

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Elfabrio 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține pegunigalsidază alfa 20 mg într-un volum de 10 ml sau pegunigalsidază alfa 5 mg într-un volum de 2,5 ml, la o concentrație de 2 mg/ml.

Concentrația arată cantitatea de pegunigalsidază alfa în raport cu pegilarea.

Pegunigalsidaza alfa este produsă în celule de tutun (celule BY2 de *Nicotiana tabacum*) utilizând tehnologia ADN-ului recombinant.

Substanța activă, pegunigalsidază alfa, este un conjugat covalent de prh-alfa-GAL-A cu polietilenglicol (PEG).

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu cea a altor proteine pegilate sau non-pegilate din aceeași clasă terapeutică. Pentru mai multe informații, vezi pct. 5.1.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 10 ml conține sodiu 46 mg.

Fiecare flacon de 2,5 ml conține sodiu 11,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Elfabrio este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții adulți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Elfabrio trebuie administrat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu boala Fabry.

Atunci când Elfabrio este administrat la pacienți care nu au mai urmat anterior tratament sau care au prezentat reacții de hipersensibilitate severe la Elfabrio în trecut, trebuie să fie imediat disponibile măsuri adecvate de asistență medicală.

Se poate recomanda tratamentul prealabil cu antihistaminice și/sau corticosteroizi la pacienții care au prezentat anterior reacții de hipersensibilitate la Elfabrio sau la alte terapii de substituție enzimatică (TSE) (vezi pct. 4.4).

### Doze

Doza recomandată de pegunigalsidază alfa este de 1 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la două săptămâni.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea, vezi pct. 6.6.

### Pacienți care fac conversia de la tratamentul cu agalsidază alfa sau beta

Pentru primele 3 luni (6 perfuzii) de tratament cu Elfabrio, schema pre-tratament trebuie păstrată, efectuându-se o încetare treptată a pre-tratamentului în funcție de tolerabilitatea corespunzătoare a pacienților.

### Grupe speciale de pacienți

#### Insuficiență renală sau hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

#### Vârstnici (cu vârsta $\geq 65$ ani)

Siguranța și eficacitatea Elfabrio la pacienții cu vârsta peste 65 ani nu au fost evaluate și nu se pot face recomandări privind scheme de administrare alternative la acești pacienți. Pacienții vârstnici pot fi tratați cu aceeași doză ca și alți pacienți adulți, vezi pct. 5.1.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Elfabrio la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Exclusiv pentru perfuzie intravenoasă.

Elfabrio nu trebuie perfuzat pe aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

După preparare, soluția diluată trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă și filtrată printr-un filtru în linie de 0,2  $\mu$ m cu legare scăzută a proteinelor.

Pacientul trebuie ținut sub observație pentru depistarea eventualelor reacții asociate perfuziei (RAP) timp de două ore după perfuzie; vezi pct. 4.4.

Pentru mai multe detalii privind manipularea Elfabrio înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### Administrare la domiciliu

Administrarea perfuziei cu Elfabrio la domiciliu poate fi avută în vedere dacă pacientul tolerează bine perfuziile și nu are antecedente de RAP moderate sau severe timp de câteva luni.

Decizia de trecere la administrarea perfuziilor la domiciliu trebuie luată după evaluarea și recomandările emise de medicul curant. Pacientul trebuie să fie stabil din punct de vedere medical. Infrastructura, resursele și procedurile de perfuzie la domiciliu, inclusiv instruirea, trebuie să fie stabilite și puse la dispoziția profesionistului din domeniul sănătății responsabil de administrarea perfuziilor la domiciliu.

Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să fie disponibil în orice moment în timpul perfuziei la domiciliu și, pentru o perioadă de timp specificată, după perfuzie.

Înainte de începerea administrării perfuziilor la domiciliu, medicul curant și/sau asistenta medicală trebuie să îi ofere pacientului și/sau aparținătorului o instruire adecvată. Doza și viteza de perfuzare utilizate la domiciliu trebuie să rămână aceleași cu cele utilizate în spital; acestea trebuie modificate numai sub supravegherea medicului curant.

#### Viteza de perfuzare și durata perfuziei

**Tabelul 1: Doza recomandată și durata perfuziei pentru administrarea intravenoasă a Elfabrio**

<b>Perfuzie inițială 1 mg/kg greutate corporală o dată la 2 săptămâni</b>			
<b>Greutate corporală (kg)</b>	<b>Volum total (ml)</b>	<b>Durata perfuziei</b>	<b>Viteza de perfuzare*</b>
până la 70	150 ml	nu mai puțin de 3 ore	0,83 ml/min (50 ml/h)
70-100	250 ml	nu mai puțin de 3 ore	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
>100	500 ml	nu mai puțin de 3 ore	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
<b>Perfuzie de întreținere</b>			
Durata țintă a perfuziei care poate fi atinsă în așteptarea stabilirii tolerabilității pacientului. Creșterea vitezei de perfuzare trebuie realizată treptat, începând de la viteza utilizată la perfuzia inițială.			
<b>1 mg/kg greutate corporală o dată la 2 săptămâni</b>			
<b>Greutate corporală (kg)</b>	<b>Volum total (ml)</b>	<b>Durata perfuziei</b>	<b>Viteza de perfuzare*</b>
până la 70	150 ml	nu mai puțin de 1,5 ore	1,68 ml/min (100 ml/h)
70-100	250 ml	nu mai puțin de 1,5 ore	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
>100	500 ml	nu mai puțin de 1,5 ore	5,56 ml/min (333,33 ml/h)

\*viteza de perfuzare poate fi ajustată în cazul unei reacții la perfuzie (vezi pct. 4.4)

Dacă pacienții manifestă reacții asociate perfuziei, inclusiv reacții de hipersensibilitate sau reacții anafilactice în timpul perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat și trebuie să se instituie tratamentul medical adecvat (vezi pct. 4.4).

