

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Elfabrio 2 mg/mL concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 20 mg de pegunigalsidasa alfa en un volumen de 10 mL a una concentración de 2 mg/mL.

La concentración indica la cantidad de pegunigalsidasa alfa teniendo en cuenta la pegilación.

La pegunigalsidasa alfa se produce en células de tabaco (células de *Nicotiana tabacum* BY2) utilizando tecnología de ADN recombinante.

El principio activo, pegunigalsidasa alfa, es un conjugado covalente de prh-alfa-GAL-A con polietilenglicol (PEG).

No se debe comparar la potencia de este medicamento con la de otras proteínas pegiladas o no pegiladas del mismo grupo terapéutico. Para consultar más información, ver sección 5.1.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 48 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Elfabrio está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de alfa-galactosidasa).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Elfabrio debe ser controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Fabry.

Las medidas médicas de apoyo adecuadas deben estar disponibles cuando se administre Elfabrio a pacientes que no hayan recibido tratamiento previamente o que hayan experimentado reacciones graves de hipersensibilidad a Elfabrio en el pasado.

Puede ser recomendable el tratamiento previo con antihistamínicos o corticosteroides en pacientes que hayan experimentado previamente reacciones de hipersensibilidad a Elfabrio o a otros tratamientos de sustitución enzimática (TSE) (ver sección 4.4).

Posología

La dosis recomendada de pegunigalsidasa alfa es 1 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada dos semanas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución, ver sección 6.6.

Pacientes que reemplacen el tratamiento con agalsidasa alfa o beta

Durante los 3 primeros meses (6 perfusiones) de tratamiento con Elfabrio, se debe preservar la pauta del tratamiento previo con una retirada escalonada de éste según la tolerabilidad del paciente al medicamento.

Poblaciones especiales Insuficiencia renal o hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Elfabrio en pacientes mayores de 65 años y no se pueden recomendar pautas posológicas alternativas para estos pacientes. Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con la misma dosis que otros pacientes adultos; ver sección 5.1.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Elfabrio en niños y adolescentes de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo para uso por perfusión intravenosa.

Elfabrio no se debe perfundir en la misma vía intravenosa con otros productos.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Tras la preparación, la dilución se debe administrar mediante perfusión intravenosa y filtrar a través de un filtro en línea de 0,2 μm de baja unión a proteínas.

Se debe observar al paciente por si aparecen reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) durante dos horas después de la perfusión; ver sección 4.4.

En la sección 6.6 se incluye más información acerca de cómo manejar Elfabrio antes de la administración.

Administración en el domicilio

Se puede considerar la perfusión de Elfabrio en el domicilio si el paciente está tolerando bien las perfusiones y no tiene antecedentes de RRP moderadas o intensas en los meses previos. La decisión de pasar a las perfusiones en el domicilio se debe tomar después de la evaluación y la recomendación del médico responsable. El paciente debe estar médicamente estable. Deben establecerse y ponerse a disposición del profesional sanitario a cargo de la perfusión en el domicilio la

infraestructura, los recursos y los procedimientos para la perfusión en el domicilio, incluida la formación.

El profesional sanitario también debe estar disponible en todo momento durante la perfusión en el domicilio y durante un periodo de tiempo especificado después de la perfusión.

El paciente o cuidador deberán recibir la formación adecuada por parte del médico responsable o el enfermero antes del inicio de las perfusiones en el domicilio. La dosis y la velocidad de perfusión empleadas en el domicilio deben ser iguales a las utilizadas en el hospital; solo se deben modificar bajo la supervisión del médico responsable.

