

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Elfabrio 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de pegunigalsidase alfa num volume de 10 ml ou 5 mg de pegunigalsidase alfa num volume de 2,5 ml, com uma concentração de 2 mg/ml.

A concentração indica a quantidade de pegunigalsidase alfa levando em consideração a peguilação.

A pegunigalsidase alfa é produzida em células de tabaco (células BY2 de *Nicotiana tabacum*) utilizando tecnologia de DNA recombinante.

A substância ativa, pegunigalsidase alfa, é um conjugado covalente de prh-alfa-GAL-A com polietilenoglicol (PEG).

A potência deste medicamento não deve ser comparada à de outras proteínas peguiladas ou não peguiladas da mesma classe terapêutica. Para mais informações, ver secção 5.1.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 46 mg de sódio.
Cada frasco para injetáveis de 2,5 ml contém 11,5 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão

Solução transparente, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Elfabrio é indicado para a terapêutica de substituição enzimática de longa duração em doentes adultos com um diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência de alfa-galactosidase).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Elfabrio tem de ser administrado por um médico com experiência no tratamento de doentes com doença de Fabry.

Devem estar prontamente disponíveis medidas de suporte médico quando Elfabrio é administrado a doentes que não tenham recebido tratamento anteriormente ou que tenham tido reações de hipersensibilidade intensas a Elfabrio no passado.

O pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteroides poderá ser aconselhável para doentes que tiveram anteriormente reações de hipersensibilidade a Elfabrio ou a outras terapêuticas de substituição enzimática (TSE) (ver secção 4.4).

Posologia

A dose recomendada de pegunigalsidase alfa é de 1 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada duas semanas.

Para instruções acerca da reconstituição, ver secção 6.6.

Doentes que mudam do tratamento com agalsidase alfa ou beta

Para os 3 meses iniciais (6 perfusões) de tratamento com Elfabrio, o regime de pré-tratamento deve ser preservado com descontinuação gradual do pré-tratamento com base na tolerabilidade apropriada dos doentes.

Populações especiais

Compromisso renal ou hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ou hepático.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

A segurança e eficácia de Elfabrio em doentes com mais de 65 anos de idade não foram avaliadas e não podem ser recomendados quaisquer regimes posológicos alternativos para estes doentes. Os doentes idosos poderão ser tratados com a mesma dose que os outros doentes adultos, ver secção 5.1.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Elfabrio em crianças e adolescentes dos 0–17 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas para perfusão intravenosa.

Elfabrio não pode ser perfundido na mesma linha intravenosa com outros medicamentos.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Após a preparação, a diluição deve ser administrada por perfusão intravenosa e filtrada através de um filtro em linha de 0,2 μm de baixa ligação às proteínas.

O doente deve ser observado quanto à ocorrência de reações relacionadas com a perfusão (RRP) durante duas horas após a perfusão (ver secção 4.4).

Estão disponíveis mais pormenores sobre o manuseamento de Elfabrio antes da administração, ver secção 6.6.

Administração no domicílio

A perfusão de Elfabrio no domicílio pode ser considerada se o doente estiver a tolerar bem as suas perfusões e não tiver antecedentes de RRP moderadas ou intensas durante alguns meses.

A decisão de passar para a perfusão no domicílio deve ser tomada após avaliação e recomendação do médico assistente. O doente deve estar medicamente estável. A infraestrutura, recursos e procedimentos para a perfusão no domicílio, incluindo a formação, têm de estar estabelecidos e disponíveis para o profissional de saúde encarregue da perfusão no domicílio.

O profissional de saúde deve estar disponível durante toda a duração da perfusão no domicílio e durante um período de tempo especificado após a perfusão.

O médico assistente e/ou enfermeiro devem dar formação apropriada ao doente e/ou cuidador antes de se iniciarem as perfusões no domicílio. A dose e o débito da perfusão no contexto domiciliário devem ser iguais aos utilizados no hospital; devem ser alterados apenas sob a supervisão do médico assistente.

Débito da perfusão e duração da perfusão

Tabela 1: Dose e duração da perfusão recomendadas para a administração intravenosa de Elfabrio

<i>Perfusão inicial de 1 mg/kg de peso corporal a cada 2 semanas</i>			
Peso corporal (kg)	Volume total (ml)	Duração da perfusão	Débito da perfusão*
até 70	150 ml	não inferior a 3 horas	0,83 ml/min (50 ml/h)
70-100	250 ml	não inferior a 3 horas	1,39 ml/min (83,33 ml/h)
> 100	500 ml	não inferior a 3 horas	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
<i>Perfusão de manutenção</i>			
A duração da perfusão que se pretende atingir pode ser alcançada, enquanto houver tolerabilidade do doente. O aumento do débito da perfusão deve ser realizado gradualmente, começando com o débito utilizado na perfusão inicial.			
<i>1 mg/kg de peso corporal a cada 2 semanas</i>			
Peso corporal (kg)	Volume total (ml)	Duração da perfusão	Débito da perfusão*
até 70	150 ml	não inferior a 1,5 horas	1,68 ml/min (100 ml/h)
70-100	250 ml	não inferior a 1,5 horas	2,78 ml/min (166,67 ml/h)
> 100	500 ml	não inferior a 1,5 horas	5,56 ml/min (333,33 ml/h)