Oricărui pacient care prezintă evenimente adverse în timpul administrării perfuziei la domiciliu trebuie să i se oprească imediat administrarea perfuziei și să se adreseze unui profesionist din domeniul sănătății. Poate fi necesar ca perfuziile ulterioare să fie administrate în cadrul unei unități medicale.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Reacții asociate perfuziei

Au fost raportate reacții asociate perfuziei (RAP), definite drept orice evenimente adverse asociate care debutează în intervalul dintre începerea perfuziei și până la 2 ore după terminarea perfuziei (vezi pct. 4.8). Simptomele de RAP observate cel mai frecvent au fost hipersensibilitate, prurit, greață, amețală, frisoane și dureri musculare.

Abordarea terapeutică a RAP trebuie să se bazeze pe severitatea reacției și să includă reducerea vitezei de perfuzare și tratamentul cu medicamente precum antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi, pentru reacții ușoare până la moderate. Tratamentul prealabil cu antihistaminice și/sau corticosteroizi poate preveni reacțiile ulterioare în cazurile în care este necesar tratament simptomatic, deși RAP au apărut la unii pacienți după ce li s-a administrat tratament prealabil (vezi pct. 4.2).

#### Hipersensibilitate

În studiile clinice au fost raportate reacții de hipersensibilitate la pacienți (vezi pct. 4.8). Ca și în cazul altor medicamente proteice administrate intravenos, se pot manifesta reacții de hipersensibilitate de tip alergic care pot include angioedem localizat (inclusiv umflarea feței, a gurii și a gâtului pe interior), bronhospasm, hipotensiune arterială, urticarie generalizată, disfagie, erupție cutanată, dispnee, eritem al feței, disconfort toracic, prurit și congestie nazală. Dacă apar reacții alergice sau de tip anafilactic severe, se recomandă încetarea imediată a administrării Elfabrio și respectarea standardelor medicale actuale pentru tratamentul de urgență.

La pacienții care au manifestat reacții de hipersensibilitate severe în timpul perfuziei cu Elfabrio este necesară prudență la reluarea tratamentului și trebuie să fie imediat disponibile măsuri adecvate de asistență medicală. În plus, la pacienții care au manifestat reacții de hipersensibilitate severe la perfuzia cu TSE, inclusiv Elfabrio, asistența medicală adecvată trebuie să fie imediat disponibilă.

#### Imunogenitate

În studiile clinice s-a observat dezvoltarea de anticorpi antimedicament (AAM) indusă de tratament (vezi pct. 4.8).

Prezența AAM la Elfabrio poate fi asociată cu un risc mai mare de reacții asociate perfuziei și este mai probabil ca RAP severe să apară la pacienții AAM-pozitivi. Pacienții care dezvoltă reacții imune sau asociate perfuziei în timpul tratamentului cu Elfabrio trebuie monitorizați.

În plus, trebuie monitorizați pacienții AAM-pozitivi la alte terapii de substituție enzimatică care au manifestat reacții de hipersensibilitate la Elfabrio și pacienții care fac conversia la tratamentul cu Elfabrio.

#### Glomerulonefrită membranoproliferativă

Există posibilitatea ca depunerile de complexe imune să apară în timpul tratamentului cu TSE, ca o manifestare a răspunsului imunologic la medicament. În timpul dezvoltării clinice a Elfabrio a fost raportat un singur caz de glomerulonefrită membranoproliferativă, fiind atribuit depunerilor imune la nivelul rinichilor (vezi pct. 4.8). Acest eveniment a dus la o scădere temporară a funcției renale, care s-a ameliorat odată cu încetarea administrării medicamentului.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 46 mg sodiu per flacon de 10 ml, echivalent cu 2% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 11,5 mg sodiu per flacon de 2,5 ml, echivalent cu 1% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile și studii *in vitro* privind metabolizarea. Din cauza metabolizării sale, este puțin probabil ca pegunigalsidaza alfa să interacționeze cu medicamente a căror metabolizare este mediată prin intermediul de citocromul P450.

Elfabrio este o proteină și este de așteptat să fie degradată metabolic prin hidroliza peptidelor.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea pegunigalsidazei alfa la femeile gravide nu există sau sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Elfabrio în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pegunigalsidaza alfa/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția Elfabrio în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Elfabrio având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii de evaluare a efectului potențial al pegunigalsidazei alfa asupra fertilității la om.

