

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Elfabrio 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg pegunigalsidázy alfa v 10 ml roztoku nebo 5 mg pegunigalsidázy alfa ve 2,5 ml roztoku, vždy o koncentraci 2 mg/ml.

Síla označuje množství pegunigalsidázy alfa s ohledem na pegylaci.

Pegunigalsidáza alfa je produkována v tabákových buňkách (buňky BY2 *Nicotiana tabacum*) za použití technologie rekombinantní DNA.

Léčivá látka, pegunigalsidáza alfa, je kovalentní konjugát prh-alfa-GAL-A s makrogolem (PEG).

Účinnost tohoto léčivého přípravku se nemá porovnávat s některým z jiných pegylovaných či nepegylovaných proteinů stejné terapeutické třídy. Další informace viz bod 5.1.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 46 mg sodíku.

Jedna 2,5ml injekční lahvička obsahuje 11,5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Elfabrio je indikován k dlouhodobé enzymové substituční terapii u dospělých pacientů s potvrzenou diagnózou Fabryho choroby (deficience alfa-galaktosidázy).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Elfabrio musí být řízena lékařem se zkušeností v léčbě pacientů s Fabryho chorobou.

Při podávání přípravku Elfabrio pacientům, kteří dosud nebyli léčeni nebo u nichž se v minulosti vyskytly závažné hypersenzitivní reakce na přípravek Elfabrio, mají být připravena odpovídající podpůrná léčebná opatření.

Premedikace antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy může být prospěšná u pacientů, u kterých se dříve vyskytly hypersenzitivní reakce na přípravek Elfabrio nebo při jiné enzymové substituční terapii (ERT) (viz bod 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka pegunigalsidázy alfa je 1 mg/kg tělesné hmotnosti podávaný jednou za dva týdny.

Pokyny k rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.6.

Pacienti převedení z léčby agalsidázou alfa nebo beta

Po dobu počátečních 3 měsíců (6 infuzí) léčby přípravkem Elfabrio má být zachován režim s premedikací s postupným vysazováním premedikace podle snášenlivosti u pacienta.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin či jater není nutná úprava dávky.

Starší pacienti (ve věku ≥ 65 let)

Bezpečnost a účinnost přípravku Elfabrio u pacientů starších než 65 let nebyly hodnoceny a u těchto pacientů nelze doporučit žádné alternativní dávkovací schéma. Starší pacienti mohou být léčeni stejnou dávkou jako jiní dospělí pacienti, viz bod 5.1.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Elfabrio u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 17 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pouze podání intravenózní infuzí.

Přípravek Elfabrio nesmí být podáván stejným intravenózním infuzním setem s jinými přípravky.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Po přípravě má být naředěný roztok podán intravenózní infuzí za použití in-line filtru s nízkou vazbou proteinů s velikostí pórů 0,2 μm .

Pacienti mají být po infuzi pozorováni s ohledem na reakce související s infuzí (IRR) po dobu dvou hodin; viz bod 4.4.

Další podrobnosti o zacházení s přípravkem Elfabrio před podáním viz bod 6.6.

Domácí podávání

Infuzi přípravku Elfabrio doma lze zvážit, pokud pacient infuze dobře snáší a nemá v anamnéze po několik měsíců středně závažné ani závažné IRR.

Rozhodnutí o přechodu na podávání infuze doma má být učiněno po zhodnocení a doporučení ošetřujícím lékařem. Zdravotní stav pacienta má být stabilizovaný. Musí být vytvořena infrastruktura, zdroje a postupy pro domácí podávání infuzí včetně proškolení, které musí mít zdravotnický pracovník pověřený domácí infuzí k dispozici.

Zdravotnický pracovník má být během podávání infuze doma a po stanovenou dobu po infuzi neustále k dispozici.

Před zahájením podávání infuze doma má ošetřující lékař a/nebo zdravotní sestra poskytnout pacientovi a/nebo jeho pečovateli příslušné proškolení. Dávka a rychlost infuze podávané v domácím prostředí mají zůstat stejné, jako byly používány v nemocničním prostředí; změněny mají být pouze pod dohledem ošetřujícího lékaře.

Rychlost podávání infuze a trvání infuze

Tabulka 1: Doporučená dávka a doba podání infuze u intravenózního podání přípravku Elfabrio

Počáteční infuze 1 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 2 týdny			
Tělesná hmotnost (kg)	Celkový objem (ml)	Trvání infuze	Rychlost infuze*
do 70	150 ml	minimálně 3 hodiny	0,83 ml/min (50 ml/h)
70–100	250 ml	minimálně 3 hodiny	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
> 100	500 ml	minimálně 3 hodiny	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
Udržovací infuze Cílového trvání infuze může být dosaženo v závislosti na snášenlivosti pacienta. Zvyšování rychlosti infuze má být prováděno postupně počínaje rychlostí podání první infuze.			
1 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 2 týdny			
Tělesná hmotnost (kg)	Celkový objem (ml)	Trvání infuze	Rychlost infuze*
do 70	150 ml	minimálně 1,5 hodiny	1,68 ml/min (100 ml/h)
70–100	250 ml	minimálně 1,5 hodiny	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
> 100	500 ml	minimálně 1,5 hodiny	5,56 ml/min (333,33 ml/h)

*rychlost infuze může být upravena v případě reakce na infuzi (viz bod 4.4)

Pokud u pacientů během infuze dojde k reakcím souvisejícím s infuzí včetně hypersenzitivních nebo anafylaktických reakcí, musí být infuze okamžitě zastavena a zahájena odpovídající léčba (viz bod 4.4).