Velocidad de perfusión y duración de la perfusión

Tabla 1: Dosis y tiempo de perfusión recomendados para la administración intravenosa de Elfabrio

Perfusión inicial de 1 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas			
Peso corporal (kg)	Volumen total (mL)	Tiempo de perfusión	Velocidad de perfusión*
hasta 70	150 mL	3 horas como mínimo	0,83 mL/min (50 mL/h)
70-100	250 mL	3 horas como mínimo	1,39 mL/min (83,33 mL/h)
>100	500 mL	3 horas como mínimo	2,78 mL/min (166,67 mL/h)
Perfusión de mantenimiento			
La duración ideal de la perfusión se puede alcanzar dependiendo de la tolerabilidad al fármaco del paciente. El aumento de la velocidad de perfusión se debe alcanzar gradualmente a partir de la velocidad empleada en la primera perfusión.			
1 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas			
Peso corporal (kg)	Volumen total (mL)	Tiempo de perfusión	Velocidad de perfusión*
hasta 70	150 mL	1,5 horas como mínimo	1,68 mL/min (100 mL/h)
70-100	250 mL	1,5 horas como mínimo	2,78 mL/min (166,67 mL/h)
>100	500 mL	1,5 horas como mínimo	5,56 mL/min (333,33 mL/h)

*Se puede ajustar la velocidad de perfusión en caso de reacción a la perfusión (ver sección 4.4).

Si los pacientes experimentan reacciones relacionadas con la perfusión, incluidas reacciones de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas, durante la perfusión, se debe interrumpir inmediatamente la perfusión y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado (ver sección 4.4).

Si los pacientes experimentan reacciones adversas durante la perfusión en el domicilio, deben interrumpir inmediatamente el proceso de perfusión y solicitar la atención de un profesional sanitario. Puede ser necesario realizar las perfusiones siguientes en un entorno clínico.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), definidas como toda reacción adversa relacionada que aparezca después del comienzo de la perfusión y hasta 2 horas después del final de la perfusión (ver sección 4.8). Los síntomas de las RRP observados con mayor frecuencia fueron hipersensibilidad, prurito, náuseas, mareo, escalofríos y dolor muscular.

El tratamiento de las RRP se debe basar en la intensidad de la reacción, e incluye la disminución de la velocidad de perfusión y la administración de medicamentos tales como antihistamínicos, antipiréticos o corticosteroides para las reacciones de leves a moderadas. El tratamiento previo con antihistamínicos o corticosteroides puede prevenir ulteriores reacciones en los casos en que se requiera tratamiento sintomático, aunque se produjeron RRP en algunos pacientes después de recibir tratamiento previo (ver sección 4.2).

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que participaban en estudios clínicos (ver sección 4.8). Como con cualquier producto proteínico intravenoso, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico tales como angioedema localizado (que incluye tumefacción de la cara, la boca y la garganta), broncoespasmo, hipotensión, urticaria generalizada, disfagia, exantema, disnea, rubor, molestias torácicas, prurito y congestión nasal. Si se produce una reacción alérgica grave o de tipo anafiláctico, se recomienda interrumpir inmediatamente la administración de Elfabrio y se deben seguir las pautas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia.

En pacientes que hayan experimentado reacciones graves de hipersensibilidad durante la perfusión de Elfabrio, se debe tener precaución con la reexposición al medicamento y deben estar fácilmente disponibles las medidas médicas de apoyo adecuadas. Además, para los pacientes que hayan experimentado reacciones graves de hipersensibilidad con la perfusión de TSE, incluido Elfabrio, deben estar fácilmente disponibles las medidas médicas de apoyo adecuadas.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos se ha observado el desarrollo de anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) inducidos por el tratamiento (ver sección 4.8).

La presencia de ADA contra Elfabrio se puede asociar a un mayor riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión, y las RRP graves son más probables en pacientes con ADA. Se debe vigilar a los pacientes que presenten reacciones a la perfusión o reacciones inmunológicas con el tratamiento con Elfabrio.

Además, se debe vigilar a los pacientes con ADA contra otros tratamientos de sustitución enzimática, que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad a Elfabrio o que sustituyan su tratamiento actual por Elfabrio.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Se pueden producir depósitos de inmunocomplejos durante los tratamientos de sustitución enzimática como manifestación de la respuesta inmunológica al producto. Se notificó un único caso de glomerulonefritis membranoproliferativa durante el desarrollo clínico de Elfabrio debido a inmunodepósitos en el riñón (ver sección 4.8). Esta reacción produjo un descenso temporal de la función renal, que mejoró tras la interrupción del medicamento.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 48 mg de sodio por vial equivalente al 2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones ni estudios de metabolismo *in vitro*. Teniendo en cuenta su metabolismo, la pegunigalsidasa alfa es un candidato poco probable para las interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450.