Studiile la animale nu au arătat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

La unii pacienți s-au observat amețeli sau vertij după administrarea Elfabrio. Acești pacienți trebuie să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până când simptomele dispar.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost reacții asociate perfuziei, raportate la 6,3% dintre pacienți, urmate de hipersensibilitate și astenie, fiecare raportate de 5,6% dintre pacienți.

În studiile clinice, 5 pacienți (3,5%) au manifestat o reacție gravă care a fost considerată ca fiind asociată cu Elfabrio. Patru dintre aceste reacții au fost confirmate drept hipersensibilitate mediată de IgE (bronhospasm, hipersensibilitate) care a apărut la prima perfuzie cu Elfabrio și s-a remis în ziua următoare apariției.

### Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Datele descrise mai jos reflectă datele provenite de la 141 pacienți cu boală Fabry cărora li s-a administrat Elfabrio în 8 studii clinice, conform unei scheme de administrare de 1 mg/kg o dată la două săptămâni sau 2 mg/kg o dată la patru săptămâni, pentru minimum 1 perfuzie și până la 6 ani.

Reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 2. Informațiile sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele sunt definite drept: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\,000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\,000$  și  $< 1/1\,000$ ); foarte rare ( $< 1/10\,000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 2: Reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu Elfabrio**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	
	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	hipersensibilitate* hipersensibilitate de tip I*	
Tulburări psihice	agitație*	insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	parestezie* amețeală* cefalee*	sindromul picioarelor neliniștite neuropatie periferică nevralgie senzație de arsură tremor*
Tulburări acustice și vestibulare	vertij	
Tulburări vasculare		eritem al feței hipotensiune arterială* hipertensiune arterială* limfedem
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		bronhospasm* dispnee* iritația gâtului* congestie nazală* strănut*
Tulburări gastro-intestinale	greață* durere abdominală* diaree vărsături*	boală de reflux gastroesofagian gastrită dispepsie flatulență
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată* eritem* prurit*	hipohidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie durere musculo-scheletică*	
Tulburări renale și ale căilor urinare		glomerulonefrită membranoproliferativă boală renală cronică proteinurie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		dureri la nivelul mamelonului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	astenie* frisoane* durere toracică* durere*	extravazare la locul perfuziei edem boală pseudo-gripală durere la locul perfuziei
Investigații diagnostice		temperatură corporală crescută* valori crescute ale enzimelor hepatice creșterea raportului proteină/creatinină din urină prezența leucocitelor în urină concentrație sanguină crescută de acid uric creștere ponderală
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	reacție asociată perfuziei*	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	
	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	extrasistole supraventriculare	bradicardie* hipertrofie ventriculară stângă
<p>Următorii termeni preferați au fost grupați în Tabelul 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipersensibilitatea include: hipersensibilitate la medicament</li> <li>agitația include: nervozitate</li> <li>durerea abdominală include: disconfort abdominal</li> <li>erupția cutanată include: erupție cutanată maculopapulară și erupție cutanată pruriginoasă</li> <li>rigiditatea musculo-scheletică înregistrată ca durere musculo-scheletică include: mialgie</li> <li>astenia include: stare de rău și fatigabilitate</li> <li>durerea toracică include: disconfort toracic și durere toracică non-cardiacă</li> <li>durerea include: durere la nivelul extremităților</li> <li>edemul periferic înregistrat drept edem</li> </ul>		

\* Termeni preferați considerați drept RAP, așa cum sunt descriși la punctul de mai jos.

### Descrierea anumitor reacții adverse

#### Reacții asociate perfuziei (reacții adverse apărute în decurs de 2 ore de la perfuzie)

RAP au fost raportate la 32 pacienți (22%) în total: 26 pacienți (23%) cărora li s-a administrat 1 mg/kg o dată la două săptămâni și 6 pacienți (20%) cărora li s-a administrat 2 mg/kg o dată la patru săptămâni. Simptomele asociate cu RAP raportate cel mai frecvent pentru doza de 1 mg/kg au fost: hipersensibilitate, frisoane, amețeală, erupție cutanată și prurit. Pentru doza de 2 mg/kg, simptomul raportat cel mai frecvent a fost durerea. RAP au fost în mare parte ușoare sau moderate ca intensitate și s-au remis în condițiile continuării tratamentului; cu toate acestea, 5 pacienți (toți bărbați, doză de 1 mg/kg) au prezentat 5 RAP severe. Aceste 5 RAP au fost și grave. Patru dintre aceste evenimente au fost reacții de hipersensibilitate de tip I confirmate și 3 au dus la oprirea participării la studiu. Alt pacient a fost ulterior retras din studiu, după apariția altei RAP moderate. Totuși, toți cei 5 pacienți s-au recuperat în ziua următoare apariției, cu tratament adecvat. RAP au apărut predominant în primul an de tratament cu Elfabrio și nu a fost observată nicio RAP gravă în timpul celui de-al doilea an și ulterior.

#### Imunogenitate

În studiile clinice, 17 din 111 pacienți (16%) cărora li s-a administrat Elfabrio 1 mg/kg o dată două săptămâni și 0 din 30 pacienți cărora li s-a administrat Elfabrio 2 mg/kg o dată la patru săptămâni au dezvoltat anticorpi anti-medicament (AAM) induși de tratament.