U všech pacientů, u kterých se během domácího podávání infuze vyskytnou nežádoucí příhody, je nutné podávání infuze okamžitě zastavit a vyhledat zdravotnického pracovníka. Je možné, že další infuze bude nutné podávat ve zdravotnickém zařízení.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s infuzí

Byly hlášeny reakce související s infuzí (IRR), definované jako všechny související nežádoucí příhody s nástupem po zahájení infuze a až do 2 hodin po ukončení infuze (viz bod 4.8). Nejčastěji pozorovanými příznaky IRR byly hypersenzitivita, svědění, nauzea, závratě, zimnice a svalová bolest.

Léčba IRR musí být založena na závažnosti reakce a u mírných až středně závažných reakcí musí zahrnovat zpomalení rychlosti infuze a léčbu léčivými přípravky, jako jsou antihistaminika, antipyretika a/nebo kortikosteroidy. Premedikace antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy může zabránit následným reakcím v případech, ve kterých byla nutná symptomatická léčba, ačkoli se IRR vyskytla u některých pacientů i po podání premedikace (viz bod 4.2).

Hypersenzitivita

Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u pacientů v klinických studiích (viz bod 4.8). Stejně jako u všech intravenózních proteinových přípravků se mohou manifestovat hypersenzitivní reakce alergického typu a mohou zahrnovat lokalizovaný angioedém (včetně otoku obličeje, úst a hrdla), bronchospasmus, hypotenzi, generalizovanou kopřivku, dysfagii, vyrážku, dyspnoe, zrudnutí, diskomfort v oblasti hrudníku, svědění a nazální kongesci. Pokud se vyskytnou závažné reakce alergického nebo anafylaktického typu, doporučuje se okamžité ukončení podávání přípravku Elfabrio a má být podána urgentní léčba podle současných léčebných standardů.

U pacientů, u kterých došlo během infuze přípravku Elfabrio k závažným hypersenzitivním reakcím, se má při opakovaném podání postupovat opatrně a má být okamžitě k dispozici odpovídající lékařská pomoc. Kromě toho má být u pacientů, u nichž došlo při infuzi ERT včetně přípravku Elfabrio k závažným hypersenzitivním reakcím, ihned k dispozici odpovídající lékařská podpora.

Imunogenita

V klinických studiích byla pozorována tvorba protilékových protilátek (ADA) vzniklých při léčbě (viz bod 4.8).

Přítomnost ADA proti přípravku Elfabrio může být spojena s vyšším rizikem reakcí souvisejících s infuzí a závažné IRR se vyskytují s vyšší pravděpodobností u ADA pozitivních pacientů. Pacienti, u kterých při léčbě přípravkem Elfabrio dochází k reakcím na infuzi nebo k imunitním reakcím, mají být monitorováni.

Kromě toho mají být monitorováni pacienti, kteří jsou ADA-pozitivní na jiné enzymové substituční terapie, u kterých došlo k hypersenzitivním reakcím na přípravek Elfabrio a pacienti, kteří jsou převáděni na přípravek Elfabrio.

Membranoproliferativní glomerulonefritida

Během ERT může potenciálně docházet k ukládání depozit imunitních komplexů jako projevu imunologické odpovědi na přípravek. Během klinického vývoje přípravku Elfabrio byl hlášen jediný případ membranoproliferativní glomerulonefritidy v důsledku imunitních depozit v ledvině (viz bod 4.8). Tato příhoda vedla k dočasnému poklesu renální funkce, která se po vysazení léčivého přípravku zlepšila.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sodíku v jedné 10ml injekční lahvičce, což odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 11,5 mg sodíku v jedné 2,5ml injekční lahvičce, což odpovídá 1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí a žádné studie metabolismu *in vitro*. Na základě jejího metabolismu není pegunigalsidáza alfa pravděpodobným kandidátem na lékové interakce zprostředkované cytochromem P450.

Přípravek Elfabrio je protein a předpokládá se, že bude metabolicky degradován hydrolýzou peptidů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití pegunigalsidázy alfa u těhotných žen neexistují žádné nebo pouze omezené údaje. Studie na zvířatech neukazují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky týkající se reprodukční toxicity (viz

bod 5.3). Jako preventivní opatření je vhodnější vyhnout se použití přípravku Elfabrio, pokud to není naprosto nezbytné.