Elfabrio es una proteína y se prevé que se degrade metabólicamente mediante hidrólisis peptídica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de pegunigalsidasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Elfabrio durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si la pegunigalsidasa alfa/metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que Elfabrio se excreta en la leche (para mayor información ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el posible efecto de la pegunigalsidasa alfa en la fertilidad humana.

Los estudios realizados en animales no muestran indicios de afectación de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se observó mareo o vértigo en algunos pacientes tras la administración de Elfabrio. Estos pacientes deben abstenerse de conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones relacionadas con la perfusión, notificadas en el 6,3 % de los pacientes, seguidas de hipersensibilidad y astenia, notificadas cada una de ellas en el 5,6 % de los pacientes.

En los estudios clínicos, 5 pacientes (3,5 %) experimentaron una reacción grave que se consideró relacionada con Elfabrio. Cuatro de estas reacciones correspondían a hipersensibilidad mediada por IgE confirmada (broncoespasmo, hipersensibilidad) que se produjeron con la primera perfusión de Elfabrio y desaparecieron al día siguiente de su aparición.

Tabla de reacciones adversas

Los datos descritos a continuación reflejan los datos de 141 pacientes con enfermedad de Fabry que recibieron Elfabrio en 8 estudios clínicos, con una pauta posológica de 1 mg/kg cada dos semanas o de 2 mg/kg cada cuatro semanas durante un mínimo de 1 perfusión y hasta 6 años.

Las reacciones adversas se presentan en la tabla 2. La información se presenta en función de la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas durante el tratamiento con Elfabrio

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	
	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad* hipersensibilidad de tipo I*	
Trastornos psiquiátricos	agitación*	insomnio
Trastornos del sistema nervioso	parestesia* mareo* cefalea*	síndrome de piernas inquietas neuropatía periférica neuralgia sensación de ardor temblor*
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo	
Trastornos vasculares		rubor hipotensión* hipertensión* linfedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		broncoespasmo* disnea* irritación de la garganta* congestión nasal* estornudos*
Trastornos gastrointestinales	náuseas* dolor abdominal* diarrea vómitos*	enfermedad por reflujo gastroesofágico gastritis dispepsia flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema* eritema* prurito*	hipohidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia dolor musculoesquelético*	
Trastornos renales y urinarios		glomerulonefritis membranoproliferativa nefropatía crónica proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		dolor en los pezones
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia* escalofríos* dolor torácico* dolor*	extravasación en el lugar de perfusión edema enfermedad seudogripal dolor en el lugar de perfusión

Exploraciones complementarias		elevación de la temperatura corporal* elevación de las enzimas hepáticas elevación del cociente proteínas/creatinina en orina presencia de leucocitos en la orina elevación del ácido úrico en la sangre aumento de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	reacción relacionada con la perfusión*	
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	
	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	extrasístoles supraventriculares	bradicardia* hipertrofia del ventrículo izquierdo
<p>En la tabla 2 se han agrupado los siguientes términos preferentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipersensibilidad incluye: hipersensibilidad a medicamentos • agitación incluye: nerviosismo • dolor abdominal incluye: molestias abdominales • exantema incluye: exantema maculopapuloso y exantema pruriginoso • rigidez musculoesquelética registrada como dolor musculoesquelético incluye: mialgia • astenia incluye: malestar general y cansancio • dolor torácico incluye: molestias torácicas y dolor torácico no cardíaco • dolor incluye: dolor en la extremidad • edema periférico registrado como edema 		

* Términos preferentes que se consideraron RRP tal como se describe en la siguiente sección.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión (reacciones adversas ocurridas en las 2 horas siguientes a la perfusión)