#### Glomerulonefrită membranoproliferativă

În timpul dezvoltării clinice a Elfabrio, un pacient din 136 a raportat un eveniment sever de glomerulonefrită membranoproliferativă după ce i s-a administrat tratament timp de mai mult de 2 ani. Pacientul era AAM-pozitiv la începutul administrării perfuziilor. Evenimentul a dus la o reducere tranzitorie a valorilor RFGc și la o creștere a nivelului proteinuriei, fără semne sau simptome suplimentare. O biopsie a dezvăluit natura mediată de complexul imun a acestui eveniment. La încetarea tratamentului, valorile RFGc s-au stabilizat, iar glomerulonefrita a fost raportată ca fiind remisă.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).



## 4.9 Supradozaj

În studiile clinice la om nu s-au raportat cazuri de supradozaj cu Elfabrio. Doza maximă de Elfabrio studiată a fost de 2 mg/kg greutate corporală o dată la două săptămâni și nu au fost identificate semne și simptome specifice în urma administrării unor doze mai mari. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost reacțiile asociate perfuziei și durerea în extremități. Dacă se suspectează supradozajul, trebuie să se solicite asistență medicală de urgență.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, enzime, codul ATC: A16AB20.

#### Mecanism de acțiune

Substanța activă din Elfabrio este pegunigalsidaza alfa. Pegunigalsidaza alfa este o formă recombinantă peghilată de  $\alpha$ -galactozidază-A umană. Secvența de aminoacizi a formei recombinante este similară cu enzima umană naturală.

Pegunigalsidaza alfa suplimentează sau înlocuiește  $\alpha$ -galactozidaza-A, enzima care catalizează hidroliza fragmentelor  $\alpha$ -galactozilice terminale ale oligozaharidelor și polizaharidelor din lizozom, reducând cantitatea de acumulare de globotriaosilceramidă (Gb3) și globotriaosilsilinsfingozină (Lizo-Gb3).

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Eficacitate

Eficacitatea și siguranța pegunigalsidazei alfa au fost evaluate la 142 pacienți (94 bărbați și 48 femei), administrându-se pegunigalsidază alfa 1 mg/kg o dată la două săptămâni (O2S) la 112 dintre aceștia.

##### Substratul bolii

Analizele biopsiilor renale obținute de la pacienții neexpuși anterior tratați cu pegunigalsidază alfa în cadrul unui studiu de fază 1/2 au arătat o reducere a substratului globotriaosilceramidei (Gb3) din capilarele peritubulare renale, măsurată prin Sistemul Barisoni de punctare inclusivă a lipidelor (Barisoni Lipid Inclusion Scoring System, BLISS) la 68% în cadrul populației totale (inclusiv femei, bărbați considerați clasici și bărbați considerați neclasici, expuși la diferite doze testate; n=13) după 6 luni de tratament. În plus, 11 din 13 subiecți cu biopsii disponibile au avut o reducere substanțială ( $\geq 50\%$ ) a scorului BLISS după 6 luni de tratament. Reducerea valorilor plasmatice ale liso-Gb3 au scăzut cu 49% după 12 luni de tratament (n=16) și 83% după 60 luni de tratament (n=10). Într-un studiu de fază 3, în care pacienții efectuau conversia de la agalsidază beta la pegunigalsidază alfa, valorile plasmatice ale liso-Gb3 au rămas stabile după 24 luni de tratament (+3,3 nM valoare medie, n=48).

##### Funcție renală

Funcția renală a fost evaluată prin rata de filtrare glomerulară estimată (ecuația RFGe – CKD-EPI) și panta valorilor anualizate ale acesteia a constituit criteriul final principal de evaluare pentru eficacitate în două studii de fază 3 efectuate la pacienți adulți cu boala Fabry tratați anterior cu TSE: BALANCE (studiul principal), o comparație cap la cap, randomizată, în regim dublu-orb, cu agalsidază beta, după conversia de la agalsidază beta, în luna 12 (analiza principală) și luna 24, și un studiu cu un singur grup de tratament, în regim deschis, după conversia de la agalsidază alfa, ambele urmate de un studiu de extensie pe termen lung.

Din studiul principal nu se poate trage o concluzie finală privind non-inferioritatea față de agalsidaza beta, măsurată prin RFG<sub>e</sub> anualizată, ținând cont de faptul că datele pentru comparația criteriilor finale principale de evaluare în luna 12 nu au fost suficient de informative în sine, din cauza designului și dimensiunii studiului. Cu toate acestea, pantele RFG<sub>e</sub> mediane de la momentul inițial până în luna 24 pentru pegunigalsidază și medicamentul comparator agalsidază beta au părut a fi apropiate. În luna 12, pantele mediane pentru RFG<sub>e</sub> au fost -2,507 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an pentru grupul de tratament cu pegunigalsidază alfa și -1,748 pentru grupul de tratament cu agalsidază beta (diferență -0,759 [-3,026; 1,507]). În luna 24, pantele mediane pentru RFG<sub>e</sub> au fost -2,514 [-3,788; -1,240] ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an pentru grupul de tratament cu pegunigalsidază alfa și -2,155 [-3,805; -0,505] pentru grupul de tratament cu agalsidază beta (diferență -0,359 [-2,444; 1,726]).