Kojení

Není známo, zda se pegunigalsidáza alfa/její metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat ukazují na exkreci přípravku Elfabrio do mléka (podrobnosti viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Musí být učiněno rozhodnutí, zda ukončit kojení, nebo zda ukončit/nezahajovat léčbu přípravkem Elfabrio s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Neexistují studie hodnotící potenciální účinek pegunigalsidázy alfa na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech nepřinášejí žádný průkaz poruchy fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U některých pacientů byly po podání přípravku Elfabrio pozorovány závratě nebo vertigo. Tito pacienti nemají řídit či obsluhovat stroje, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem byly reakce související s infuzí hlášené u 6,3 % pacientů, a dále hypersenzitivita a astenie hlášené obojí u 5,6 % pacientů.

V klinických studiích došlo u 5 pacientů (3,5 %) k závažné reakci, která byla považována za související s přípravkem Elfabrio. Čtyři z těchto reakcí byly potvrzenou hypersenzitivitou mediovanou IgE (bronchospasmus, hypersenzitivita), které se vyskytly při první infuzi přípravku Elfabrio a odezněly do následujícího dne po výskytu.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Níže uvedené údaje jsou údaje od 141 pacientů s Fabryho chorobou, kterým byl v 8 klinických studiích podán přípravek Elfabrio s dávkováním 1 mg/kg jednou za dva týdny, nebo 2 mg/kg jednou za čtyři týdny, podávaný minimálně v 1 infuzi po dobu až 6 let.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 2. Údaje jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo, z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené během léčby přípravkem Elfabrio

Třída orgánových systémů	Frekvence	
	Časté	Méně časté
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivita* hypersenzitivita typu I*	
Psychiatrické poruchy	agitovanost*	insomnie
Poruchy nervového systému	parestzie* závratě* bolest hlavy*	syndrom neklidných nohou periferní neuropatie neuralgie pocit pálení třes*
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	

Třída orgánových systémů	Frekvence	
	Časté	Méně časté
Cévní poruchy		zrudnutí hypotenze* hypertenze* lymfedém
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		bronchospasmus* dyspnoe* podráždění hrdla* nazální kongesce* kýchání*
Gastrointestinální poruchy	nauzea* bolest břicha* průjem zvracení*	gastroezofageální refluxní choroba gastritida dyspepsie flatulence
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka* erytém* pruritus*	hypohidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie muskuloskeletální bolest*	
Poruchy ledvin a močových cest		membranoproliferativní glomerulonefritida chronické onemocnění ledvin proteinurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu		bolest prsních bradavek
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie* zimnice* bolest na hrudi* bolest*	extravazace v místě aplikace infuze edém onemocnění podobné chřipce bolest v místě aplikace infuze
Vyšetření		zvýšená tělesná teplota* zvýšené hladiny jaterních enzymů zvýšený poměr bílkovin/kreatininu v moči pozitivní nález leukocytů v moči zvýšená hladina kyseliny močové v krvi zvýšení tělesné hmotnosti
Poranění, otravy a procedurální komplikace	reakce související s infuzí*	
Srdeční poruchy	supraventrikulární extrasystoly	bradykardie* hypertrofie levé komory
Níže uvedené preferované termíny jsou sdruženy v tabulce 2: • hypersenzitivita zahrnuje: lékovou hypersenzitivitu • agitovanost zahrnuje: nervozitu • bolest břicha zahrnuje: břišní diskomfort • vyrážka zahrnuje: makulopapulární vyrážku a svědivou vyrážku • muskuloskeletální ztuhlost zaznamenaná jako muskuloskeletální bolest zahrnuje: myalgie • astenie zahrnuje: malátnost a únavu • bolest na hrudi zahrnuje: diskomfort v oblasti hrudníku a bolest na hrudi jiného než srdečního původu • bolest zahrnuje: bolest končetin • periferní edém zaznamenaný jako edém		

* Preferované termíny považované za IRR, jak jsou popsány v bodě níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí (nežádoucí účinky během 2 hodin po infuzi)

IRR byly hlášeny celkem u 32 pacientů (22 %): 26 pacientů (23 %) léčených dávkou 1 mg/kg jednou za dva týdny a 6 pacientů (20 %) léčených dávkou 2 mg/kg jednou za čtyři týdny. Nejčastěji hlášené příznaky související s IRR hlášené při dávkování 1 mg/kg byly: hypersenzitivita, zimnice, závratě, vyrážka a svědění. Nejčastěji hlášený příznak při dávkování 2 mg/kg byla bolest. IRR byly většinou mírné nebo střední závažnosti a odezněly při pokračující léčbě; u 5 pacientů (všichni muži, dávka 1 mg/kg) však došlo k 5 závažným IRR. Těchto 5 IRR mělo rovněž těžký průběh. Čtyři z těchto příhod byly potvrzené hypersenzitivní reakce typu I a 3 vedly k ukončení účasti ve studii. Další pacient byl později, po výskytu jiné středně závažné IRR, ze studie vyřazen. U všech 5 pacientů došlo po příslušné léčbě během následujícího dne k odeznění příznaků. IRR se vyskytovaly převážně během prvního roku léčby přípravkem Elfabrio a během druhého a dalších roků nebyly pozorovány žádné závažné IRR.

