoerd. Op basis van het metabolisme is het niet waarschijnlijk dat pegunigalsidase-alfa door cytochroom P450 gemedieerde geneesmiddelinteracties oplevert.

Elfabrio is een eiwit en wordt naar verwachting metabolisch afgebroken via peptidehydrolyse.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pegunigalsidase-alfa bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Elfabrio te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij duidelijk noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pegunigalsidase-alfa/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat Elfabrio in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Elfabrio moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken waarin het potentiële effect van pegunigalsidase-alfa op de vruchtbaarheid bij de mens wordt beoordeeld.

Uit dieronderzoek blijkt geen bewijs voor een verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij sommige patiënten is duizeligheid of vertigo waargenomen na toediening van Elfabrio. Deze patiënten mogen niet autorijden en geen machines bedienen totdat de symptomen zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren infusiegerelateerde reacties gemeld bij 6,3% van de patiënten, gevolgd door overgevoeligheid en asthenie die elk door 5,6% van de patiënten werden gemeld.

In klinische onderzoeken kregen 5 patiënten (3,5%) een reactie met een ernstig beloop die als gerelateerd aan Elfabrio werd beschouwd. Vier van deze reacties werden bevestigd als IgE-gemedieerde overgevoeligheid (bronchospasme, overgevoeligheid) die optrad bij de eerste infusie van Elfabrio en overging binnen een dag nadat deze was opgetreden.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De hieronder beschreven gegevens reflecteren gegevens van 141 patiënten met de ziekte van Fabry die Elfabrio kregen in 8 klinische onderzoeken, op basis van de doseringen van 1 mg/kg per twee weken of 2 mg/kg per vier weken voor minimaal 1 infusie in een periode tot 6 jaar.

Bijwerkingen zijn vermeld in tabel 2. Informatie wordt gepresenteerd per systeem/orgaanklasse. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen die tijdens de behandeling met Elfabrio zijn gemeld

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	
	Vaak	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid* type I-overgevoeligheid*	
Psychische stoornissen	agitatie*	slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	paresthesie* duizeligheid* hoofdpijn*	rusteloze benensyndroom perifere neuropathie neuralgie brandend gevoel tremor*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vertigo	
Bloedvataandoeningen		blozen hypotensie* hypertensie* lymfoedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		bronchospasme* dyspneu* keelirritatie* verstopte neus* niezen*
Maagdarmsstelselaandoeningen	misselijkheid* buikpijn* diarree braken*	gastro-oesofageale refluxziekte gastritis dyspepsie flatulentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	rash* erytheem* pruritus*	hypohidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	artralgie pijn van het skelet en de spieren*	
Nier- en urinewegaandoeningen		membrano-proliferatieve glomerulonefritis chronische nieraandoening proteïnurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		pijn van de tepels
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie* koude rillingen* pijn op de borst* pijn*	extravasatie op de infusieplaats oedeem griepachtige ziekte pijn op de infusieplaats
Onderzoeken		lichaamstemperatuur verhoogd* leverenzym verhoogd ratio eiwit/creatinine in urine verhoogd witte bloedcellen in urine positief urinezuur in bloed verhoogd gewicht verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	infusiegerelateerde reactie*	

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	
	Vaak	Soms
Hartaandoeningen	supraventriculaire extrasystolen	bradycardie* hypertrofie van linkerventrikel
De volgende voorkeurstermen zijn gegroepeerd in tabel 2: <ul style="list-style-type: none"> • overgevoeligheid omvat: overgevoeligheid voor geneesmiddelen • agitatie omvat: nervositeit • buikpijn omvat: ongemak in de buik • rash omvat: maculopapuleuze rash en pruritische rash • stijfheid van het skelet en de spieren opgenomen als pijn van het skelet en de spieren omvat: myalgie • asthenie omvat: malaise en vermoeidheid • pijn op de borst omvat: onbehaaglijk gevoel op de borst en niet-cardiale pijn op de borst • pijn omvat: pijn in de extremiteiten • perifeer oedeem opgenomen als oedeem 		