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Elfabrio la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul bolii Fabry (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Profilurile farmacocinetice (FC) plasmatice ale pegunigalsidazei alfa au fost caracterizate pe parcursul programului de dezvoltare clinică la doze de 0,2, 1 și 2 mg/kg administrate o dată la 2 săptămâni la pacienți adulți cu boală Fabry. Rezultatele farmacocinetice pentru toate cele trei niveluri ale dozei au demonstrat că enzima a fost disponibilă pe parcursul intervalelor de 2 săptămâni, cu un timp de înjumătățire plasmatică ( $t_{1/2}$ ) care a variat între 53 și 134 ore pentru grupurile de doze și ziua vizitei. Valoarea medie pentru  $ASC_{0-\infty}$  a crescut odată cu creșterea dozei în Ziua 1 și pe tot parcursul studiului. Valorile medii ale  $ASC_{0-2 \text{ săptăm.}}$  normalizate în funcție de doză au fost similare pentru toate nivelurile de doză, indicând proporționalitate liniară cu doza. Pentru pacienții cărora li s-a administrat Elfabrio 1 și 2 mg/kg au existat creșteri ale  $t_{1/2}$  mediu și  $ASC_{0-\infty}$  direct proporționale cu creșterea duratei tratamentului și scăderi corespunzătoare ale  $Cl$  și  $V_z$ , ceea ce sugerează un clearance saturat.

Pegunigalsidaza alfa este o proteină și este de așteptat să fie degradată metabolic prin hidroliza peptidelor. În consecință, nu se anticipează ca afectarea funcției hepatice să influențeze farmacocinetica Elfabrio într-un mod semnificativ din punct de vedere clinic. Masa moleculară a pegunigalsidazei alfa este de ~116 KDa, ceea ce înseamnă de două ori valoarea limită pentru filtrarea glomerulară, excluzând astfel filtrarea și/sau degradarea proteolitică în rinichi.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii la animale care să evalueze potențialul carcinogen sau mutagen al Elfabrio.

În cadrul unui studiu de toxicitate cronică cu durata de 6 luni efectuat la șoareci, o incidență crescută și/sau severitate medie a nefropatiei multifocale și infiltrării limfocitare interstițiale în rinichi și vacuolării hepatocitare și necrozei hepatocitare în ficat au fost limitate la masculii și femelele cărora li s-a administrat o doză mare de 40 mg/kg/injecție (de 3,2 ori peste expunerea la om, din perspectiva ASC, după o doză de 1 mg/kg); la maimuțe s-a observat o incidență crescută a hipertrofiei celulelor Kupffer în ficat (de 7,6 ori ASC atinsă la om după o doză de 1 mg/kg); toate constatările s-au remis în timpul perioadei de recuperare.

Studiile la animale au demonstrat o expunere sistemică scăzută la făt (între 0,005 și 0,025% din expunerea sistemică a femelelor gestante) și la puii alăptați (maximum 0,014% comparativ cu expunerea sistemică a mamei) în urma tratamentului repetat al femelelor gestante sau al mamelor cu pegunigalsidază alfa. Studiile privind fertilitatea și toxicitatea asupra dezvoltării embrionfetale nu au evidențiat dovezi de afectare a fertilității, embriotoxicitate sau teratogenitate. Cu toate acestea, nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra dezvoltării prenatale și postnatale cu pegunigalsidază alfa și nu se cunosc riscurile pentru făt și pui în timpul gestației avansate și alăptării.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Citrat de sodiu tribazic dihidrat  
Acid citric  
Clorură de sodiu

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

#### Soluție perfuzabilă diluată

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 72 ore atât la o temperatură cuprinsă între 2 °C-8 °C, cât și sub 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare a medicamentului în timpul utilizării și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, de regulă, nu trebuie să depășească 24 ore în frigider (2 °C-8 °C) sau 8 ore dacă se păstrează la temperaturi sub 25 °C, cu excepția cazului în care diluarea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon de 10 ml (sticlă transparentă 15R) închis cu dop din cauciuc acoperit și sigilat cu capac fără filet detașabil din aluminiu.

Flacon de 2,5 ml (sticlă transparentă 6R) închis cu dop din cauciuc acoperit și sigilat cu capac fără filet detașabil din aluminiu.

Mărimi de ambalaj cu 1, 5 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Elfabrio este destinat exclusiv administrării prin perfuzie intravenoasă. A se utiliza o tehnică aseptică. Flacoanele sunt destinate unei singure utilizări.

Dacă se suspectează contaminarea, flaconul nu trebuie utilizat. Agitarea sau manipularea energetică a acestui medicament trebuie evitată.

Nu trebuie să se utilizeze ace cu filtru în timpul pregătirii perfuziei.

Numărul de flacoane de diluat trebuie stabilit pe baza greutății individuale a pacientului, iar flacoanele necesare trebuie scoase din frigider pentru a le permite să ajungă la temperatura camerei (în aproximativ 30 minute).

## Diluare

- 1) Stabiliți numărul total de flacoane necesare pentru perfuzie.

Numărul de flacoane necesare se bazează pe doza totală necesară pentru fiecare pacient în parte și impune calcularea dozei în funcție de greutate.