Imunogenita

V klinických studiích se u 17 ze 111 pacientů (16 %) léčených přípravkem Elfabrio v dávce 1 mg/kg jednou za dva týdny vytvořily protilékové protilátky (ADA) vzniklé při léčbě, nevytvořily se však u žádného ze 30 pacientů léčených přípravkem Elfabrio v dávce 2 mg/kg jednou za čtyři týdny.

Membranoproliferativní glomerulonefritida

Během klinického vývoje přípravku Elfabrio hlásil jeden pacient ze 136 po aplikaci léčby po dobu více než 2 let příhodu závažné membranoproliferativní glomerulonefritidy. Pacient byl při zahájení aplikace infuzí ADA pozitivní. Příhoda vedla k přechodnému snížení eGFR a ke zvýšení proteinurie, bez dalších známek či příznaků. Při biopsii byla zjištěna imunokomplexová povaha této příhody. Po přerušení léčby se hodnoty eGFR stabilizovaly a glomerulonefritida byla hlášena jako odeznívající.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Během klinických studií nebyla hlášena žádná předávkování přípravkem Elfabrio. Maximální hodnocená dávka přípravku Elfabrio byla 2 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za dva týdny a po vyšších dávkách nebyly zjištěny žádné specifické známky a příznaky. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly reakce související s infuzí a bolest končetin. Existuje-li podezření na předávkování, je nutné okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, enzymy, ATC kód: A16AB20.

Mechanismus účinku

Léčivá látka přípravku Elfabrio je pegunigalsidáza alfa. Pegunigalsidáza alfa je pegylovaná rekombinantní forma lidské α -galaktosidázy-A. Sekvence aminokyselin v rekombinantní formě je podobná jako v přirozeně se vyskytujícím enzymu.

Pegunigalsidáza alfa doplňuje nebo nahrazuje α -galaktosidázu-A, enzym, který katalyzuje hydrolýzu terminálních α -galaktosylových částí oligosacharidů a polysacharidů v lysozomu a snižuje tak míru akumulace globotriaosylceramidu (Gb3) a globotriaosylsfinosinu (Lyso-Gb3).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost

Účinnost a bezpečnost pegunigalsidázy alfa byly hodnoceny u 142 pacientů (94 mužů a 48 žen), z nichž 112 dostávalo pegunigalsidázu alfa v dávce 1 mg/kg jednou za 2 týdny.

Substrát onemocnění

Analýzy biopsií ledvin u dříve neléčených pacientů léčených ve studii fáze 1/2 pegunigalsidázou alfa vykazovaly v celkové populaci (včetně žen, mužů s klasickou formou choroby a mužů s neklasickou formou choroby s expozicí různým testovacím dávkám; $n = 13$) po 6 měsících léčby 68 % snížení množství substrátu globotriaosylceramidu (Gb3) v ledvinách peritubulárních kapilárách měřeného metodou BLISS (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*). Dále došlo u 11 z 13 pacientů s dostupnými biopsiemi po 6 měsících léčby k významnému snížení (≥ 50 %) skóre BLISS. Plazmatická hladina Lyso-Gb3 se po 12 měsících léčby snížila o 49 % ($n = 16$) a po 60 měsících léčby o 83 % ($n = 10$). Ve studii fáze 3, v níž byli pacienti převedeni z agalsidázy beta na pegunigalsidázu alfa, zůstala plazmatická hladina Lyso-Gb3 po 24 měsících léčby stabilní (průměrná hodnota +3,3 nM, $n = 48$).

Renální funkce

Renální funkce byla hodnocena pomocí odhadované glomerulární filtrace (rovnice eGFR – CKD-EPI). Sklon jejího anualizovaného stanovení byl primárním cílovým ukazatelem účinnosti ve dvou studiích fáze 3 u dospělých pacientů s Fabryho chorobou dříve léčených ERT: ve studii BALANCE (hlavní studie), randomizované, dvojité zaslepené studii určené k přímému porovnání s agalsidázou beta po převedení z agalsidázy beta ve 12. měsíci (primární analýza) a ve 24. měsíci, a v otevřené studii s jedním ramenem po převedení z agalsidázy alfa; po obou těchto studiích následovala dlouhodobá rozšiřující studie.

