

PALYNZIQ®

pegvaliase

BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

2,5 mg, 10 mg e 20 mg

Palynziq®

pegvaliase

ATENÇÃO: RISCO DE ANAFILAXIA

- Reações de hipersensibilidade sistêmica aguda (anafilaxia) foram relatadas após a administração de **Palynziq** e podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento (vide “Advertências e Precauções”).
- Administre a dose inicial de **Palynziq** sob a supervisão de um profissional de saúde treinado para gerenciar reações de hipersensibilidade sistêmica aguda e observe atentamente os pacientes por pelo menos 60 minutos após a injeção. Antes da autoinjeção, confirme a competência do paciente com a autoadministração e a capacidade do paciente e do observador em reconhecer sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade sistêmica aguda e em administrar epinefrina autoinjetável, se necessário (vide “Posologia e Modo de Usar”).
- Um observador adulto deve estar presente durante e por pelo menos 60 minutos após cada administração de **Palynziq** por pelo menos os primeiros 6 meses após o tratamento quando o paciente estiver realizando a autoinjeção. O observador deve ser capaz de administrar epinefrina autoinjetável e solicitar suporte médico de emergência após o uso (vide “Advertências e Precauções” e “Posologia e Modo de Usar”). Reconsidere a necessidade de um observador após 6 meses de tratamento com **Palynziq**.
- Prescreva epinefrina autoinjetável para todos os pacientes tratados com **Palynziq**. Antes da primeira dose, instrua o paciente e/ou cuidador e observador sobre como reconhecer os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade sistêmica aguda, como administrar adequadamente epinefrina autoinjetável e procurar atendimento médico imediato após o uso. Instrua os pacientes a manter epinefrina autoinjetável sempre consigo durante o tratamento com **Palynziq** (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).
- Considere os riscos e benefícios da readministração de **Palynziq** após a resolução da primeira reação de hipersensibilidade sistêmica aguda leve a moderada. Após essa reação, a primeira dose ao reiniciar o tratamento deverá ser feita com pré-medicação, sob supervisão de um profissional de saúde com capacidade para controlar reações de hipersensibilidade sistêmica aguda. O médico prescritor deve continuar ou considerar retomar o uso da pré-medicação (vide “Posologia e Modo de Usar”).
- Para reações de hipersensibilidade sistêmica graves (por exemplo: anafilaxia, doença do soro grave, angioedema grave) ou recorrência de uma reação de hipersensibilidade sistêmica aguda leve a moderada, os pacientes devem procurar atendimento médico imediato e o uso de **Palynziq** deve ser descontinuado permanentemente (vide item “Contraindicações” e “Reações de hipersensibilidade” no item “Advertências e Precauções”).

APRESENTAÇÕES

Palynziq 2,5 mg: Embalagem com 1 seringa preenchida contendo 2,5 mg de pegvaliase em 0,5 mL de solução injetável (5 mg/mL).

Palynziq 10 mg: Embalagem com 1 seringa preenchida contendo 10 mg de pegvaliase em 0,5 mL de solução injetável (20 mg/mL).

Palynziq 20 mg: Embalagem com 1 ou 10 seringas preenchidas contendo 20 mg de pegvaliase em 1 mL de solução injetável (20 mg/mL).

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS

COMPOSIÇÃO

Palynziq 2,5 mg

Cada seringa preenchida contém 2,5 mg de pegvaliase em 0,5 mL de solução.

Palynziq 10 mg

Cada seringa preenchida contém 10 mg de pegvaliase em 0,5 mL de solução.

Palynziq 20 mg

Cada seringa preenchida contém 20 mg de pegvaliase em 1 mL de solução.

A concentração indica a quantidade da fração de fenilalanina amônia-liase recombinante de *Anabaena variabilis* (rAvPAL) de pegvaliase, sem considerar a peguilação.