Se notificaron RRP en un total de 32 pacientes (22 %): 26 pacientes (23 %) tratados con 1 mg/kg cada dos semanas y 6 pacientes (20 %) tratados con 2 mg/kg cada cuatro semanas. Los síntomas asociados a RRP notificados con mayor frecuencia con la dosis de 1 mg/kg fueron: hipersensibilidad, escalofríos, mareo, exantema y prurito. Con la dosis de 2 mg/kg, el síntoma notificado con mayor frecuencia fue dolor. Las RRP fueron generalmente de intensidad leve o moderada y se resolvieron sin interrumpir el tratamiento; sin embargo, 5 pacientes (todos ellos hombres, dosis de 1 mg/kg) experimentaron 5 RRP de intensidad grave. Estas 5 RRP también fueron clasificadas como graves. Cuatro de estas reacciones fueron reacciones de hipersensibilidad de tipo I confirmadas y tres dieron lugar a la retirada del estudio. Otro paciente fue retirado posteriormente del estudio tras la aparición de otra RRP moderada. No obstante, los 5 pacientes se recuperaron al día siguiente de la aparición con el tratamiento adecuado. Las RRP se produjeron generalmente durante el primer año de tratamiento con Elfabrio y no se observó ninguna RRP grave a partir del segundo año.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos, en 17 de 111 pacientes (16 %) tratados con 1 mg/kg de Elfabrio cada dos semanas y en 0 de 30 pacientes tratados con 2 mg/kg de Elfabrio cada cuatro semanas se desarrollaron anticuerpos antifármaco (ADA) inducidos por el tratamiento.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Durante el desarrollo clínico de Elfabrio, 1 de 136 pacientes notificó una reacción intensa de glomerulonefritis membranoproliferativa después de recibir tratamiento durante más de 2 años. El paciente tenía ADA al comienzo de las perfusiones. La reacción dio lugar a una reducción transitoria

de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y a un aumento del nivel de proteinuria, sin signos o síntomas adicionales. Una biopsia reveló la naturaleza mediada por inmunocomplejos de esta reacción. Tras la interrupción del tratamiento, los valores de la TFGe se estabilizaron y la glomerulonefritis se notificó como en resolución.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo electrónico: farmacovigilancia@biopasgroup.com

4.9 Sobredosis

No hay informes de sobredosis de Elfabrio durante los estudios clínicos. La dosis máxima estudiada de Elfabrio fue 2 mg/kg de peso corporal cada dos semanas y no se identificaron signos ni síntomas específicos después de las dosis más altas. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas fueron reacción relacionada con la perfusión y dolor en la extremidad. Si se sospecha una sobredosis, se debe solicitar atención médica urgente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y el metabolismo, enzimas, código ATC: A16AB20.

Mecanismo de acción

El principio activo de Elfabrio es la pegunigalsidasa alfa. La pegunigalsidasa alfa es una forma recombinante pegilada de la α -galactosidasa-A humana. La secuencia de aminoácidos de la forma recombinante es similar a la secuencia de la enzima humana natural.

La pegunigalsidasa alfa complementa o reemplaza la α -galactosidasa-A, la enzima que cataliza la hidrólisis de las porciones α -galactosil terminales de los oligosacáridos y de los polisacáridos en el lisosoma, reduciendo así la acumulación de globotriaosilceramida (Gb3) y de globotriaosilesfingosina (Lyso-Gb3).

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia

La eficacia y la seguridad de la pegunigalsidasa alfa se evaluaron en 142 pacientes (94 hombres y 48 mujeres), de los cuales 112 recibieron pegunigalsidasa alfa a dosis de 1 mg/kg cada 2 semanas.

Sustrato de la enfermedad

Los análisis de biopsias renales de pacientes no tratados previamente que recibieron tratamiento con pegunigalsidasa alfa en un estudio de fase 1/2 mostraron una reducción del sustrato globotriaosilceramida (Gb3) procedente de los capilares peritubulares renales, medido con el BLISS (sistema de puntuación de inclusiones lipídicas de Barisoni, por sus siglas en inglés), del 68 % en la población total (que incluye a mujeres, hombres con el fenotipo clásico y hombres con el fenotipo no clásico expuestos a diferentes dosis estudiadas; n = 13) después de 6 meses de tratamiento. Además, 11 de los 13 sujetos de los que se disponía de biopsias presentaron una reducción sustancial (≥ 50 %) en la puntuación BLISS después de 6 meses de tratamiento. La concentración plasmática de Lyso-Gb3 disminuyó en un 49 % después de 12 meses de tratamiento (n = 16) y en un 83 % después de 60 meses

de tratamiento (n = 10). En un estudio de fase 3, en el que los pacientes pasaron de recibir agalsidasa beta a recibir pegunigalsidasa alfa, las concentraciones plasmáticas de Lyso-Gb3 se mantuvieron estables después de 24 meses de tratamiento (media de +3,3 nM, n = 48).