Z hlavní studie nelze stanovením anualizované eGFR dospět k finálnímu závěru o non-inferioritě v porovnání s agalsidázou beta, protože údaje při porovnání primárního cílového ukazatele ve 12. měsíci nebyly vzhledem k uspořádání a velikosti studie samy o sobě dostatečně informativní. Nicméně mediány sklonu eGFR od výchozího stavu do 24. měsíce u pegunigalsidázy a u komparátoru, agalsidázy beta, se zdály být navzájem blízké. Ve 12. měsíci byly průměrné sklony eGFR -2,507 ml/min/1,73 m²/rok v rameni s pegunigalsidázou alfa a -1,748 v rameni s agalsidázou beta (rozdíl -0,759 [-3,026; 1,507]). Ve 24. měsíci byly mediány sklonu eGFR -2,514 [-3,788; -1,240] ml/min/1,73 m²/rok v rameni s pegunigalsidázou alfa a -2,155 [-3,805; -0,505] v rameni s agalsidázou beta (rozdíl -0,359 [-2,444; 1,726]).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Elfabrio u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě Fabryho choroby (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatické farmakokinetické (FK) profily pegunigalsidázy alfa byly v průběhu klinického vývoje charakterizovány při podávání 0,2; 1 a 2 mg/kg jednou za dva týdny dospělým pacientům s Fabryho chorobou. Farmakokinetické výsledky u všech tří velikostí dávek prokázaly, že enzym byl dostupný po celou dobu dvoutýdenního intervalu s plazmatickým poločasem ($t_{1/2}$) v rozmezí od 53 do 134 hodin napříč skupinami s různým dávkováním a dny návštěvy. Průměrná hodnota AUC_{0-∞} se zvyšovala se zvýšením dávky 1. den a v celém průběhu studie. Průměrné hodnoty AUC_{0-2 týdny} normalizované podle dávky byly podobné u všech velikostí dávky, což ukazuje na lineární úměrnost dávce. U pacientů, kteří dostávali přípravek Elfabrio v dávce 1 a 2 mg/kg, došlo ke zvýšení průměrného $t_{1/2}$ a průměrné

AUC_{0-∞} s rostoucí délkou léčby a s odpovídajícím poklesem Cl a V_z, což ukazuje na saturovanou clearance.

Pegunigalsidáza alfa je protein a předpokládá se, že bude metabolicky degradován hydrolýzou peptidů. Proto se nepředpokládá, že by porucha funkce jater klinicky významně ovlivnila farmakokinetiku přípravku Elfabrio. Molekulární hmotnost pegunigalsidázy alfa je ~116 KDa, což je dvojnásobek hraniční hodnoty pro glomerulární filtraci, vylučuje tedy filtraci a/nebo proteolytickou degradaci v ledvinách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné studie na zvířatech ke zjištění karcinogenního nebo mutagenního potenciálu přípravku Elfabrio.

V šestiměsíční studii chronické toxicity u myší byly zvýšená incidence a/nebo průměrná závažnost multifokální nefropatie a intersticiální lymfocytární infiltrace v ledvinách, hepatocytární vakuolizace a nekróza hepatocytů v játrech omezeny na samce a samice, jimž byly podávány injekce ve vysoké dávce 40 mg/kg/injekci (3,2násobek expozice (AUC) u lidí po dávce 1 mg/kg); u opic byla pozorována zvýšená incidence hypertrofie Kupfferových buněk v játrech (7,6násobek AUC dosahované u lidí po dávce 1 mg/kg); všechny nálezy během doby zotavení odezněly.

Ve studiích na zvířatech byla po opakované léčbě samic nebo matek pegunigalsidázou alfa prokázána nízká systémová expozice u plodu (mezi 0,005 a 0,025 % systémové expozice matky) a u kojených mláďat (maximálně 0,014 % v porovnání se systémovou expozicí matky). Studie fertility a embryofetální vývojové toxicity neprokazují narušenou fertilitu, embryotoxicitu ani teratogenitu. Nicméně studie prenatální a postnatální vývojové toxicity nebyly s pegunigalsidázou alfa provedeny a rizika pro plod a mláďata během pozdních fází těhotenství a laktace nejsou známa.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Kyselina citronová
Chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Naředěný infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána po dobu 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C i při teplotě nižší než 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba uchovávání po otevření a podmínky před použitím jsou odpovědností uživatele a normálně nemá doba uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) být delší než 24 hodin, nebo 8 hodin, jestliže je přípravek uchováván při teplotě nižší než 25 °C, pokud se ředění neprovádí za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml injekční lahvička (čiré sklo 15R) uzavřená potaženou pryžovou zátkou a utěsněná hliníkovým odtrhovacím víčkem.

2,5ml injekční lahvička (čiré sklo 6R) uzavřená potaženou pryžovou zátkou a utěsněná hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Velikosti balení 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Elfabrio je určen pouze k intravenózní infuzi. Má být použita aseptická technika.

Injekční lahvičky jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Existuje-li podezření na kontaminaci, nemá být injekční lahvička použita. Je nutno se vyhnout protřepávání a promíchávání léčivého přípravku.

Při přípravě infuze nemusí být použity injekční jehly s filtrem.

Počet injekčních lahviček, které mají být naředěny, má být stanoven podle tělesné hmotnosti pacienta a potřebné injekční lahvičky mají být vyňaty z chladničky, aby mohly dosáhnout pokojové teploty (přibližně během 30 minut).

Ředění

- 1) Určete celkový počet injekčních lahviček potřebných k infuzi.

Potřebný počet injekčních lahviček vychází z celkové dávky potřebné pro každého jednotlivého pacienta a vyžaduje výpočet dávky založené na tělesné hmotnosti.

Příklad výpočtu celkové dávky pro pacienta o tělesné hmotnosti 80 kg s předpisem dávky 1 mg/kg:

- Tělesná hmotnost pacienta (v kg) ÷ 2 = objem dávky (v ml)
- Příklad: 80 kg pacient ÷ 2 = 40 ml (objem, který má být natažen).
- V tomto příkladu je potřeba 4 injekčních lahviček o objemu 10 ml (nebo 16 injekčních lahviček o objemu 2,5 ml).