Un exemplu de calcul pentru doza totală la un pacient de 80 kg căruia i s-a prescris 1 mg/kg este următorul:

- Greutatea pacientului (în kg)  $\div$  2 = Volumul dozei (în ml)
- Exemplu: Pacient de 80 kg  $\div$  2 = 40 ml (volum de extras).
- În acest exemplu sunt necesare 4 flacoane a câte 10 ml (sau 16 flacoane a câte 2,5 ml).

- 2) Lăsați numărul necesar de flacoane să ajungă la temperatura camerei înainte de diluare (aproximativ 30 minute).

Inspectați vizual flacoanele. A nu se utiliza în cazul în care capacul fără filet lipsește sau este rupt. A nu se utiliza dacă există particule sau dacă soluția prezintă modificări de culoare. A se evita agitarea sau manipularea energetică a flacoanelor.

- 3) Extrageți și aruncați același volum calculat la pasul 1 de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) din punga de perfuzie.
- 4) Extrageți volumul necesar de soluție Elfabrio din flacoane și diluați cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) până la un volum total bazat pe greutatea pacientului, după cum se specifică în Tabelul 4 de mai jos.

**Tabelul 4: Volumul total minim de perfuzie pentru pacienți în funcție de greutatea corporală**

Greutatea pacientului	Volumul total minim de perfuzie
<70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
>100 kg	500 ml

Injectați soluția Elfabrio direct în punga de perfuzie.

NU injectați în spațiul de aer din punga de perfuzie.

Răsturnați ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția, evitând manipularea energetică și agitarea.

Soluția diluată trebuie administrată utilizând un filtru în linie de 0,2  $\mu$ m cu legare scăzută de proteine.

## Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 4 mai 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea pe piață a Elfabrio în fiecare stat membru în contextul administrării la domiciliu, DAPP trebuie să stabilească, de comun acord cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul programului educativ, inclusiv suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care Elfabrio este pus pe piață, se va furniza tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care se anticipează să prescrie Elfabrio următorul pachet educativ care include:

- O broșură pentru profesioniștii din domeniul sănătății care oferă informații relevante pentru profesioniștii din domeniul sănătății astfel încât să instruiască pacientul și/sau aparținătorul să administreze medicamentul la domiciliu și care descrie următoarele elemente cheie:
  - ✓ lista de verificare cu criteriile de eligibilitate pentru perfuzia la domiciliu
  - ✓ necesitatea de a prescrie medicamente pentru tratarea RAP și că pacientul/aparținătorul trebuie să le poată utiliza
  - ✓ necesitatea premedicației, dacă este necesar (cu antihistaminice și/sau corticosteroizi), la pacienții la care a fost necesar un tratament simptomatic.
  - ✓ instruirea persoanei care va administra perfuzia cu pegunilgalsidază alfa cu privire la modul de identificare a RAP
  - ✓ instruirea persoanei care va administra perfuzia cu pegunilgalsidază alfa cu privire la prepararea și administrarea medicamentului și utilizarea jurnalului
  - ✓ necesitatea jurnalului și funcția acestuia în comunicarea cu medicul curant
  - ✓ descrierea importanței prezenței unui aparținător în cazul în care este nevoie de asistență medicală de urgență
- Un ghid pentru pacient/aparținător/profesionistul din domeniul sănătății pentru administrarea la domiciliu care descrie următoarele elemente cheie:
  - ✓ Instrucțiuni pas cu pas cu privire la tehnica de preparare și administrare, inclusiv tehnica aseptică adecvată
  - ✓ dozarea și viteza de perfuzare, care vor fi stabilite de către medicul curant
  - ✓ semnele și simptomele RAP și modul de tratare sau gestionare a acestora
  - ✓ importanța prezenței unui aparținător care să monitorizeze pacientul în cazul în care este nevoie de asistență medicală de urgență
  - ✓ medicamentele prescrise de medicul curant pentru RAP sau premedicația trebuie să fie disponibile la domiciliu și trebuie utilizate în consecință
  - ✓ jurnalul trebuie utilizat pentru a înregistra perfuzia și orice RAP și va fi adus la vizitele efectuate la medicul curant



**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Elfabrio 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
pegunigalsidază alfa

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un flacon conține pegunigalsidază alfa 20 mg în 10 ml (2 mg/ml)  
Un flacon conține pegunigalsidază alfa 5 mg în 2,5 ml (2 mg/ml)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Citrat de sodiu tribazic dihidrat  
Acid citric  
Clorură de sodiu  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare intravenoasă după diluare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Elfabrio 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
pegunigalsidază alfa  
i.v. după diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

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

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Elfabrio 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pegunigalsidază alfa

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Elfabrio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Elfabrio
3. Cum se administrează Elfabrio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Elfabrio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Elfabrio și pentru ce se utilizează

Elfabrio conține substanța activă pegunigalsidază alfa și este utilizat ca terapie de substituție enzimatică la pacienții adulți cu diagnostic confirmat de boală Fabry. Boala Fabry este o boală genetică rară care poate afecta multe părți ale corpului. La pacienții cu boala Fabry, o substanță grasă nu este îndepărtată din celulele corpului și se acumulează în pereții vaselor de sânge, ceea ce poate provoca insuficiență de organe. Această grăsime se acumulează în celulele acestor pacienți deoarece nu au o cantitate suficientă de enzimă numită  $\alpha$ -galactozidază-A, enzima responsabilă pentru descompunerea respectivei grăsimi. Elfabrio este utilizat pe termen lung pentru a suplimenta sau înlocui această enzimă la pacienții adulți cu diagnostic confirmat de boală Fabry.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Elfabrio

##### Nu utilizați Elfabrio

- dacă aveți alergie severă la pegunigalsidază alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Elfabrio, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți tratat cu Elfabrio, este posibil să aveți o reacție adversă în timpul sau imediat după perfuzia utilizată pentru administrarea medicamentului (vezi pct. 4). Aceasta este cunoscută ca **reacție asociată perfuziei** și poate fi uneori severă.