Excipientes: trometamol, cloridrato de trometamol, cloreto de sódio, ácido trans-cinâmico, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Palynziq é indicado para o tratamento de pacientes com fenilcetonúria (PKU) a partir de 16 anos de idade com controle inadequado de fenilalanina no sangue [níveis de fenilalanina no sangue superiores a 600 micromol/L (10,0 mg/dL)] com tratamento existente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os efeitos de **Palynziq** no tratamento da fenilcetonúria (PKU) foram demonstrados em pacientes com fenilcetonúria no Estudo 301, um estudo aberto para introduzir o tratamento com **Palynziq**, e no Estudo 302, um estudo de acompanhamento para avaliação da eficácia.

Estudo 301: Início do tratamento (Indução e Titulação)

O Estudo 301 foi um estudo aberto randomizado (1:1), multicêntrico, de pacientes com PKU para avaliar a segurança e tolerabilidade de **Palynziq** autoadministrado em um esquema posológico de indução/titulação/manutenção. Os 261 pacientes incluídos no estudo tinham idade entre 16 e 55 anos (média: 29 anos) e apresentaram fenilalanina basal média no sangue de 1233 micromol/L (20,4 mg/dL). No início do tratamento, 253 (97%) pacientes apresentavam controle inadequado da fenilalanina no sangue [(níveis de fenilalanina no sangue acima de 600 micromol/L (10,0 mg/dL)] e 8 pacientes apresentavam níveis de fenilalanina no sangue abaixo de ou igual a 600 micromol/L (10,0 mg/dL)]. Pacientes tratados anteriormente com dicloridrato de sapropterina precisaram descontinuar o tratamento pelo menos 14 dias antes da primeira dose de **Palynziq**. No período basal, 149 (57%) pacientes estavam recebendo parte de sua ingestão total de proteínas a partir de fórmulas metabólicas e 41 dos 261 (16%) pacientes estavam em uma dieta com restrição de fenilalanina (definida como ingestão total de mais de 75% de proteínas a partir de fórmulas metabólicas). Pacientes que iniciaram o tratamento com **Palynziq** em um esquema de indução (2,5 mg uma vez por semana por 4 semanas) e foram titulados em etapas (aumentos de dose e frequência) para atingir sua dose alvo randomizada de 20 mg uma vez ao dia ou 40 mg uma vez ao dia. A duração da titulação variou entre os pacientes e se baseou na sua tolerabilidade (até 30 semanas). Para esse estudo, o período de manutenção foi definido como sendo de pelo menos 3 semanas de administração randomizada com 20 mg ou 40 mg uma vez ao dia.

Dos 261 pacientes incluídos no estudo, 195 (75%) atingiram sua dose de manutenção randomizada (103 pacientes no braço de 20 mg uma vez ao dia, 92 pacientes no braço de 40 mg uma vez ao dia). Os pacientes no braço randomizado de 20 mg uma vez ao dia atingiram sua dose de manutenção em um período mediano de 10 semanas (intervalo: 9 a 29 semanas) e os pacientes no braço randomizado de 40 mg uma vez ao dia atingiram sua dose de manutenção em um período mediano de 11 semanas (intervalo: 10 a 33 semanas). Dos 261 pacientes incluídos no Estudo 301, 152 continuaram para o período de elegibilidade do Estudo 302, e 51 pacientes continuaram diretamente do Estudo 301 para o período de extensão de longo prazo do Estudo 302.

Estudo 302: Avaliação de eficácia

O Estudo 302 foi um estudo de seguimento (do Estudo 301) e incluiu: um período aberto de elegibilidade; um período de estudo de descontinuação randomizado (RDT) duplo-cego, controlado por placebo, e um período de extensão aberto de longo prazo.

Período de elegibilidade

Um total de 164 pacientes que receberam tratamento prévio com **Palynziq** (152 pacientes do Estudo 301 e 12 pacientes de outros estudos com **Palynziq**) continuaram o tratamento por até 13 semanas.