Función renal

La función renal se evaluó mediante la tasa de filtración glomerular estimada (ecuación CKD-EPI de la TFGe) y la pendiente de su medición anualizada fue el criterio principal de valoración de la eficacia en dos estudios de fase 3 en pacientes adultos con enfermedad de Fabry tratados previamente con TSE: BALANCE (estudio pivotal), una comparación directa, aleatorizada y doble ciego con agalsidasa beta después del reemplazo de la agalsidasa beta a los 12 meses (análisis principal) y a los 24 meses, y un estudio abierto de un solo grupo después del reemplazo de la agalsidasa alfa, ambos seguidos de un estudio de extensión a largo plazo.

No se puede extraer una conclusión final sobre la ausencia de inferioridad en comparación con la agalsidasa beta basada en la TFGe anualizada a partir del estudio pivotal debido a que los datos para la comparación de la variable principal a los 12 meses no eran suficientemente informativos por sí mismos a causa del diseño y del tamaño del estudio. No obstante, la mediana de la pendiente de la TFGe desde el momento inicial hasta los 24 meses de la pegunigalsidasa y del producto de comparación, agalsidasa beta, parecieron próximas. A los 12 meses, la media de la pendiente de la TFGe era de $-2,507$ mL/min/1,73 m²/año en el grupo de la pegunigalsidasa alfa y de $-1,748$ en el grupo de la agalsidasa beta (diferencia $-0,749$ [-3,026; 1,507]). A los 24 meses, la mediana de la pendiente de la TFGe era de $-2,514$ [-3,788; $-1,240$] mL/min/1,73 m²/año en el grupo de la pegunigalsidasa alfa y de $-2,155$ [-3,805; $-0,505$] en el grupo de la agalsidasa beta (diferencia $-0,359$ [-2,444; 1,726]).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Elfabrio en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Fabry (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los perfiles de farmacocinética (FC) plasmática de la pegunigalsidasa alfa se caracterizaron durante el curso del desarrollo clínico a dosis de 0,2, 1 y 2 mg/kg administradas cada dos semanas en pacientes adultos con enfermedad de Fabry. Los resultados farmacocinéticos de los tres niveles de dosis demostraron que la enzima estaba disponible durante los intervalos de 2 semanas completos con una semivida ($t_{1/2}$) plasmática de 53-134 horas entre los grupos de dosis y el día de la visita. La media del $AUC_{0-\infty}$ aumentó al aumentar la dosis el día 1 y durante todo el estudio. La media del $AUC_{0-2 \text{ sem}}$ normalizada en función de la dosis fue similar con todos los niveles de dosis, lo cual indica una proporcionalidad lineal con la dosis. Para los pacientes que recibieron 1 y 2 mg/kg de Elfabrio, se observaron aumentos de la media de la $t_{1/2}$ y del $AUC_{0-\infty}$ al aumentar la duración del tratamiento y reducciones correspondientes del Cl y del V_z , lo cual sugiere un aclaramiento saturado.

La pegunigalsidasa alfa es una proteína y se prevé que se degrade metabólicamente mediante hidrólisis peptídica. Por consiguiente, no se prevé que la disfunción hepática afecte a la farmacocinética de Elfabrio de forma clínicamente significativa. La masa molecular de la pegunigalsidasa alfa es ~116 KDa, dos veces mayor que el valor límite para la filtración glomerular, excluyendo así la filtración o la degradación proteolítica en los riñones.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de Elfabrio.

En el estudio de toxicidad crónica de 6 meses en ratones, el aumento de la incidencia o de la intensidad media de la nefropatía multifocal y de la infiltración linfocítica intersticial en los riñones y de la vacuolización y de la necrosis hepatocíticas en el hígado se limitaron a los machos y hembras tratados con la dosis alta de 40 mg/kg por inyección (dosis 3,2 veces mayor que la exposición en seres humanos, en cuanto al AUC, después de una dosis de 1 mg/kg); en monos, se observó un aumento de la incidencia de hipertrofia de las células de Kupffer en el hígado (7,6 veces mayor que la AUC alcanzada en seres humanos después de una dosis de 1 mg/kg); todos los hallazgos se resolvieron durante el periodo de recuperación.