*o débito da perfusão pode ser ajustado em caso de reação à perfusão (ver secção 4.4)

Se os doentes tiverem reações relacionadas com a perfusão, incluindo reações de hipersensibilidade ou reações anafiláticas durante a perfusão, esta tem de ser interrompida imediatamente e ser iniciado um tratamento médico apropriado (ver secção 4.4).

Para qualquer doente que tenha acontecimentos adversos durante a perfusão no domicílio, o processo de perfusão tem de ser parado imediatamente e ser procurada assistência prestada por um profissional de saúde. As perfusões subsequentes poderão ter de ser realizadas num ambiente clínico.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações relacionadas com a perfusão

Têm sido notificadas reações relacionadas com a perfusão (RRP), definidas como quaisquer acontecimentos adversos relacionados com início após o começo da perfusão e até 2 horas após o fim da perfusão (ver secção 4.8). Os sintomas de RRP observados com mais frequência foram hipersensibilidade, prurido, náuseas, tonturas, calafrios e dor muscular.

O controlo das RRP tem de basear-se na intensidade da reação e incluir o abrandamento do débito da perfusão e no tratamento com medicamentos, tais com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides, para reações ligeiras a moderadas. O pré-tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteroides poderá prevenir reações subsequentes nos casos em que foi necessário tratamento

sintomático, embora tenham ocorrido RRP em alguns doentes após terem recebido pré-tratamento (ver secção 4.2).

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade em doentes em estudos clínicos (ver secção 4.8). Como todos os medicamentos intravenosos à base de proteínas, podem manifestar-se reações de hipersensibilidade do tipo alérgico, as quais podem incluir angioedema localizado (incluindo inchaço da face, boca e garganta), broncospasmo, hipotensão, urticária generalizada, disfagia, erupção cutânea, dispneia, afrontamentos, desconforto na zona torácica, prurido e congestão nasal. Se ocorrerem reações intensas do tipo alérgico ou anafilático, recomenda-se a descontinuação imediata de Elfabrio, devendo ser seguidas as normas clínicas atuais para tratamento de emergência.

Em doentes que tiveram reações de hipersensibilidade intensas durante a perfusão de Elfabrio, deve proceder-se com cautela na reintrodução do medicamento, devendo existir suporte médico apropriado prontamente disponível. Além disso, para doentes que tiveram reações de hipersensibilidade intensas com perfusões de TSE, incluindo Elfabrio, deve estar prontamente disponível suporte médico apropriado.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, foi observado o desenvolvimento de anticorpos antifármaco (AAF) induzidos pelo tratamento (ver secção 4.8).

A presença de AAF contra Elfabrio poderá estar associada a um risco superior de reações relacionadas com a perfusão e é mais provável a ocorrência de RRP intensas em doentes positivos para AAF. Os doentes que desenvolvem reações imunes ou à perfusão com o tratamento com Elfabrio devem ser monitorizados.

Adicionalmente, os doentes positivos para AAF a outras terapêuticas de substituição enzimática, que tiveram reações de hipersensibilidade a Elfabrio e os doentes que mudam para Elfabrio devem ser monitorizados.

Glomerulonefrite membranoproliferativa

Potencialmente, podem ocorrer depósitos de complexos imunes durante o tratamento com TSE, como manifestação da resposta imunológica ao medicamento. Foi notificado um único caso de glomerulonefrite membranoproliferativa durante o desenvolvimento clínico de Elfabrio, devido a depósitos imunes nos rins (ver secção 4.8). Este acontecimento levou a um declínio temporário da função renal, a qual melhorou com a descontinuação do medicamento.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 46 mg de sódio por frasco para injetáveis de 10 ml, equivalente a 2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém 11,5 mg de sódio por frasco para injetáveis de 2,5 ml, equivalente a 1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação nem estudos de metabolismo *in vitro*. Com base no seu metabolismo, a pegunigalsidase alfa é uma candidata improvável para interações fármaco-fármaco mediadas pelo citocromo P450.

Elfabrio é uma proteína e é de esperar que seja degradada metabolicamente por hidrólise peptídica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de pegunigalsidase alfa em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Elfabrio durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

Amamentação

Desconhece-se se pegunigalsidase alfa/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de Elfabrio no leite (para mais pormenores ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Elfabrio tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem estudos que tenham avaliado o possível efeito da pegunigalsidase alfa na fertilidade nos seres humanos.