* Voorkeurstermen beschouwd als IRR zoals beschreven in de rubriek hieronder.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties (bijwerkingen binnen 2 uur na infusie)

Er werden IRR's gemeld bij in totaal 32 patiënten (22%): 26 patiënten (23%) behandeld met 1 mg/kg per twee weken en 6 patiënten (20%) behandeld met 2 mg/kg per vier weken. De vaakst gemelde symptomen in verband met IRR's gemeld voor de dosering van 1 mg/kg waren: overgevoeligheid, koude rillingen, duizeligheid, rash en jeuk. Voor de dosering van 2 mg/kg was het vaakst gemelde symptoom pijn. IRR's waren meestal licht of matig ernstig van intensiteit en gingen over bij doorlopende behandeling; 5 patiënten (allemaal man, dosering van 1 mg/kg) kregen echter een ernstige IRR. Deze 5 IRR's hadden ook een ernstig beloop. Vier van deze voorvallen werden bevestigd als type I-overgevoelighedsreacties en 3 leidden tot stoppen met het onderzoek. Een andere patiënt werd later uit het onderzoek teruggetrokken, nadat er een andere IRR van matig ernstige intensiteit was opgetreden. Alle 5 patiënten herstelden met passende behandeling echter binnen een dag na het optreden. IRR's traden voornamelijk op binnen het eerste jaar van behandeling met Elfabrio en er werd geen ernstige IRR waargenomen gedurende het tweede jaar en daarna.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken kregen 17 van de 111 patiënten (16%) behandeld met 1 mg/kg Elfabrio per twee weken en 0 van de 30 patiënten behandeld met 2 mg/kg Elfabrio per vier weken door de behandeling geïnduceerde antistoffen tegen het geneesmiddel ('anti-drug antistoffen', ADA's).

Membrano-proliferatieve glomerulonefritis

Tijdens de klinische ontwikkeling van Elfabrio meldde één patiënt van de 136 een ernstig voorval van membrano-proliferatieve glomerulonefritis na een behandeling van meer dan 2 jaar. De patiënt was ADA-positief aan het begin van de infusies. Het voorval leidde tot een tijdelijke verlaging van de eGFR en een stijging van het niveau van proteïnurie, zonder verdere klachten of verschijnselen. Een biopsie bracht de immuuncomplexgemedieerde aard van dit voorval aan het licht. Na staking van de behandeling stabiliseerden de eGFR-waarden en werd gemeld dat de glomerulonefritis verdween.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van overdosering van Elfabrio tijdens klinische onderzoeken. De onderzochte maximale dosering van Elfabrio was 2 mg/kg lichaamsgewicht per twee weken en er zijn geen specifieke klachten en verschijnselen vastgesteld na de hogere doseringen. De meest voorkomende gemelde bijwerkingen waren infusiegerelateerde reacties en pijn in de extremiteiten. Indien overdosering wordt vermoed, moet met spoed medische hulp worden ingeroepen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere producten voor het spijsverteringskanaal en de stofwisseling, enzymen, ATC-code: A16AB20.

Werkingsmechanisme

De werkzame stof van Elfabrio is pegunigalsidase-alfa. Pegunigalsidase-alfa is een gepegyleerde recombinante vorm van humaan α -galactosidase-A. De aminozuursequentie van de recombinante vorm is vergelijkbaar met die van het van nature voorkomende humane enzym.

Pegunigalsidase-alfa is een aanvulling op of vervanging van α -galactosidase-A, het enzym dat de hydrolyse van de terminale α -galactosyldelen van oligosachariden en polysachariden in het lysosoom katalyseert, waarbij de hoeveelheid geaccumuleerde globotriaosylceramide (Gb3) en globotriaosylsingosine (Lyso-Gb3) wordt gereduceerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van pegunigalsidase-alfa werden geëvalueerd bij 142 patiënten (94 mannen en 48 vrouwen), van wie er 112 pegunigalsidase-alfa 1 mg/kg per twee weken (*every other week*, EOW) kregen.