- 2) Nechejte potřebný počet injekčních lahviček před naředěním dosáhnout pokojové teploty (přibližně 30 minut).

Injekční lahvičky vizuálně zkontrolujte. Nepoužívejte, pokud víčko chybí nebo je rozlomené. Nepoužívejte, pokud jsou v roztoku částice nebo pokud má změněnou barvu. Injekční lahvičky neprotřepávejte ani nepromíchávejte.

- 3) Z infuzního vaku natáhněte a zlikvidujte stejný objem infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), jaký byl vypočten v 1. kroku.

- 4) Natáhněte potřebný objem roztoku Elfabrio z injekčních lahviček a nařed'te jej infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) do celkového objemu podle tělesné hmotnosti pacienta uvedeného v tabulce 4 níže.

Tabulka 4: Minimální celkový objem infuze u pacientů podle tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost pacienta	Minimální celkový objem infuze
< 70 kg	150 ml
70–100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Infikujte roztok Elfabrio přímo do infuzního vaku.

NEINJIKUJTE jej do prostoru vyplněného vzduchem v infuzním vaku.

Opatrně převraťte infuzní vak, aby se roztok promísil, ale nepoužívejte intenzivní protřepávání či promíchávání.

Naředěný roztok má být podán za použití in-line filtru s nízkou vazbou proteinů s velikostí pórů 0,2 µm.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 04. května 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před použitím přípravku Elfabrio na národní úrovni jednotlivých členských států se musí MAH dohodnout na obsahu a formě edukačního programu včetně komunikačních médií, způsobu distribuce a všech ostatních aspektů programu s příslušným národním orgánem.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, v němž je přípravek Elfabrio uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci, o kterých se předpokládá, že budou přípravek Elfabrio předepisovat, k dispozici následující edukační balíček, který obsahuje:

- Brožuru pro zdravotnické pracovníky poskytující jim relevantní informace k proškolení pacienta a/nebo pečovatele o podávání přípravku doma, ve kterém jsou popsány tyto klíčové prvky:
 - ✓ kontrolní seznam s kritérii způsobilosti pro podávání infuze doma,
 - ✓ nutnost předpisu léčivých přípravků k léčbě IRR a ujištění, že je pacient/pečovatel schopen je použít,
 - ✓ v případě nutnosti potřeba premedikace (antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy) u pacientů, u nichž byla potřebná symptomatické léčba,
 - ✓ proškolení osoby, která bude podávat infuzi pegunigalsidázy alfa, jak rozpoznat IRR,
 - ✓ proškolení osoby, která bude podávat infuzi pegunigalsidázy alfa, o přípravě a podání přípravku a použití protokolu,
 - ✓ potřeba deníku a jeho funkce v komunikaci s ošetřujícím lékařem,
 - ✓ vysvětlení důležitosti přítomnosti pečovatele v případě, že je potřebná urgentní lékařská pomoc.
- Příručka pro pacienta/pečovatele/zdravotnického pracovníka o podávání doma s popisem těchto klíčových prvků:
 - ✓ pokyny krok za krokem týkající se techniky přípravy a podání včetně správné aseptické techniky,
 - ✓ dávkování a rychlost infuze, které stanoví ošetřující lékař,
 - ✓ známky a příznaky IRR a způsob jejich léčby,
 - ✓ důležitost přítomnosti pečovatele a monitorování pacienta v případě, že je potřebná urgentní lékařská pomoc,
 - ✓ léčivé přípravky předepsané ošetřujícím lékařem k léčbě IRR nebo k premedikaci musí být k dispozici doma a mají být podány odpovídajícím způsobem,
 - ✓ protokol se má používat k záznamu infuze a všech IRR a má se nosit na návštěvy u ošetřujícího lékaře.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Elfabrio 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
pegunigalsidáza alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje 20 mg pegunigalsidázy alfa (2 mg/ml)
Jedna 2,5ml injekční lahvička obsahuje 5 mg pegunigalsidázy alfa (2 mg/ml)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát natrium-citrátu
Kyselina citronová
Chlorid sodný
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

koncentrát pro infuzní roztok

20 mg/10 ml
5 mg/2,5 ml
1 injekční lahvička
5 injekčních lahviček
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Elfabrio 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
pegunigalsidáza alfa
i.v. po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Elfabrio 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok pegunigalsidáza alfa

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Elfabrio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Elfabrio podán
3. Jak se přípravek Elfabrio používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Elfabrio uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Elfabrio a k čemu se používá

Přípravek Elfabrio obsahuje léčivou látku pegunigalsidázu alfa a používá se k enzymové substituční léčbě u dospělých pacientů s potvrzenou Fabryho chorobou. Fabryho choroba je vzácné genetické onemocnění, které může postihovat více částí těla. U pacientů s Fabryho chorobou se tuk neodstraňuje z buněk v jejich těle a hromadí se ve stěnách krevních cév, což může způsobit selhání orgánů. Tuk se u těchto pacientů hromadí v buňkách, protože nemají dostatek enzymu zvaného α -galaktosidáza-A, enzymu, který je zodpovědná za jeho odbourávání. Přípravek Elfabrio se používá dlouhodobě k doplnění nebo nahrazení tohoto enzymu u dospělých pacientů, kteří mají potvrzenou Fabryho chorobu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Elfabrio podán

Nepoužívejte přípravek Elfabrio

- jestliže máte závažnou alergii na pegunigalsidázu alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Elfabrio se poraďte se svým lékařem.