Os estudos em animais não revelaram evidências de compromisso da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram observadas tonturas ou vertigens em alguns doentes após a administração de Elfabrio. Estes doentes devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas até que os sintomas diminuam.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram reações relacionadas com a perfusão notificadas em 6,3% dos doentes, seguidas de hipersensibilidade e astenia notificadas, cada uma, por 5,6% dos doentes.

Em estudos clínicos, 5 doentes (3,5%) tiveram uma reação grave que foi considerada como estando relacionada com Elfabrio. Quatro destas reações foram casos confirmados de hipersensibilidade mediada por IgE (brôncoespasmo, hipersensibilidade) que ocorreram na primeira perfusão de Elfabrio e que se resolveram até ao dia seguinte à sua ocorrência.

Resumo tabelado de reações adversas

Os dados descritos a seguir refletem dados de 141 doentes com doença de Fabry que receberam Elfabrio em 8 estudos clínicos, seguindo a posologia de 1 mg/kg a cada duas semanas ou de 2 mg/kg a cada quatro semanas, durante um mínimo de uma perfusão e até 6 anos.

As reações adversas estão listadas na Tabela 2. A informação é apresentada por classes de sistemas de órgãos. As frequências definem-se como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Reações adversas notificadas durante o tratamento com Elfabrio

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	
	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	hipersensibilidade* hipersensibilidade de tipo I*	
Doenças do foro psiquiátrico	agitação*	insónia
Doenças do sistema nervoso	parestesia* tonturas* cefaleias*	síndrome das pernas inquietas neuropatia periférica nevralgia sensação de ardor tremores*
Afeções do ouvido e do labirinto	vertigens	
Vasculopatias		afrontamentos hipotensão* hipertensão* linfoedema
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		brôncoespasmo* dispneia* irritação da garganta* congestão nasal* espiros*
Doenças gastrointestinais	náuseas* dor abdominal* diarreia vómitos*	doença do refluxo gastroesofágico gastrite dispepsia flatulência
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea* eritema* prurido*	hipoidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	artralgia dor musculoesquelética*	
Doenças renais e urinárias		glomerulonefrite membranoproliferativa doença renal crónica proteinúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama		dor nos mamilos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	astenia* calafrios* dor torácica* dor*	extravasão do local da perfusão edema estado gripal dor no local da perfusão
Exames complementares de diagnóstico		temperatura corporal aumentada* enzimas hepáticas aumentadas rácio proteína/creatinina na urina aumentado leucócitos na urina positivos uricemia aumentada peso aumentado

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	
	Frequentes	Pouco frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	reação relacionada com a perfusão*	
Cardiopatias	extrassístoles supraventriculares	bradicardia* hipertrofia do ventrículo esquerdo
<p>Os seguintes termos preferidos foram agrupados na Tabela 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipersensibilidade inclui: hipersensibilidade ao medicamento • agitação inclui: nervosismo • dor abdominal inclui: desconforto abdominal • erupção cutânea inclui: erupção maculopapular e erupção pruriginosa • rigidez musculoesquelética registada com dor musculoesquelética inclui: mialgia • astenia inclui: mal-estar geral e fadiga • dor torácica inclui: desconforto torácico e dor torácica não cardíaca • dor inclui: dor nas extremidades • edema periférico registado como edema 		

* Termos preferidos considerados como RRP, tal como descrito na secção a seguir.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão (reações adversas nas 2 horas a seguir à perfusão)

Foram notificadas RRP num total de 32 doentes (22%): 26 doentes (23%) tratados com 1 mg/kg a cada duas semanas e 6 doentes (20%) tratados com 2 mg/kg a cada quatro semanas. Os sintomas notificados com mais frequência associados a RRP para a dose de 1 mg/kg foram: hipersensibilidade, calafrios, tonturas, erupção cutânea e prurido. Para a dose de 2 mg/kg, o sintoma notificado com mais frequência foi dor. As RRP foram, na sua maioria, de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se com o tratamento contínuo; contudo, 5 doentes (todos do sexo masculino, dose de 1 mg/kg) tiveram 5 RRP intensas. Estas 5 RRP também foram graves. Quatro destes acontecimentos foram reações de hipersensibilidade de tipo I confirmada e 3 resultaram na descontinuação do estudo. Outro doente foi retirado mais tarde do estudo, após a ocorrência de outra RRP moderada. Contudo, todos os 5 doentes recuperaram até ao dia seguinte à ocorrência, com tratamento apropriado. As RRP ocorreram predominantemente durante o primeiro ano do tratamento com Elfabrio e não foram observadas RRP graves durante o segundo ano e daí em diante.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, 17 de 111 doentes (16%) tratados com 1 mg/kg de Elfabrio a cada duas semanas e 0 de 30 doentes tratados com 2 mg/kg de Elfabrio a cada quatro semanas desenvolveram anticorpos antifármaco (AAF) induzidos pelo tratamento.