Ziektesubstraat

Analyses van nierbiopten van naïeve patiënten behandeld met pegunigalsidase-alfa in een fase 1/2-onderzoek lieten een reductie van het globotriaosylceramide (Gb3)-substraat afkomstig uit de renale peritubulaire capillairen, gemeten met BLISS (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*), zien van 68% in de totale populatie (met inbegrip van vrouwen, klassieke mannen en niet-klassieke mannen die waren blootgesteld aan verschillende geteste doses; n=13) na 6 maanden behandeling. Daarnaast hadden 11 van de 13 proefpersonen met beschikbare biopten een substantiële reductie ($\geq 50\%$) in hun BLISS-score na 6 maanden behandeling. Lyso-Gb3 in plasma nam met 49% af na 12 maanden behandeling (n=16) en met 83% na 60 maanden behandeling (n=10). In een fase 3-onderzoek, waarin patiënten van agalsidase- β overstapten op pegunigalsidase-alfa, bleven de plasma-Lyso-Gb3-waarden stabiel na 24 maanden behandeling (+3,3 nM gemiddelde waarde, n=48).

Nierfunctie

De nierfunctie werd geëvalueerd door middel van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR – CKD-EPI-vergelijking) en de helling van de geannualiseerde meting daarvan was het primaire eindpunt voor werkzaamheid in twee fase 3-onderzoeken bij eerder met ERT behandelde volwassen patiënten met de ziekte van Fabry: BALANCE (hoofdonderzoek), een gerandomiseerde, dubbelblinde, directe vergelijking met agalsidase- β , na de overstap van agalsidase- β op maand 12 (primaire analyse) en maand 24, en een enkelarmig ‘open label’-onderzoek, na de overstap van agalsidase- α , beide gevolgd door een langetermijnextensieonderzoek.

Er kan uit het hoofdonderzoek geen definitieve conclusie worden getrokken over de non-inferioriteit ten opzichte van agalsidase- β zoals gemeten door de geannualiseerde eGFR, gezien het feit dat de gegevens voor de vergelijking ten behoeve van het primaire eindpunt op maand 12 op zichzelf niet voldoende informatief waren door de opzet en omvang van het onderzoek. Desondanks leken de mediane eGFR-hellingen vanaf baseline tot aan maand 24 van pegunigalsidase en de comparator agalsidase- β dicht bij elkaar te liggen. Op maand 12 waren de gemiddelde hellingen voor eGFR -2,507 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$ per jaar voor de pegunigalsidase-alfa-arm en -1,748 voor de agalsidase- β -arm (verschil -0,759 [-3,026; 1,507]). Op maand 24 waren de mediane hellingen voor eGFR -2,514 (-3,788; -1,240) ml/min per $1,73 \text{ m}^2$ per jaar voor de pegunigalsidase-alfa-arm en -2,155 (-3,805; -0,505) voor de agalsidase- β -arm (verschil -0,359 [-2,444; 1,726]).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Elfabrio in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van de ziekte van Fabry (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische profielen van pegunigalsidase-alfa in plasma werden tijdens de loop van de klinische ontwikkeling gekarakteriseerd bij 0,2, 1 en 2 mg/kg toegediend per twee weken bij volwassen patiënten met de ziekte van Fabry. De farmacokinetische resultaten voor alle drie de dosisniveaus lieten zien dat het enzym gedurende de volledige 2 weken durende intervallen beschikbaar was met een plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) die uiteenliep van 53-134 uur over alle dosisgroepen en bezoeken. De gemiddelde waarde voor $AUC_{0-\infty}$ steeg met een stijgende dosis op dag 1 en over het gehele onderzoek. De gemiddelde waarden voor dosisgenormaliseerde $AUC_{0-2\text{wk}}$ waren vergelijkbaar voor alle dosisniveaus, wat een lineaire dosisproportionaliteit aangeeft. Voor patiënten die 1 of 2 mg/kg Elfabrio kregen, waren er stijgingen in gemiddelde $t_{1/2}$ en $AUC_{0-\infty}$ bij een toenemende behandelingsduur en corresponderende afnames in Cl en V_z , wat wijst op een verzadigde klaring.