Dos 164 pacientes que ingressaram no período de elegibilidade do Estudo 302, 86 pacientes atenderam ao critério de elegibilidade (atingiram pelo menos 20% de redução da fenilalanina média no sangue em relação ao valor basal pré-tratamento em sua dose randomizada dentro de 13 semanas) e continuaram para o RDT, 12 pacientes descontinuaram o tratamento, e 57 pacientes não ingressaram no RDT e continuaram o tratamento com **Palynziq** no período de extensão de longo prazo do Estudo 302, onde foi permitido aumentar a dose.

Período de estudo de descontinuação (RDT) randomizado

No RDT duplo-cego e controlado por placebo, os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para continuar sua dose randomizada (20 mg/dia ou 40 mg/dia) ou receber o placebo correspondente por 8 semanas.

O desfecho primário foi alteração do valor basal do RDT até a Semana 8 nos níveis de fenilalanina no sangue. Pacientes tratados com **Palynziq** conseguiram manter suas reduções de fenilalanina no sangue em comparação aos pacientes recebendo placebo, cujos níveis de fenilalanina no sangue voltaram aos níveis basais pré-tratamento depois de 8 semanas ($p < 0,0001$, vide Tabela 1).

Tabela 1: Alteração média de LS a partir do valor basal do RDT na concentração de fenilalanina no sangue (mg/dL) na Semana 8 do RDT em pacientes com PKU (Estudo 302)

Braço do estudo randomizado	Concentração de fenilalanina no sangue (mg/dL) Média (DP)*			Alteração média de LS no Estudo 302 a partir valor basal do RDT à Semana 8 (IC 95%)	Diferença de tratamento na alteração média de LS (IC 95%) Valor p ²
	Pré-tratamento valor basal ¹	Estudo 302 Valor basal RDT	Estudo 302 Semana 8 RDT		
Palynziq 20 mg uma vez ao dia ³	81 (19,9) n = 29	9,9 (9,6) n = 29	9,1 (9,6) n = 26	-0,4 (-2,6, 1,8)	-16,1 (-19,9, -12,2) p < 0,0001
Placebo 20 mg uma vez ao dia ⁴	94 (27,2) n = 14	9,3 (8,3) n = 14	24,9 (6,2) n = 13	15,7 (12,6, 18,8)	
Palynziq 40 mg uma vez ao dia ³	76,2 (23,2) n = 29	6,8 (7,3) n = 29	9,4 (9,4) n = 23	1,3 (-1,0, 3,5)	9,7 (-13,7, -5,7) p < 0,0001
Placebo 40 mg uma vez ao dia ⁴	73,1 (16,5) n = 14	8,4 (6,0) n = 14	19,2 (5,7) n = 10	11,0 (7,7, 14,3)	

*DP: Desvio padrão

¹ Nível de fenilalanina no sangue antes de iniciar o tratamento com **Palynziq**.

² Com base no método de medidas repetidas de modelo misto (MMRM), com braço de tratamento, visita e braço de tratamento-por- interação em visita (o perfil temporal das alterações de fenilalanina no sangue é avaliado separadamente para cada braço de tratamento) como fatores de ajuste para a concentração basal de fenilalanina no sangue.

³ Nove pacientes foram excluídos da análise da Semana 8 dos braços de tratamento com **Palynziq** (20 mg/dia ou 40 mg/dia): 4 pacientes não concluíram o RDT devido a eventos adversos (1 paciente descontinuou o tratamento e 3 pacientes fizeram a transição para o período de extensão de longo prazo) e os 5 pacientes restantes que não concluíram a avaliação de fenilalanina dentro do prazo para a Semana 8 (Dias 43 a 56).

⁴ Cinco pacientes foram excluídos da análise da Semana 8 dos braços de placebo (20 mg/dia ou 40 mg/dia): 1 paciente não concluiu o RDT devido a evento adverso e fez a transição para o período de extensão de longo prazo e os 4 pacientes restantes que não concluíram a avaliação de fenilalanina dentro do prazo para a Semana 8 (Dias 43 a 56).

Os sintomas de desatenção e mudanças de humor também foram avaliados durante esse período. Não foram observadas diferenças em desatenção e mudanças de humor entre os pacientes randomizados para placebo versus aqueles randomizados para **Palynziq** na Semana 8.