Glomerulonefrite membranoproliferativa

Durante o desenvolvimento clínico de Elfabrio, um de 136 doentes comunicou um acontecimento intenso de glomerulonefrite membranoproliferativa após ter recebido tratamento durante mais de 2 anos. O doente era positivo para AAF no início das perfusões. O acontecimento levou a uma redução temporária da TFGe e a um aumento do nível de proteinúria, sem sinais ou sintomas adicionais. Uma biopsia revelou a natureza mediada por complexos imunes deste acontecimento. Com a descontinuação do tratamento, os valores da TFGe estabilizaram e a glomerulonefrite foi considerada resolvida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existem notificações de sobredosagem com Elfabrio durante os estudos clínicos. A dose máxima de Elfabrio estudada foi de 2 mg/kg de peso corporal a cada duas semanas e não foram identificados sinais e sintomas específicos após as doses mais elevadas. As reações adversas notificadas com mais frequência foram reação relacionada com a perfusão e dor nas extremidades. Em caso de suspeita de sobredosagem, deve ser procurada assistência médica de emergência.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros medicamentos da nutrição e do metabolismo, enzimas, código ATC: A16AB20.

Mecanismo de ação

A substância ativa de Elfabrio é a pegunigalsidase alfa. A pegunigalsidase alfa é uma forma recombinante peguilada da α -galactosidase-A humana. A sequência de aminoácidos da forma recombinante é semelhante à enzima humana natural.

A pegunigalsidase alfa suplementa ou substitui a α -galactosidase-A, a enzima que catalisa a hidrólise dos grupos α -galactosil terminais de oligossacáridos e polissacáridos no lisossoma, reduzindo a quantidade de globotriaosilceramida (Gb3) e globotriaosil-singosina (Lyso-Gb3) acumuladas.

Eficácia e segurança clínicas

Eficácia

A eficácia e a segurança da pegunigalsidase alfa foram avaliadas em 142 doentes (94 homens e 48 mulheres), dos quais 112 receberam 1 mg/kg de pegunigalsidase alfa a cada 2 semanas (C2S).

Substrato da doença

Análises de biopsias do rim de doentes sem experiência terapêutica tratados com pegunigalsidase alfa num estudo de fase 1/2 revelaram uma redução do substrato globotriaosilceramida (Gb3) nos capilares peritubulares renais, medida como uma pontuação de 68% na escala BLISS (*Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*) na população global (incluindo mulheres, homens com a forma clássica e a forma não clássica expostos a diferentes doses de teste; n = 13) após 6 meses de tratamento. Adicionalmente, 11 de 13 participantes com biopsias disponíveis tiveram uma redução substancial ($\geq 50\%$) na pontuação BLISS após 6 meses de tratamento. Os níveis plasmáticos de liso-Gb3 diminuíram 49% após 12 meses de tratamento (n = 16) e 83% após 60 meses de tratamento (n = 10). Num estudo de fase 3, em que os doentes mudavam de agalsidase beta para pegunigalsidase alfa, os níveis plasmáticos de liso-Gb3 permaneceram estáveis após 24 meses de tratamento (valor médio de +3,3 nM, n = 48).

Função renal

A função renal foi avaliada através da taxa de filtração glomerular estimada (equação TFGe- CKD-EPI) e o declive da sua medição anualizada foi o parâmetro de avaliação primário para a eficácia em dois estudos de fase 3 em doentes com doença de Fabry tratados anteriormente com TSE: BALANCE (estudo principal), um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de comparação direta com agalsidase beta, após mudança de agalsidase beta no mês 12 (análise primária) e no mês 24, e um estudo aberto, de braço único, após mudança de agalsidase beta, ambos seguido por um estudo de extensão de longa duração.

Não é possível chegar a uma conclusão final sobre a não inferioridade em relação à agalsidase beta, tal como medido pela TFG_e anualizada do estudo principal, dado que os dados para a comparação do parâmetro de avaliação primário no mês 12 não foi, por si só, suficientemente informativa devido ao desenho e dimensão do ensaio. Mesmo assim, a mediana dos declives da TFG_e entre o início do estudo e o mês 24 da pegunigalsidase e do comparador, a agalsidase beta, aparentavam estar próximos. No mês 12, os declives médios para a TFG_e eram de -2,507 ml/min/1,73 m²/ano para o braço da pegunigalsidase alfa e de -1,748 ml/min/1,73 m²/ano para o braço da agalsidase beta (diferença -0,759 [-3,026; 1,507]). No mês 24, as medianas dos declives para a TFG_e eram de -2,514 (-3,788; -1,240) ml/min/1,73 m²/ano para o braço da pegunigalsidase alfa e de -2,155 (-3,805; -0,505) para o braço da agalsidase beta (diferença -0,359 [-2,444; 1,726]).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Elfabrio em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença de Fabry (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os perfis farmacocinéticos (FC) no plasma da pegunigalsidase alfa foram caracterizados durante o curso do desenvolvimento clínico para 0,2 mg/kg, 1 mg/kg e 2 mg/kg administrados a cada duas semanas em adultos com doença de Fabry. Os resultados farmacocinéticos de todos os três níveis posológicos demonstraram que a enzima esteve disponível durante os intervalos de 2 semanas com uma semivida ($t_{1/2}$) plasmática que variou entre 53 e 134 horas entre os grupos posológicos e o dia da consulta. O valor médio da AUC_{0-∞} aumentou com o aumento da dose no dia 1 e durante todo o estudo. Os valores médios da AUC_{0-2 sem} normalizada para a dose foram semelhantes em todos os níveis posológicos, indicando uma proporcionalidade linear com a dose. Nos doentes que receberam 1 mg/kg e 2 mg/kg de Elfabrio, verificaram-se aumentos na $t_{1/2}$ média e na AUC_{0-∞} com o aumento da duração do tratamento e os correspondentes decréscimo na Cl e no V_z , sugerindo uma depuração saturada.