Pegunigalsidase-alfa is een eiwit en wordt naar verwachting metabolisch afgebroken via peptidehydrolyse. Dus wordt niet verwacht dat een verminderde leverfunctie een klinisch significante invloed heeft op de farmacokinetiek van Elfabrio. Het molecuulgewicht van pegunigalsidase-alfa is ~116 kDa. Dat is tweemaal de vastgestelde grenswaarde voor glomerulaire filtratie, waardoor filtratie en/of proteolytische afbraak in de nieren zijn uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen dieronderzoek om het carcinogeen of mutageen potentieel van Elfabrio te beoordelen.

In het 6 maanden durende onderzoek naar chronische toxiciteit bij muizen bleven een toegenomen incidentie en/of gemiddelde ernst van multifocale nefropathie en interstitiële lymfocytair infiltratie in de nieren, en hepatocytair vacuolisatie en hepatocytennecrose in de lever, beperkt tot mannetjes en vrouwtjes die de hoge dosering van 40 mg/kg/injectie (3,2 maal de humane blootstelling in termen van de AUC, na een dosis van 1 mg/kg) toegediend hadden gekregen; bij apen werd een verhoogde incidentie van Kupffer-celhypertrofie opgemerkt in de lever (7,6 maal hoger dan de AUC die bij de mens wordt bereikt na een dosis van 1 mg/kg); alle bevindingen verdwenen gedurende de herstelperiode.

Dieronderzoek liet een lage systemische blootstelling zien bij de foetus (tussen 0,005 en 0,025% van de systemische blootstelling van de moederdieren) en zogende jongen (maximum 0,014% vergeleken met de systemische blootstelling van de moeder) na herhaalde behandeling van de moederdieren of moeders met pegunigalsidase-alfa. Uit toxiciteitsonderzoeken naar vruchtbaarheid en embryotoxical ontwikkeling bleek geen bewijs voor verminderde vruchtbaarheid, embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Er zijn echter geen toxiciteitsonderzoeken naar pre- en postnatale ontwikkeling uitgevoerd met

pegunigalsidase-alfa en de risico's voor foetus en pups gedurende de late dracht en zoogperiode zijn niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat tribasisch dihydraat

Citroenzuur

Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Verdunde oplossing voor infusie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 72 uur zowel bij 2 °C-8 °C als beneden 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de bewaaromstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) of 8 uur indien bewaard beneden 25 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon van 10 ml (15R helder glas) gesloten met een gecoate rubberen stop en verzegeld met een aluminium *flip-off*-dop.

Flacon van 2,5 ml (6R helder glas) gesloten met een gecoate rubberen stop en verzegeld met een aluminium *flip-off*-dop.

Verpakkingsgrootten van 1, 5 of 10 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elfabrio is uitsluitend voor intraveneuze infusie. Er moet een aseptische techniek worden gebruikt. Flacons zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Indien verontreiniging wordt vermoed, mag de flacon niet worden gebruikt. Schudden of schokken van dit geneesmiddel moet worden vermeden.

Filternaalden mogen tijdens de bereiding van de infusie niet worden gebruikt.

Het aantal te verdunnen flacons moet worden bepaald op basis van het gewicht van de individuele patiënt en de benodigde flacons moeten uit de koelkast worden genomen, zodat ze (in ongeveer 30 minuten) op kamertemperatuur kunnen komen.

Verdunning

- 1) Bepaal het totaal aantal flacons dat benodigd is voor de infusie.

Het benodigde aantal flacons is gebaseerd op de totale dosis benodigd voor iedere individuele patiënt en vereist berekening van de op gewicht gebaseerde dosering.