Período de extensão de longo prazo

Os pacientes continuaram o tratamento com **Palynziq** no período de extensão aberto de longo prazo e a dose foi ajustada (5, 10, 20, 40 e 60 mg/dia) pelo médico para alcançar maiores reduções de fenilalanina no sangue e mantiveram níveis de fenilalanina alcançados anteriormente.

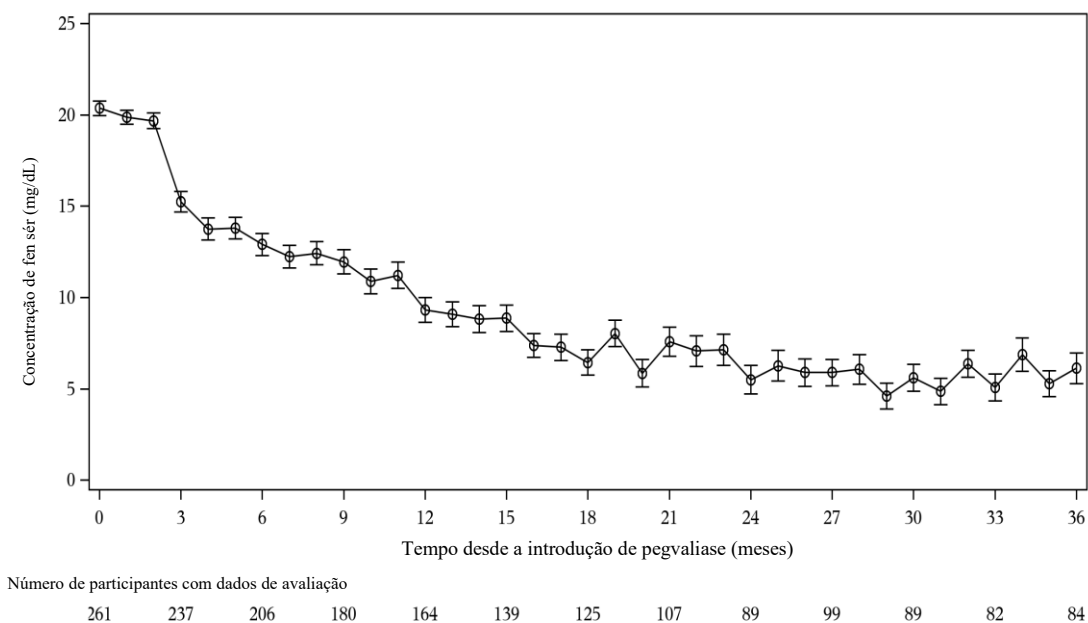
Experiência geral de tratamento do Estudo 301 e do Estudo 302

Na conclusão do estudo, 188 dos 261 pacientes receberam tratamento por pelo menos 1 ano, 4 pacientes concluíram o tratamento e 69 descontinuaram o tratamento no primeiro ano. Desses 188 pacientes, 165 receberam tratamento por pelo menos 2 anos, 22 descontinuaram no segundo ano e 9 descontinuaram depois de 2 anos de tratamento. Dos 100 pacientes que descontinuaram o tratamento, 40 descontinuaram devido a um evento adverso, 29 pacientes descontinuaram por decisão pessoal, 10 pacientes descontinuaram por decisão médica e 21 pacientes descontinuaram por outros motivos (ex., perda de acompanhamento, gravidez ou desvio do protocolo). Os resultados de eficácia no decorrer do tempo para essa população de pacientes são apresentados na Figura 1.

Níveis de fenilalanina no decorrer do tempo

Os níveis médios de fenilalanina no sangue reduziram de 1233 micromol/L (20,4 mg/dL) basais para 565 micromol/L (9,3 mg/dL) no Mês 12 (n=164) e 333 micromol/L (5,5 mg/dL) no Mês 24 (n=89), e essas reduções nos níveis médios de fenilalanina no sangue foram sustentadas até o Mês 36 [371 micromol/L (6,1 mg/dL); n=84] (vide Figura 1). A alteração mediana do valor basal foi de -634 micromol/L (-10,5 mg/dL) no Mês 12, -968 micromol/L (-16,0 mg/dL) no Mês 24 e -895 micromol/L (-14,8 mg/dL) no Mês 36.