- Reacțiile asociate perfuziei includ amețeală, durere de cap, greață, tensiune arterială scăzută, oboseală și febră. Dacă aveți o reacție asociată perfuziei, **trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

- Dacă aveți o reacție asociată perfuziei, vi se pot administra medicamente suplimentare pentru a trata sau a ajuta la prevenirea reacțiilor în viitor. Aceste medicamente pot include medicamente utilizate pentru tratarea alergiilor (antihistaminice), medicamente utilizate pentru tratarea febrei (antipiretice) și medicamente pentru controlul inflamației (corticosteroizi).
- Dacă reacția asociată perfuziei este severă, medicul dumneavoastră va opri imediat perfuzia și va începe să vă administreze un tratament medical adecvat sau să încetinească viteza administrării tratamentului.
- Dacă reacțiile asociate perfuziei sunt severe și/sau există o pierdere a efectului acestui medicament, medicul dumneavoastră va efectua o analiză de sânge pentru a verifica dacă există anticorpi care ar putea afecta rezultatul tratamentului dumneavoastră.
- De cele mai multe ori, vi se poate administra Elfabrio chiar dacă prezentați o reacție asociată perfuziei.

În cazuri foarte rare, este posibil ca sistemul dumneavoastră imunitar să nu poată recunoaște Elfabrio, ceea ce duce la o boală imunologică a rinichilor (glomerulonefrită membranoproliferativă). În timpul studiilor clinice a apărut un singur caz, iar singurele simptome raportate au fost o scădere temporară a funcțiilor renale însoțită de un exces de proteine în urină. Simptomele s-au remis odată cu încetarea tratamentului.

### **Copii și adolescenți**

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea Elfabrio la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost încă stabilite.

### **Elfabrio împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu trebuie să utilizați Elfabrio dacă sunteți gravidă, deoarece nu există experiență cu Elfabrio la femeile gravide. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Elfabrio se excretă în laptele uman. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Medicul dumneavoastră vă va ajuta în acest caz să decideți dacă să întrerupeți alăptarea sau să încetați să luați Elfabrio, având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile Elfabrio pentru dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Elfabrio poate provoca amețelă sau vertij. Dacă vă simțiți amețit sau aveți vertij în ziua tratamentului cu Elfabrio, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când vă simțiți mai bine.

### **Elfabrio conține sodiu**

Acest medicament conține 46 mg sodiu (componenta principală din sarea de gătit/sarea de masă) în fiecare flacon de 10 ml. Aceasta este echivalentă cu 2% din maximul recomandat.

Acest medicament conține 11,5 mg sodiu (componenta principală din sarea de gătit/sarea de masă) în fiecare flacon de 2,5 ml. Aceasta este echivalentă cu 1% din maximul recomandat.

## **3. Cum se administrează Elfabrio**

Acest medicament trebuie utilizat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolii Fabry sau al altor boli similare și trebuie administrat numai de către un profesionist din domeniul sănătății.

Doza recomandată este de 1 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la două săptămâni.



Medicul dumneavoastră vă poate informa că puteți fi tratat la domiciliu, cu condiția să îndepliniți anumite criterii. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă doriți să fiți tratat la domiciliu.

Consultați informațiile pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la sfârșitul acestui prospect.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse apar în timpul perfuziei sau la scurt timp după aceasta („reacție asociată perfuziei”, vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”).

În timpul tratamentului cu Elfabrio este posibil să manifestați unele dintre următoarele reacții:

##### **Reacții adverse grave**

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- hipersensibilitate și reacție alergică gravă (simptome care includ contracția excesivă și prelungită a mușchilor căilor respiratorii care provoacă dificultăți de respirație (bronhospasm), umflare a feței, gurii și gâtului pe interior, respirație șuierătoare, tensiune arterială scăzută, urticarie, dificultate la înghițire, erupție trecătoare pe piele, dificultăți de respirație, înroșire a feței, disconfort în piept, mâncărime, strănut și congestie nazală)

Dacă apar aceste reacții adverse, solicitați imediat asistență medicală și opriți perfuzia. Medicul dumneavoastră vă va administra tratament medical dacă este necesar.