A pegunigalsidase alfa é uma proteína e é de esperar que seja degradada metabolicamente por hidrólise peptídica. Consequentemente, não é de esperar que o compromisso da função hepática afete a farmacocinética de Elfabrio de uma forma clinicamente significativa. O peso molecular da pegunigalsidase alfa é de ~116 KDa, o que é o dobro do valor de *cut-off* da filtração glomerular, desta forma excluindo a filtração e/ou a degradação proteolítica nos rins.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem estudos em animais para avaliar o potencial carcinogénico ou mutagénico de Elfabrio.

No estudo de toxicidade crónica com 6 meses de duração em ratinhos, o aumento da incidência e/ou da intensidade média de nefropatia multifocal e de infiltração linfocítica intersticial nos rins e de vacuolização dos hepatócitos e de necrose hepática, restringiu-se aos machos e fêmeas que receberam a dose elevada de 40 mg/kg/injeção (3,2 vezes acima da exposição humana em termos da AUC, após uma dose de 1 mg/kg); em macacos, notou-se uma incidência aumentada de hipertrofia das células de Kupffer no fígado (7,6 vezes acima da AUC alcançadas nos humanos após uma dose de 1 mg/kg); todos os achados se resolveram durante o período de recuperação.

Estudos em animais demonstraram uma exposição sistémica baixa nos fetos (entre 0,005% e 0,025% da exposição sistémica das progenitoras) e nas crias amamentadas (máximo de 0,014% comparado com a exposição sistémica da progenitora) após tratamento repetido das progenitoras com pegunigalsidase alfa. Os estudos de fertilidade e toxicidade do desenvolvimento embrionário não revelaram evidências de diminuição da fertilidade, embriotoxicidade ou teratogenicidade. Contudo, não foram realizados estudos de toxicidade do desenvolvimento pré-natal e pós-natal com pegunigalsidase alfa e os riscos para os fetos e crias durante a fase final da gravidez e o aleitamento são desconhecidos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio tribásico di-hidratado
Ácido cítrico
Cloreto de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Solução diluída para perfusão

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 72 horas tanto a uma temperatura entre 2°C e 8°C como a uma temperatura inferior a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem exceder 24 horas no frigorífico (2°C-8°C) ou 8 horas se for conservado a uma temperatura inferior a 25°C, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis (vidro transparente 15R) de 10 ml fechado com uma rolha revestida a borracha e selado com uma cápsula de fecho destacável de alumínio.

Frasco para injetáveis (vidro transparente 6R) de 2,5 ml fechado com uma rolha revestida a borracha e selado com uma cápsula de fecho destacável de alumínio.

Apresentações de 1, 5 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Elfabrio destina-se exclusivamente a perfusão intravenosa. Deve ser utilizada uma técnica asséptica. Os frascos para injetáveis destinam-se a uma única utilização.

Em caso de suspeita de contaminação, o frasco para injetáveis não pode ser utilizado. Tem de se evitar sacudir ou agitar este medicamento.

Não é necessário utilizar agulhas com filtro durante a preparação da perfusão.

O número de frascos para injetáveis que é necessário diluir deve ser determinado com base no peso de cada doente e o número necessário de frascos para injetáveis deve ser retirado do frigorífico de modo a que possam atingir a temperatura ambiente (em aproximadamente 30 minutos).

Diluição

- 1) Determine o número total de frascos para injetáveis necessário para a perfusão.

O número necessário de frascos para injetáveis baseia-se na dose total necessária para cada doente e implica o cálculo da dosagem com base no peso.

Segue-se um exemplo de cálculo da dose total para um doente com 80 kg a quem foi prescrito 1 mg/kg:

- Peso do doente (em kg) \div 2 = Volume da dose (em ml)
- Exemplo: Doente com 80 kg \div 2 = 40 ml (volume que é necessário retirar).
- Neste exemplo, são necessários 4 frascos para injetáveis do frasco para injetáveis de 10 ml (ou 16 frascos para injetáveis do frasco para injetáveis de 2,5 ml).