Figura 1: Concentrações médias (SE) de fenilalanina no sangue no decorrer do tempo



A proporção de pacientes que atingiram os valores limites específicos de fenilalanina no sangue [≤ 600 micromol/L ($\leq 10,0$ mg/dL), ≤ 360 micromol/L ($\leq 6,0$ mg/dL), ≤ 120 micromol/L ($\leq 2,0$ mg/dL)] no decorrer do tempo é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2: Pacientes que atingiram os valores limites de fenilalanina no sangue (N = 261)

	Fenilalanina no sangue ≤ 600 micromol/L ($\leq 10,0$ mg/dL) n (%)	Fenilalanina no sangue ≤ 360 micromol/L ($\leq 6,0$ mg/dL) n (%)	Fenilalanina no sangue ≤ 120 micromol/L ($\leq 2,0$ mg/dL) n (%)
6 meses (n=206)	77 (37,4)	50 (24,3)	38 (18,4)
12 meses (n=164)	90 (54,9)	74 (45,1)	60 (36,6)
18 meses (n=125)	89 (71,2)	74 (59,2)	60 (48,0)
24 meses (n=89)	69 (77,5)	60 (67,4)	43 (48,3)
36 meses (n=84)	60 (71,4)	54 (64,3)	40 (47,6)

Desatenção de TDAH e confusão de PKU-POMS no decorrer do tempo

Os sintomas de desatenção foram avaliados usando a subescala de desatenção da Escala de Avaliação do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade classificado pelo investigador (investigator-rated Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale, ADHD-RS IV). A subescala ADHD-RS IV de desatenção varia de 0 a 27, sendo que escores mais altos indicam maior grau de comprometimento e um escore inferior a 9 indica que o paciente é assintomático (ou seja, tem um escore no intervalo normativo). Na subescala de desatenção de TDAH (ADHD-RS IA), a redução do escore médio basal (o que sugere melhora) foi de -4,7 no Mês 12 (n=178), -5,3 no Mês 18 (n=175), -5,9 no Mês 24 (n=166) e -6,6 no Mês 36 (n=147). Pacientes com escores basais de desatenção de TDAH > 9 (sugerindo sintomas de desatenção basais) apresentaram melhora dos sintomas de desatenção ao longo do estudo: a redução do escore médio basal de desatenção de TDAH (o que sugere melhora) foi de -7,8 no Mês 12 (n=80), -8,9 no Mês 18 (n=78), -9,6 no Mês 24 (n=76) e -10,7 no Mês 36 (n=66). Os resultados para ADHD-RS IA são apresentados na Tabela 3; para o Mês 18 em diante, os resultados foram clinicamente significativos (definidos como redução mínima de 5,2).

Os sintomas de alteração de humor (domínios de confusão, fadiga, depressão, tensão-ansiedade, vigor e raiva) foram avaliados usando a ferramenta de Perfil de Estados de Humor (Profile of Mood States, POMS) que foi modificada para ser específica para PKU (PKU-POMS). A subescala de confusão de PKU-POMS (variando de 0 a 12 pontos, com escores mais altos indicando maior grau de comprometimento) foi considerada mais sensível às alterações dos níveis de fenilalanina no sangue. A alteração média da subescala de confusão de PKU-POMS basal (sugerindo melhora) foi de -1,6 no Mês 12 (n=130), -2 no Mês 18 (n=123), -2,2 no Mês 24 (n=116) e -2,2 no Mês 36 (n=103).

Os resultados de ADHD-RS IA e da subescala de confusão PKU-POMS ao longo do tempo estão apresentados na Tabela 3.

Alterações na ingestão de proteína a partir de alimentos in natura ao longo do tempo

A ingestão mediana de proteínas a partir de alimentos in natura aumentou no Mês 12 (aumento de 4 g em relação ao valor basal), no Mês 24 (aumento de 14 g em relação ao valor basal) e no Mês 36 (aumento de 20 g em relação ao valor basal).