Een voorbeeld van de berekening voor een totale dosis bij een patiënt van 80 kg die 1 mg/kg voorgeschreven heeft gekregen, is als volgt:

- Gewicht van de patiënt (in kg) \div 2 = dosisvolume (in ml)
- Voorbeeld: patiënt van 80 kg \div 2 = 40 ml (op te trekken volume).
- In dit voorbeeld zijn 4 stuks van de flacons van 10 ml (of 16 stuks van de flacons van 2,5 ml) nodig.

- 2) Laat het benodigde aantal flacons vóór verdunning op kamertemperatuur komen (ongeveer 30 minuten).

Onderwerp de flacons aan een visuele inspectie. Niet gebruiken als de dop ontbreekt of kapot is. Niet gebruiken indien het product deeltjes bevat of verkleurd is. Vermijd schudden of schokken van de flacons.

- 3) Verwijder hetzelfde volume aan 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie als berekend in stap 1 uit de infuuszak en gooi dit weg.
- 4) Trek het benodigde volume aan Elfabrio-oplossing op uit de flacons, en verdun dit met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie, tot een totaal volume gebaseerd op het gewicht van de patiënt, zoals gespecificeerd in tabel 4 hieronder.

Tabel 4: Minimaal totaal infusievolume voor patiënten per lichaamsgewicht

Gewicht patiënt	Minimaal totaal infusievolume
< 70 kg	150 ml
70–100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injecteer de Elfabrio-oplossing direct in de infuuszak.

Injecteer NIET in de luchtruimte binnen de infuuszak.

Keer de infuuszak behoedzaam ondersteboven om de oplossing te mengen; vermijd daarbij hevig schudden en schokken.

De verdunde oplossing moet worden toegediend met behulp van een inlinefilter van 0,2 µm met lage eiwitbinding.

Afvoeren

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het gebruik van Elfabrio in de thuissituatie in elke lidstaat moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en opzet van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Elfabrio in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (HCP's) die Elfabrio naar verwachting zullen voorschrijven, worden voorzien van het volgende voorlichtingspakket, dat het volgende omvat:

- Een HCP-brochure die de relevante informatie verstrekt voor de HCP om de patiënt en/of verzorger te trainen in het thuis toedienen van het product. Hierin zijn de volgende hoofdelementen beschreven:
 - ✓ checklist met criteria om in aanmerking te komen voor thuisinfusie
 - ✓ de noodzaak om medicatie voor te schrijven ter behandeling van IRR's en dat de patiënt/verzorger in staat moet zijn deze te gebruiken
 - ✓ de noodzaak van premedicatie indien nodig (met antihistaminica en/of corticosteroïden) bij die patiënten waar symptomatische behandeling nodig was
 - ✓ de training van de persoon die pegunigalsidase-alfa per infusie zal toedienen in het herkennen van IRR's
 - ✓ de training van de persoon die pegunigalsidase-alfa per infusie zal toedienen voor de bereiding en toediening van het product en het gebruik van het logboek
 - ✓ de noodzaak van het logboek en de functie ervan voor de communicatie met de behandelend arts
 - ✓ het belang van de aanwezigheid van een verzorger voor het geval er medische spoedhulp nodig is
- Een gids voor de patiënt/verzorger/HCP voor de thuistoediening waarin de volgende hoofdelementen zijn beschreven:
 - ✓ stapsgewijze instructies voor de bereidings- en toedieningstechniek, met inbegrip van een geschikte aseptische techniek
 - ✓ de dosering en infusiesnelheid die zullen worden bepaald door de behandelend arts
 - ✓ klachten en verschijnselen van IRR's en hoe deze te behandelen of onder controle te brengen
 - ✓ het belang van de aanwezigheid van een verzorger voor het monitoren van de patiënt voor het geval er medische spoedhulp nodig is
 - ✓ medicatie voorgeschreven door de behandelend arts voor IRR's of premedicatie dient thuis beschikbaar te zijn en moet dienovereenkomstig worden gebruikt
 - ✓ het logboek moet worden gebruikt om de infusie en eventuele IRR's te registreren, en moet worden meegenomen naar bezoeken aan de behandelend arts