- 2) Deixe o número necessário de frascos para injetáveis atingir a temperatura ambiente antes da diluição (aproximadamente 30 minutos).

Inspecione visualmente os frascos para injetáveis. Não utilizar se a cápsula de fecho estiver em falta ou partida. Não utilizar se existirem partículas em suspensão ou se a solução estiver descolorada.

Evitar sacudir ou agitar os frascos para injetáveis.

- 3) Retire e elimine o mesmo volume, tal como calculado no Passo 1, de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) do saco de perfusão.
- 4) Retire o volume necessário de solução de Elfabrio dos frascos para injetáveis e dilua com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), para um volume total baseado no peso do doente especificado na Tabela 4 a seguir.

Tabela 4: Volume de perfusão total mínimo para os doentes por peso corporal

Peso do doente	Volume de perfusão total mínimo
< 70 kg	150 ml
70–100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injete a solução de Elfabrio diretamente no saco de perfusão.

NÃO injete no espaço cheio de ar dentro do saco de perfusão.

Inverta suavemente o saco de perfusão para misturar a solução, evitando sacudir ou agitar vigorosamente.

A solução diluída deve ser administrada utilizando um filtro em linha de 0,2 μ m de baixa ligação às proteínas.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 4 de maio de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da utilização de Elfabrio em cada Estado Membro no contexto domiciliar, o Titular da AIM tem de chegar a acordo sobre o conteúdo e o formato do programa educativo, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O Titular da AIM irá assegurar que, em cada Estado Membro onde Elfabrio é comercializado, todos os profissionais de saúde que poderão prescrever Elfabrio recebem o seguinte pacote educativo, que inclui:

- Uma brochura do profissional de saúde que fornece informação relevante aos profissionais de saúde para a formação do doente e/ou cuidador para a administração do medicamento no domicílio e que descreve os seguintes elementos críticos:
 - ✓ Lista de verificação com os critérios de elegibilidade para a perfusão no domicílio,
 - ✓ A necessidade de prescrever medicação para tratar RRP e que o doente/cuidador devem ser capazes de a utilizar.
 - ✓ A necessidade de pré-medicação, se necessário (com anti-histamínicos e/ou corticosteroides) nos doentes em que foi necessário tratamento sintomático.
 - ✓ A formação da pessoa que vai perfundir a pegunigalsidase alfa sobre como identificar RRP.
 - ✓ A formação da pessoa que vai perfundir a pegunigalsidase alfa sobre a preparação e administração do medicamento e a utilização do livro de registo.
 - ✓ A necessidade do livro de registo e a sua função na comunicação com o médico assistente.
 - ✓ Descrever a importância da presença de um cuidador, caso seja necessário tratamento médico de emergência.
- Um guia para o doente/cuidador/profissional de saúde para a administração no domicílio que descreve os seguintes elementos críticos:
 - ✓ Instruções passo a passo para a técnica de preparação e administração, incluindo técnicas assépticas apropriadas.
 - ✓ A dosagem e o débito de perfusão que serão determinados pelo médico assistente.
 - ✓ Os sinais e sintomas das RRP e como tratar ou controlá-las.
 - ✓ A importância da presença de um cuidador para monitorizar o doente, caso seja necessário tratamento médico de emergência.
 - ✓ A medicação prescrita pelo médico assistente para as RRP ou a pré-medicação devem estar disponíveis no domicílio do doente e devem ser utilizadas em conformidade.
 - ✓ O livro de registo deve ser utilizado para registar a perfusão e quaisquer RRP e levado para todas as consultas com o médico assistente.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Elfabrio 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão
pegunigalsidase alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 20 mg de pegunigalsidase alfa em 10 ml (2 mg/ml)
Um frasco para injetáveis contém 5 mg de pegunigalsidase alfa em 2,5 ml (2 mg/ml)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Citrato de sódio tribásico di-hidratado
Ácido cítrico
Cloreto de sódio
Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

concentrado para solução para perfusão

20 mg/10 ml
5 mg/2,5 ml
1 frasco para injetáveis
5 frascos para injetáveis
10 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização intravenosa após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Elfabrio 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão
pegunigalsidase alfa
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Elfabrio 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão pegunigalsidase alfa

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Elfabrio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Elfabrio
3. Como Elfabrio é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Elfabrio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Elfabrio e para que é utilizado

Elfabrio contém a substância ativa pegunigalsidase alfa e é utilizado como terapêutica de substituição enzimática em doentes adultos com doença de Fabry confirmada. A doença de Fabry é uma doença genética rara que pode afetar muitas partes do organismo. Nos doentes com doença de Fabry, uma determinada substância gorda não é removida das células do organismo e acumula-se nas paredes dos vasos sanguíneos, o que pode causar falência de órgãos. Esta gordura acumula-se nas células destes doentes por não terem quantidade suficiente de uma enzima chamada α -galactosidase-A, que é a enzima responsável pela degradação dessa substância. Elfabrio é utilizado a longo prazo para suplementar ou substituir esta enzima em adultos com doença de Fabry confirmada.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Elfabrio

Não utilize Elfabrio

- se é intensamente alérgico à pegunigalsidase alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes da utilização de Elfabrio.