Los estudios realizados en animales demostraron una exposición sistémica baja en el feto (entre el 0,005 y el 0,025 % de la exposición sistémica de las madres) y en las crías lactantes (máximo 0,014 % en comparación con la exposición sistémica de la madre) después del tratamiento repetido de las madres con pegunigalsidasa alfa. Los estudios de fertilidad y de toxicidad para el desarrollo embriofetal no mostraron indicios de alteración de la fertilidad, embriotoxicidad o teratogenicidad. Sin embargo, no se realizaron estudios de toxicidad para el desarrollo prenatal y posnatal con pegunigalsidasa alfa y se desconocen los riesgos para el feto y para las crías durante la fase final de la gestación y durante la lactancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio tribásico dihidrato
Ácido cítrico
Cloruro de sodio
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

Solución para perfusión diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 72 horas tanto a 2-8 °C como por debajo de 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 24 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C) u 8 horas si se conserva por debajo de 25 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución incolora en vial de vidrio tipo I incoloro con tapón de goma de clorobutilo gris y con sello de aluminio y tapa flip off de polipropileno verde.

Caja de cartón con 1, 5 o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Elfabrio solo se debe administrar mediante perfusión intravenosa. Se debe usar una técnica aséptica. Los viales son para un solo uso.

Si se sospecha contaminación, no se debe usar el vial. Se debe evitar agitar o sacudir este medicamento.

No se deben usar agujas con filtro durante la preparación de la perfusión.

El número de viales para diluir se debe determinar en función del peso del paciente y los viales necesarios se deben extraer de la nevera para dejar que alcancen la temperatura ambiente (en aproximadamente 30 minutos).

Dilución

- 1) Determinar el número total de viales necesarios para la perfusión.

El número de viales necesarios se basa en la dosis total necesaria para cada paciente y requiere calcular una dosis basada en el peso.

Un ejemplo de cálculo de la dosis total en un paciente de 80 kg al que se le ha recetado una dosis de 1 mg/kg es el siguiente:

- $\text{Peso del paciente (en kg)} \div 2 = \text{volumen de la dosis (en mL)}$
- Ejemplo: $80 \text{ kg (peso del paciente)} \div 2 = 40 \text{ mL (volumen que se debe extraer)}$.
- Dado que se pueden extraer 10 mL de cada vial, en este ejemplo se necesitan 4 viales.

- 2) Dejar que el número necesario de viales alcance la temperatura ambiente antes de la dilución (aproximadamente 30 minutos).

Inspeccionar visualmente los viales. No usar si la cápsula de cierre falta o está rota. No usar si existen partículas sólidas o si se ha producido un cambio de coloración. Evitar agitar o sacudir los viales.

- 3) Extraer y desechar el mismo volumen calculado en el paso 1 de una solución para perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9 %) de la bolsa de perfusión.
- 4) Extraer el volumen necesario de la solución de Elfabrio de los viales y diluir con una solución para perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9 %) hasta el volumen total basado en el peso del paciente tal como se especifica en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Volumen total mínimo de perfusión para los pacientes según el peso corporal

Peso del paciente	Volumen total mínimo de perfusión
<70 kg	150 mL
70-100 kg	250 mL
>100 kg	500 mL

Inyectar la solución de Elfabrio directamente en la bolsa de perfusión.

NO inyectar en el espacio de aire dentro de la bolsa de perfusión.

Invertir suavemente la bolsa de perfusión para mezclar la solución, evitando agitarla o sacudirla enérgicamente.

La solución diluida se debe administrar utilizando un filtro en línea de 0,2 µm de baja unión a proteínas.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. FABRICANTE

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

8. IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

Laboratorios Biopas S.A.C.
Calle El Boulevard N° 182, Int. 902.
Urb. Hogares de Monterrico Chico, Santiago de Surco.
Lima - Perú.
RUC 20511417253

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08-05-2023