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Elfabrio 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
pegunigalsidase-alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén flacon bevat 20 mg pegunigalsidase-alfa in 10 ml (2 mg/ml)
Eén flacon bevat 5 mg pegunigalsidase-alfa in 2,5 ml (2 mg/ml)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumcitraat tribasisch dihydraat
Citroenzuur
Natriumchloride
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

concentraat voor oplossing voor infusie

20 mg/10 ml
5 mg/2,5 ml
1 flacon
5 flacons
10 flacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACONETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Elfabrio 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
pegunigalsidase-alfa
i.v. na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Intraveneus gebruik

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Elfabrio 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie pegunigalsidase-alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Elfabrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Elfabrio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Elfabrio bevat de werkzame stof pegunigalsidase-alfa en wordt gebruikt als enzymvervangende therapie bij volwassen patiënten met bevestigde ziekte van Fabry. De ziekte van Fabry is een zeldzame erfelijke ziekte die vele lichaamsdelen kan aantasten. Bij patiënten met de ziekte van Fabry wordt een vette stof niet uit hun lichaamscellen verwijderd. Deze vette stof hoopt zich op in de wanden van de bloedvaten. Dit kan orgaanfalen veroorzaken. Dit vet hoopt zich op in de cellen van deze patiënten omdat zij onvoldoende van een enzym met de naam α -galactosidase-A hebben. Dit enzym is verantwoordelijk voor de afbraak van dat vet. Elfabrio wordt langdurig gebruikt om dit enzym aan te vullen of te vervangen bij volwassen patiënten bij wie de ziekte van Fabry bevestigd is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent zeer allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Als u met Elfabrio wordt behandeld, kunt u last krijgen van een bijwerking tijdens of onmiddellijk na de druppelinfusie (de infusie) waarmee het geneesmiddel wordt gegeven (zie rubriek 4). Dit heet een **infusiegerelateerde reactie** en kan soms ernstig zijn.

- Infusiegerelateerde reacties zijn onder andere duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, een lage bloeddruk, vermoeidheid en koorts. Krijgt u last van een infusiegerelateerde reactie? **Vertel dat dan onmiddellijk uw arts.**

- Als u een infusiegerelateerde reactie heeft, krijgt u misschien extra geneesmiddelen ter behandeling of voorkoming van toekomstige reacties. Onder deze geneesmiddelen kunnen geneesmiddelen vallen die worden gebruikt voor het behandelen van allergieën (antihistaminica), geneesmiddelen voor het behandelen van koorts (antipyretica) en geneesmiddelen om ontsteking onder controle te krijgen (corticosteroïden).
- Als de infusiegerelateerde reactie ernstig is, zal de arts de infusie onmiddellijk stoppen en beginnen met het geven van een geschikte medische behandeling, of de behandelingssnelheid verlagen.
- Als de infusiegerelateerde reacties ernstig zijn en/of het effect van dit geneesmiddel verdwijnt, zal uw arts uw bloed onderzoeken om te controleren op antistoffen die de uitkomst van uw behandeling zouden kunnen beïnvloeden.
- Meestal kunt u Elfabrio nog steeds toegediend krijgen, zelfs als u een infusiegerelateerde reactie krijgt.