Se for tratado com Elfabrio, poderá ter um efeito indesejável durante ou imediatamente a seguir à administração gota a gota numa veia (perfusão) utilizada para administrar o medicamento (ver secção 4). A isto chama-se **reação relacionada com a perfusão** e, por vezes, pode ser intensa.

- As reações relacionadas com a perfusão incluem tonturas, dores de cabeça, náuseas, tensão arterial baixa, cansaço e febre. Se sentir uma reação relacionada com a perfusão, **tem de informar o seu médico imediatamente.**

- Se tiver uma reação relacionada com a perfusão poderá receber medicamentos adicionais para a tratar ou ajudar a evitar reações futuras. Estes medicamentos podem incluir medicamentos utilizados para tratar alergias (anti-histamínicos), para tratar a febre (antipiréticos) e para controlar a inflamação (corticosteroides).
- Se a reação relacionada com a perfusão for intensa, o seu médico irá parar a perfusão imediatamente e começar a administrar-lhe tratamento médico apropriado ou abrandar a velocidade do tratamento.
- Se as reações relacionadas com a perfusão forem intensas e/ou existir uma perda do efeito deste medicamento, o seu médico irá fazer-lhe uma análise ao sangue para verificar se existem anticorpos que possam afetar o resultado do seu tratamento.
- Na maioria dos casos, poderá ainda assim continuar a receber Elfabrio, mesmo que tenha uma reação relacionada com a perfusão.

Em casos muito raros, o seu sistema imunitário poderá não ser capaz de reconhecer Elfabrio, resultando numa doença dos rins de natureza imunológica (glomerulonefrite membranoproliferativa). Durante os estudos clínicos, ocorreu um único caso e os únicos sintomas relatados foram um declínio temporário da função renal, com excesso de proteínas na urina. Estes sintomas resolveram-se com a suspensão do tratamento.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes. A segurança e eficácia de Elfabrio em crianças e adolescentes com idade entre 0 e 17 anos não foram estabelecidas.

Outros medicamentos e Elfabrio

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Não deve utilizar Elfabrio se estiver grávida, uma vez que não existe experiência com Elfabrio em mulheres grávidas. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de este medicamento lhe ser administrado.

Desconhece-se se Elfabrio é excretado no leite humano. Informe o seu médico se estiver a amamentar ou se planeia amamentar. O seu médico vai ajudá-la a decidir se deve parar de amamentar ou parar de tomar Elfabrio, tendo em conta o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de Elfabrio para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Elfabrio pode causar tonturas ou vertigens. Caso sinta tonturas ou vertigens no dia do tratamento com Elfabrio, não conduza ou utilize máquinas até se sentir melhor.

Elfabrio contém sódio

Este medicamento contém 46 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 10 ml. Isto é equivalente a 2% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Este medicamento contém 11,5 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 2,5 ml. Isto é equivalente a 1% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como Elfabrio é administrado

Este medicamento deve ser utilizado exclusivamente sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da doença de Fabry ou de outras doenças semelhantes e apenas deve ser administrado por um profissional de saúde.

A dose recomendada é de 1 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada duas semanas.

O seu médico poderá sugerir que pode ser tratado em casa, desde que cumpra determinados critérios. Queira contactar o seu médico se gostaria de ser tratado em casa.

Consulte a informação para profissionais de saúde no fim deste folheto informativo.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos indesejáveis ocorre durante a perfusão ou pouco tempo depois (“reação relacionada com a perfusão”, ver secção 2 “Advertências e precauções”).

Durante o tratamento com Elfabrio, poderá ter algumas das seguintes reações:

Efeitos indesejáveis graves

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- hipersensibilidade e reação alérgica grave (os sintomas incluem contração excessiva e prolongada dos músculos das vias respiratórias causando dificuldade em respirar [brôncoespasmo], inchaço da face, boca e garganta, pieira, tensão arterial baixa, urticária, dificuldade em engolir, erupção na pele, falta de ar, afrontamentos, desconforto no peito, comichão, espirros e congestão nasal)

Se estes efeitos indesejáveis ocorrerem, procure imediatamente assistência médica e pare a perfusão. Se necessário, o seu médico irá dar-lhe tratamento médico.