Pokud jste léčen(a) přípravkem Elfabrio, může se u Vás vyskytnout nežádoucí účinek během podání nebo okamžitě po podání infuze (kapačky), ve které je léčivý přípravek podáván (viz bod 4). Tato reakce se nazývá **reakce související s infuzí** a někdy může být závažná.

- Reakce na infuzi zahrnuje závratě, bolest hlavy, pocit na zvracení, nízký krevní tlak, únavu a horečku. Pokud se u Vás reakce na infuzi vyskytne, **musíte to okamžitě sdělit svému lékaři.**

- Pokud máte reakci na infuzi, mohou Vám být podány další léčivé přípravky k léčbě reakce nebo k předcházení reakcím v budoucnu. Tyto léčivé přípravky zahrnují léčivé přípravky používané k léčbě alergie (antihistaminika), léčivé přípravky používané k léčbě horečky (antipyretika) a léčivé přípravky používané ke kontrole zánětu (kortikosteroidy).
- Pokud je reakce na infuzi závažná, lékař infuzi okamžitě zastaví a začne Vám podávat vhodnou léčbu, nebo zpomalí rychlost podávání.
- Pokud jsou reakce na infuzi závažné a/nebo dojde ke ztrátě účinnosti tohoto léčivého přípravku, provede Vám lékař test z krve na protilátky, které mohou mít vliv na výsledek léčby.
- Většinou budete moci stále dostávat přípravek Elfabrio i v případě, že se u Vás vyskytla reakce na infuzi.

Ve velmi vzácných případech nemusí být Váš imunitní systém schopen rozpoznat přípravek Elfabrio, což vede k imunitnímu onemocnění ledvin (membranoproliferativní glomerulonefritidě). Během klinických studií se vyskytl pouze jeden případ a jediné hlášené příznaky byly dočasné snížení funkce ledvin s nadbytkem bílkovin v moči. Příznaky po ukončení léčby odezněly.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá používat u dětí a dospívajících. Bezpečnost a účinnost přípravku Elfabrio u dětí a dospívajících ve věku 0–17 let nebyly stanoveny.

Další léčivé přípravky a přípravek Elfabrio

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, nedoporučuje se přípravek Elfabrio používat, protože s přípravkem Elfabrio nejsou u těhotných žen žádné zkušenosti. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než je Vám tento přípravek podán.

Není známo, zda se přípravek Elfabrio vylučuje do lidského mateřského mléka. Pokud kojíte nebo plánujete kojit, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vám pak pomůže s rozhodnutím, zda máte ukončit kojení nebo ukončit používání přípravku Elfabrio, a vezme přitom v úvahu přínos kojení pro Vaše dítě a přínos přípravku Elfabrio pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Elfabrio může způsobit závratě. Pokud máte v den, kdy dostáváte přípravek Elfabrio, závratě nebo se Vám točí hlava, neříďte ani neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Elfabrio obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sodíku (hlavní složky kuchyňské soli) v jedné 10ml injekční lahvičce. To odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje 11,5 mg sodíku (hlavní složky kuchyňské soli) v jedné 2,5ml injekční lahvičce. To odpovídá 1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Elfabrio používá

Tento léčivý přípravek se má používat pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě Fabryho choroby nebo jiných podobných onemocnění a má být podáván pouze zdravotnickým pracovníkem.

Doporučená dávka je 1 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou za dva týdny.

Váš lékař může doporučit domácí léčbu za předpokladu, že budete splňovat určitá kritéria. Chcete-li být léčen(a) doma, obraťte se prosím na svého lékaře.

Přečtěte si informace pro zdravotnické pracovníky na konci této příbalové informace.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků se vyskytne během podávání infuze nebo krátce poté („reakce na infuzi“ viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

Během léčby přípravkem Elfabrio se u Vás mohou vyskytnout některé z níže uvedených reakcí:

Závažné nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- hypersenzitivní a závažná alergická reakce (příznaky zahrnují nadměrné a dlouhotrvající stahy svalů dýchacích cest, což způsobuje potíže s dýcháním (bronchospasmus), otok obličeje, úst a hrdla, sípání, nízký krevní tlak, kopřivku, polykací potíže, vyrážku, dušnost, zrudnutí, tíseň na hrudi, svědění, kýchání a překrvení nosní sliznice.

Pokud dojde k těmto nežádoucím účinkům, okamžitě vyhledejte lékařské ošetření a zastavte infuzi. V případě potřeby Vám lékař poskytne ošetření.