In zeer zeldzame gevallen is uw afweersysteem misschien niet in staat om Elfabrio te herkennen, wat leidt tot een immunologische nieraandoening (membrano-proliferatieve glomerulonefritis). Tijdens de klinische onderzoeken trad er slechts één geval op, en de enige gemelde verschijnselen waren een tijdelijke achteruitgang van de nierfuncties met een overmaat aan eiwitten in de urine. De verschijnselen verdwenen na stopzetting van de behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Elfabrio bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 0-17 jaar zijn niet vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Elfabrio nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag Elfabrio niet gebruiken als u zwanger bent, aangezien er geen ervaring is met Elfabrio bij zwangere vrouwen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Het is niet bekend of Elfabrio in de moedermelk wordt uitgescheiden. Geeft u borstvoeding of wilt u borstvoeding gaan geven? Vertel dat dan uw arts. Uw arts zal u dan helpen te besluiten of u met borstvoeding moet stoppen of dat u moet stoppen met het gebruik van Elfabrio. Hierbij moet het voordeel van borstvoeding voor uw baby en het voordeel van Elfabrio voor u in overweging worden genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Elfabrio kan duizeligheid of draaiduizeligheid veroorzaken. Als u zich duizelig of draaierig voelt op de dag van behandeling met Elfabrio, mag u niet autorijden of machines bedienen totdat u zich beter voelt.

Elfabrio bevat natrium

Dit middel bevat 46 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon van 10 ml. Dit komt overeen met 2% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Dit middel bevat 11,5 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon van 2,5 ml. Dit komt overeen met 1% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van de ziekte van Fabry of andere vergelijkbare ziekten en mag alleen worden gegeven door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De aanbevolen dosis is 1 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend eenmaal per twee weken.

Uw arts kan adviseren dat u thuis kunt worden behandeld op voorwaarde dat u aan bepaalde criteria voldoet. Neem contact op met uw arts als u thuis behandeld zou willen worden.

Zie informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aan het einde van deze bijsluiter.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen treden tijdens de infusie of kort daarna op (“infusiegerelateerde reactie”, zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Tijdens uw behandeling met Elfabrio kunt u enkele van de volgende reacties krijgen:

Ernstige bijwerkingen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- overgevoeligheid en ernstige allergische reactie (verschijnselen waaronder overmatige en langdurige samentrekking van de luchtwegspieren, wat moeite met ademen (bronchospasme) veroorzaakt, zwelling van het gezicht, de mond en keel, een piepende ademhaling, een lage bloeddruk, netelroos (galbulten), moeite met slikken, huiduitslag, kortademigheid, blozen, een onbehaaglijk gevoel op de borst, jeuk, niezen en een verstopte neus)

Als deze bijwerkingen optreden, moet u onmiddellijk medische hulp inroepen en stoppen met de infusie. Uw arts zal u een medische behandeling geven indien vereist.

Overige bijwerkingen zijn onder andere

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- infusiegerelateerde reacties
- zwakte
- misselijkheid
- huiduitslag
- buikpijn
- duizeligheid
- pijn
- pijn op de borst
- hoofdpijn
- spier- en gewrichtspijn
- een verdoofd, tintelend, of slapend gevoel (paresthesie)
- jeuk (pruritus)
- diarree
- braken
- koude rillingen
- roodheid van de huid (erytheem)
- een draaierig gevoel (draaiduizeligheid of vertigo), opwindend, prikkelbaarheid of verwardheid
- verandering van het normale hartritme
- een zenuwachtig, opgewonden of onrustig gevoel (agitatie)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- beven (tremor)
- een hoge bloeddruk (hypertensie)
- bronchospasme (samentrekking van de bronchusspieren, wat obstructie van de luchtwegen veroorzaakt) en moeite met ademen
- keelirritatie
- verhoogde lichaamstemperatuur
- moeite met slapen (slapeloosheid of insomnie)
- rusteloze benensyndroom
- zenuwbeschadiging in armen en benen die pijn of een verdoofd, brandend of tintelend gevoel veroorzaakt (perifere neuropathie)
- zenuwpijn (neuralgie)
- brandend gevoel
- blozen
- aandoening waarbij zure maaginhoud terugvloeit in de slokdarm (gastro-oesofageale refluxziekte)
- ontsteking van de bekleding van de maag (dyspepsie)
- problemen met de spijsvertering (indigestie)
- winderigheid (flatulentie)
- minder zweten (hypohidrose)
- immunologische nieraandoening die te veel eiwit in de urine en het slecht functioneren van de nieren veroorzaakt (membrano-proliferatieve glomerulonefritis)
- chronische nieraandoening
- te veel eiwit in de urine (proteïnurie)
- weefselbeschadiging doordat het geneesmiddel dat gewoonlijk per infusie in een ader wordt toegediend, uit de ader lekt of per ongeluk in het omliggende weefsel is toegediend (extravasatie op de infusieplaats)
- zwelling van de onderbenen of handen (oedeem)
- zwelling van de armen of benen
- griepachtige ziekte
- een verstopte neus en niezen
- pijn op de infusieplaats
- verhoogde leverenzymen en urinezuur in het bloed, verhoogde verhouding eiwit/creatinine in de urine, witte bloedcellen in de urine, volgens laboratoriumonderzoek
- verhoogd gewicht
- een lage bloeddruk (hypotensie)
- een langzame hartslag (bradycardie)
- verdikking van de wand in de hartkamer