Outros efeitos indesejáveis incluem

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações relacionadas com a perfusão
- fraqueza
- enjoos (náuseas)
- erupção na pele
- dor abdominal
- tonturas
- dor
- dor no peito
- dor de cabeça
- dores nos músculos e articulações
- sensações tais como dormência, picadas e formigueiro (parestesia)
- comichão (prurido)
- diarreia
- vómitos
- arrepios
- vermelhidão da pele (eritema)
- sensação de andar à roda (vertigens), excitação, irritabilidade ou confusão
- alteração do ritmo normal do coração
- agitação

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- tremores
- tensão arterial alta (hipertensão)
- brôncoespasmo (contração dos músculos dos brônquios, causando obstrução das vias respiratórias) e dificuldade em respirar
- irritação da garganta

- temperatura corporal aumentada
- dificuldade em dormir (insónia)
- síndrome das pernas inquietas
- lesões nos nervos dos braços e das pernas, causando dor ou dormência, ardor ou picadas (neuropatia periférica)
- dor nos nervos (nevralgia)
- sensação de ardor
- afrontamentos
- doença na qual os ácidos do estômago sobem para o esófago (doença do refluxo gastroesofágico)
- inflamação do revestimento do estômago (dispepsia)
- indigestão
- gases (flatulência)
- diminuição da transpiração (hipoidrose)
- doença renal imunológica que causa excesso de proteínas na urina e mau funcionamento dos rins (glomerulonefrite membranoproliferativa)
- doença renal crónica
- excesso de proteínas na urina (proteinúria)
- lesões nos tecidos porque o medicamento que é normalmente perfundido numa veia vaza ou é perfundido acidentalmente nos tecidos circundantes (extravasão no local da perfusão)
- inchaço da parte inferior das pernas e das mãos (edema)
- inchaço dos braços e das pernas
- estado gripal
- congestão nasal e espirros
- dor no local da perfusão
- enzimas do fígado e ácido úrico no sangue aumentados, rácio proteínas/creatinina na urina aumentado, presença de glóbulos brancos na urina, determinados por análises de laboratório
- aumento de peso
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- batimento cardíaco lento (bradicardia)
- espessamento da parede interior de um ventrículo do coração

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Elfabrio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Após diluição, a solução diluída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, a solução diluída deve ser conservada durante, no máximo, 24 horas no frigorífico (2°C-8°C) ou durante, no máximo, 8 horas à temperatura ambiente (inferior a 25°C).

Não utilize este medicamento se verificar a presença de partículas ou de descoloração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Elfabrio

- A substância ativa é a pegunigalsidase alfa. Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de pegunigalsidase alfa em 10 ml ou 5 mg de pegunigalsidase alfa em 2,5 ml (2 mg/ml).
- Os outros componentes são citrato de sódio tribásico di-hidratado, ácido cítrico e cloreto de sódio (ver secção 2 “Elfabrio contém sódio”).

Qual o aspeto de Elfabrio e conteúdo da embalagem

Solução límpida e incolor num frasco para injetáveis de vidro transparente com uma rolha de borracha e selado com uma cápsula de fecho destacável de alumínio.

Apresentações: 1, 5 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Diluição (utilizando uma técnica assética)

- 1) Determine o número total de frascos para injetáveis necessário para a perfusão.

O número necessário de frascos para injetáveis baseia-se na dose total necessária para cada doente e implica o cálculo da dosagem com base no peso.

Segue-se um exemplo de cálculo da dose total para um doente com 80 kg a quem foi prescrito 1 mg/kg:

- Peso do doente (em kg) ÷ 2 = Volume da dose (em ml)
- Exemplo: Doente com 80 kg ÷ 2 = 40 ml (volume que é necessário retirar).
- Neste exemplo, são necessários 4 frascos para injetáveis do frasco para injetáveis de 10 ml (ou 16 frascos para injetáveis do frasco para injetáveis de 2,5 ml).

- 2) Deixe o número necessário de frascos para injetáveis atingir a temperatura ambiente antes da diluição (aproximadamente 30 minutos).

Inspecione visualmente os frascos para injetáveis. Não utilizar se a cápsula de fecho estiver em falta ou partida. Não utilizar se existirem partículas em suspensão ou se a solução estiver descolorada.

Evitar sacudir ou agitar os frascos para injetáveis.

- 3) Retire e elimine o mesmo volume, tal como calculado no Passo 1, de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) do saco de perfusão.
- 4) Retire o volume necessário de solução de Elfabrio dos frascos para injetáveis e dilua com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), para um volume total baseado no peso do doente especificado na tabela a seguir.

Volume de perfusão total mínimo para os doentes por peso corporal

Peso do doente	Volume de perfusão total mínimo
< 70 kg	150 ml
70–100 kg	250 ml
> 100 kg	500 ml

Injete a solução de Elfabrio diretamente no saco de perfusão.

NÃO injete no espaço cheio de ar dentro do saco de perfusão.

Inverta suavemente o saco de perfusão para misturar a solução, evitando sacudir ou agitar vigorosamente.

A solução diluída deve ser administrada utilizando um filtro em linha de 0,2 µm de baixa ligação às proteínas.