##### **Alte reacții adverse includ**

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții asociate perfuziei
- slăbiciune
- senzație de rău (greață)
- erupție trecătoare pe piele
- durere abdominală
- amețeală
- durere
- durere în piept
- durere de cap
- durere musculară sau articulară
- senzație precum amorțeală, înțepături sau furnicături (parestezie)
- mâncărime (prurit)
- diaree
- vărsături
- frisoane
- înroșire a pielii (eritem)
- senzație de învârtire (vertij), excitație, iritabilitate sau confuzie
- modificare a ritmului normal de bătăi ale inimii
- agitație

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- tremurături (tremor)
- tensiune arterială ridicată (hipertensiune arterială)
- bronhospasm (contracția mușchilor bronșici care provoacă obstrucția căilor respiratorii) și respirație dificilă
- iritație a gâtului
- creștere a temperaturii corporale

- dificultăți la adormire (insomnie)
- sindromul picioarelor neliniștite
- leziuni ale nervilor de la nivelul brațelor și picioarelor care provoacă durere sau amorțeală, senzație de arsură și furnicături (neuropatie periferică)
- durere nervoasă (nevralgie)
- senzație de arsură
- înroșire a feței
- boală în care acidul gastric se deplasează în sus spre esofag (boala de reflux gastro-esofagian)
- inflamație la nivelul membranei care învelește stomacul (dispepsie)
- indigestie
- gaze (flatulență)
- transpirație redusă (hipohidroză)
- boală imunologică a rinichilor care provoacă exces de proteine în urină și disfuncție renală (glomerulonefrită membranoproliferativă)
- boală renală cronică
- exces de proteine în urină (proteinurie)
- afectare a țesutului deoarece medicamentul, care în mod normal este perfuzat într-o venă, curge sau este perfuzat accidental în țesutul înconjurător (extravazare la locul perfuziei)
- umflare a părții inferioare a picioarelor sau mâinilor (edem)
- umflare a brațelor sau picioarelor
- boală pseudo-gripală
- congestie nazală și strănut
- durere la locul perfuziei
- creștere a valorilor enzimelor ficatului și acidului uric în sânge, creștere a raportului proteină/creatinină în urină, prezența globulelor albe în urină, după cum arată analizele de laborator
- creștere a greutății corporale
- tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială)
- bătăi lente ale inimii (bradicardie)
- îngroșare a peretelui din ventriculul inimii

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Elfabrio**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

După diluare, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, soluția diluată trebuie păstrată maxim 24 ore la frigider (2 °C-8 °C) sau maxim 8 ore la temperatura camerei (sub 25 °C).

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule sau modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Elfabrio

- Substanța activă este pegunigalsidază alfa. Fiecare flacon conține pegunigalsidază alfa 20 mg în 10 ml sau pegunigalsidază alfa 5 mg în 2,5 ml (2 mg/ml).
- Celelalte componente sunt: citrat de sodiu tribazic dihidrat, acid citric și clorură de sodiu (vezi pct. 2 „Elfabrio conține sodiu”).

### Cum arată Elfabrio și conținutul ambalajului

Soluție limpede și incoloră în flacon din sticlă transparentă cu dop din cauciuc și sigilat cu capac fără filet detașabil din aluminiu.

Mărimi de ambalaj: 1, 5 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: + 43 1 4073919

#### България

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29201205

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

#### Malta

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

#### Deutschland

Chiesi GmbH  
Tel.: + 49 40 89724-0

#### Nederland

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

#### Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: + 43 1 4073919

#### Norge

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

**España**

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

**Franța**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: + 43 1 4073919

**Irlanda**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: + 43 1 4073919

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugalia**

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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

**Diluire (utilizând o tehnică aseptică)**

- 1) Stabiliți numărul total de flacoane necesare pentru perfuzie.

Numărul de flacoane necesare se bazează pe doza totală necesară pentru fiecare pacient în parte și impune calcularea dozei în funcție de greutate.

Un exemplu de calcul pentru doza totală la un pacient de 80 kg căruia i s-a prescris 1 mg/kg este următorul:

- Greutatea pacientului (în kg)  $\div$  2 = Volumul dozei (în ml)
- Exemplu: Pacient de 80 kg  $\div$  2 = 40 ml (volum de extras).
- În acest exemplu sunt necesare 4 flacoane a câte 10 ml (sau 16 flacoane a câte 2,5 ml).

- 2) Lăsați numărul necesar de flacoane să ajungă la temperatura camerei înainte de diluare (aproximativ 30 minute).

Inspectați vizual flacoanele. A nu se utiliza în cazul în care capacul fără filet lipsește sau este rupt. A nu se utiliza dacă există particule sau dacă soluția prezintă modificări de culoare. A se evita agitarea sau manipularea energetică a flacoanelor.

- 3) Extrageți și aruncați același volum calculat la pasul 1 de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) din punga de perfuzie.
- 4) Extrageți volumul necesar de soluție Elfabrio din flacoane și diluați cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) până la un volum total bazat pe greutatea pacientului, după cum se specifică în tabelul de mai jos.

**Volumul total minim de perfuzie pentru pacienți în funcție de greutatea corporală**

Greutatea pacientului	Volumul total minim de perfuzie
<70 kg	150 ml
70-100 kg	250 ml
>100 kg	500 ml

Injectați soluția Elfabrio direct în punga de perfuzie.

NU injectați în spațiul de aer din punga de perfuzie.

Răsturnați ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția, evitând manipularea energetică și agitarea.

Soluția diluată trebuie administrată utilizând un filtru în linie de 0,2  $\mu$ m cu legare scăzută de proteine.