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Na verdunning moet de verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien de verdunde oplossing niet meteen wordt gebruikt, moet deze niet langer dan 24 uur in de koelkast (2 °C - 8 °C), of niet langer dan 8 uur bij kamertemperatuur (beneden 25 °C), worden bewaard.

Dit geneesmiddel niet gebruiken als het deeltjes bevat of verkleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pegunigalsidase-alfa. Elke flacon bevat 20 mg pegunigalsidase-alfa in 10 ml of 5 mg pegunigalsidase-alfa in 2,5 ml (2 mg/ml)
- De andere stoffen in dit middel zijn: natriumcitraat tribasisch dihydraat, citroenzuur en natriumchloride (zie rubriek 2 “Elfabrio bevat natrium”).

Hoe ziet Elfabrio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Heldere en kleurloze oplossing in een flacon van helder glas met een rubberen stop en verzegeld met een aluminium *flip-off*-dop.

Verpakkingsgrootten: 1, 5 of 10 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 934948000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Verdunning (met behulp van een aseptische techniek)

- 1) Bepaal het totaal aantal flacons dat benodigd is voor de infusie.

Het benodigde aantal flacons is gebaseerd op de totale dosis benodigd voor iedere individuele patiënt en vereist berekening van de op gewicht gebaseerde dosering.

Een voorbeeld van de berekening voor een totale dosis bij een patiënt van 80 kg die 1 mg/kg voorgeschreven heeft gekregen, is als volgt:

- Gewicht van de patiënt (in kg) \div 2 = dosisvolume (in ml)
- Voorbeeld: patiënt van 80 kg \div 2 = 40 ml (op te trekken volume).
- In dit voorbeeld zijn 4 stuks van de flacons van 10 ml (of 16 stuks van de flacons van 2,5 ml) nodig.

- 2) Laat het benodigde aantal flacons vóór verdunning op kamertemperatuur komen (ongeveer 30 minuten).

Onderwerp de flacons aan een visuele inspectie. Niet gebruiken als de dop ontbreekt of kapot is. Niet gebruiken indien het product deeltjes bevat of verkleurd is. Vermijd schudden of schokken van de flacons.

- 3) Verwijder hetzelfde volume aan 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie als berekend in stap 1 uit de infuuszak en gooi dit weg.
- 4) Trek het benodigde volume aan Elfabrio-oplossing op uit de flacons, en verdun dit met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie, tot een totaal volume gebaseerd op het gewicht van de patiënt, zoals gespecificeerd in de tabel hieronder.

Minimaal totaal infusievolume voor patiënten per lichaamsgewicht

Gewicht patiënt	Minimaal totaal infusievolume
< 70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injecteer de Elfabrio-oplossing direct in de infuuszak.

Injecteer NIET in de luchtruimte binnen de infuuszak.

Keer de infuuszak behoedzaam ondersteboven om de oplossing te mengen; vermijd daarbij hevig schudden en schokken.

De verdunde oplossing moet worden toegediend met behulp van een inlinefilter van 0,2 µm met lage eiwitbinding.