Další nežádoucí účinky zahrnují

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- reakce na infuzi,
- slabost,
- pocit na zvracení,
- vyrážka,
- bolest břicha,
- závratě,
- bolest,
- bolest na hrudi,
- bolest hlavy,
- bolest svalů a kloubů,
- pocity jako jsou znecitlivění, brnění, mravenčení,
- svědění,
- průjem,
- zvracení,
- zimnice,
- zarudnutí kůže,
- pocit točení hlavy, vzrušení, podrážděnost nebo zmatenost,
- změna normálního srdečního rytmu,
- neklid.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- třes,
- vysoký krevní tlak (hypertenze),
- bronchospasmus (stah svalů průdušek způsobující obstrukci dýchacích cest) a obtížné dýchání,
- podráždění hrdla,
- zvýšená tělesná teplota,
- porucha spánku,
- syndrom neklidných nohou,
- poškození nervů v horních a dolních končetinách způsobující bolest nebo necitlivost, pálení a mravenčení,

- nervová bolest,
- pocit pálení,
- zrudnutí,
- onemocnění, při kterém se žaludeční kyselina vrací do jícnu (gastroezofageální refluxní choroba),
- zánět žaludeční sliznice,
- poruchy trávení,
- plynatost,
- snížené pocení,
- imunitní onemocnění ledvin způsobující nadbytek bílkovin v moči a špatnou funkci ledvin (membranoproliferativní glomerulonefritida),
- chronické onemocnění ledvin,
- nadbytek bílkovin v moči,
- poškození tkáně, protože léčivý přípravek, který se normálně podává infuzí do žíly, uniká nebo se náhodně zavede do okolní tkáně,
- otok nohou nebo rukou (edém),
- otok horních nebo dolních končetin,
- onemocnění podobné chřipce,
- překrvení nosní sliznice a kýčání,
- bolest v místě aplikace infuze,
- zvýšené hladiny enzymů a kyseliny močové v krvi, zvýšený poměr bílkoviny/kreatinin v moči při laboratorním vyšetření,
- zvýšení tělesné hmotnosti,
- nízký krevní tlak (hypotenze),
- pomalá srdeční činnost,
- zesílení stěny srdeční komory.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Elfabrio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po naředění má být naředěný roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, má být naředěný roztok uchováván po dobu maximálně 24 hodin v chladničce (2 °C – 8 °C) nebo po dobu maximálně 8 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C).

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete částic nebo změny barvy.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Elfabrio obsahuje

- Léčivou látkou je pegunigalsidáza alfa. Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg pegunigalsidázy alfa v 10 ml roztoku nebo 5 mg pegunigalsidázy alfa ve 2,5 ml roztoku (2 mg/ml)
- Dalšími složkami jsou: dihydrát natrium-citrátu, kyselina citronová a chlorid sodný (viz bod „Přípravek Elfabrio obsahuje sodík“).

Jak přípravek Elfabrio vypadá a co obsahuje toto balení

Čirý bezbarvý roztok v čiré skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou a uzavřená hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Velikosti balení: 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Ředění (za použití aseptické techniky)

- 1) Určete celkový počet injekčních lahviček potřebných k infuzi.

Potřebný počet injekčních lahviček vychází z celkové dávky potřebné pro každého jednotlivého pacienta a vyžaduje výpočet dávky založené na tělesné hmotnosti.

Příklad výpočtu celkové dávky pro pacienta o tělesné hmotnosti 80 kg s předpisem dávky 1 mg/kg:

- Tělesná hmotnost pacienta (v kg) ÷ 2 = objem dávky (v ml)
- Příklad: 80 kg pacient ÷ 2 = 40 ml (objem, který má být natažen).
- V tomto příkladu je potřeba 4 injekčních lahviček o objemu 10 ml (nebo 16 injekčních lahviček o objemu 2,5 ml).

- 2) Nechejte potřebný počet injekčních lahviček před naředěním dosáhnout pokojové teploty (přibližně 30 minut).

Injekční lahvičky vizuálně zkontrolujte. Nepoužívejte, pokud víčko chybí nebo je rozlomené. Nepoužívejte, pokud jsou v roztoku částice nebo pokud má změněnou barvu. Injekční lahvičky neprotřepávejte ani nepromíchávejte.

- 3) Z infuzního vaku natáhněte a zlikvidujte stejný objem infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), jaký byl vypočten v 1. kroku.
- 4) Natáhněte potřebný objem roztoku Elfabrio z injekčních lahviček a nařeďte jej infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) do celkového objemu podle tělesné hmotnosti pacienta uvedeného v tabulce níže.

Minimální celkový objem infuze u pacientů podle tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost pacienta	Minimální celkový objem infuze
< 70 kg	150 ml
70–100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injikuje roztok Elfabrio přímo do infuzního vaku.

NEINJIKUJTE jej do prostoru vyplněného vzduchem v infuzním vaku.

Opatrně převraťte infuzní vak, aby se roztok promísil, ale nepoužívejte intenzivní protřepávání či promíchávání.

Naředěný roztok má být podán za použití in-line filtru s nízkou vazbou proteinů s velikostí pórů 0,2 µm.