Tabela 3: Resultados de eficácia no Mês 12, Mês 18, Mês 24 e Mês 36 em pacientes tratados com Palynziq

	Valor basal	Mês 12	Mês 18	Mês 24	Mês 36
Fenilalanina no sangue¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Média (DP) de fenilalanina no sangue (micromol/L)	1233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
(mg/dL)	20,4 (6,4)	9,3 (8,8)	6,4 (7,7)	5,5 (7,3)	6,1 (7,6)
Alteração a partir do valor basal					
Média (DP) (micromol/L)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Mediana	-	-634	-920	-968	-895
Média (DP) (mg/dL)	-	-10,9 (9,7)	-14,6 (9,3)	-14,6 (9,3)	-15,0 (9,3)
Mediana	-	-10,5	-15,2	-16,0	-14,8
Subescala de desatenção de TDAH³ (classificada pelo investigador)					
N	253	178	175	166	147
Escore de desatenção médio (DP)	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Alteração no escore basal de desatenção (n) ⁴	-	n = 172	n = 168	n = 159	n = 142
Média (DP)	-	-4,7 (5,6)	-5,3* (5,9)	-5,9* (6,1)	-6,6* (6,1)
Mediana	-	-4	-5	-5	-5
Subescala de desatenção de TDAH³ (classificada pelo investigador) com escore basal > 9					
N	116	80	78	76	66
Escore de desatenção médio (DP)	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Alteração no escore basal de desatenção (n) ⁴	-	n = 80	n = 78	n = 76	n = 66
Média (DP)	-	-7,8* (5,5)	-8,9* (5,8)	-9,6* (5,9)	-10,7* (6,0)
Mediana	-	-7	-9	-10	-12
Subescala de confusão PKU-POMS³ (autoclassificada)					
N	170	181	178	168	152
Escore de confusão médio (DP)	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Alteração no escore basal de confusão (n) ⁴	-	n = 130	n = 123	n = 116	n = 103
Média (DP)	-	-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Mediana	-	-1	-2	-2	-2
Ingestão de proteína a partir de alimentos in natura (g)					
N	250	160	111	83	80
Média (DP)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Alteração na ingestão basal de proteína (n) ⁴	-	n = 154	n = 106	n = 80	n = 78
Média (DP)	-	9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Mediana	-	4	9	14	20

¹ Os valores de fenilalanina pós-basais foram mapeados até a visita mensal mais próxima (ou seja, em uma janela de 1 mês).

² Reflete o número de pacientes que atingiram o ponto no tempo (Mês 12/Mês 18/Mês 24/Mês 36) de tratamento no momento da conclusão do estudo e tiveram uma avaliação agendada de fenilalanina naquele ponto no tempo.

³ Os valores pós-basais de desatenção de TDAH/confusão de PKU-POMS foram mapeados até a visita mais próxima do Mês 3 (ou seja, em uma janela de 3 meses).

⁴ Alterações a partir do valor basal com base nos pacientes com medições disponíveis nos dois pontos no tempo. Nem todos os pacientes tiveram um escore basal de desatenção de TDAH e confusão de POMS no início do estudo.

*Alteração média do valor basal acima de 5,2 (CID estimado conforme definido em Spencer et al. 2010).

Impacto da redução da fenilalanina no sangue sobre a desatenção de TDAH e confusão PKU-POMS

Uma análise das subescalas de desatenção de TDAH e confusão PKU-POMS por alteração da fenilalanina no sangue a partir de quartis basais mostrou que os pacientes com as maiores reduções de fenilalanina apresentaram as melhoras mais profundas nas subescalas de desatenção de TDAH e confusão PKU-POMS.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis para pacientes menores de 16 anos de idade.

Dos 261 pacientes no Estudo 301, 11 deles tinham idade entre 16 e 18 anos no momento de inclusão no estudo. Todos os 11 pacientes apresentavam controle inadequado da fenilalanina no sangue [níveis de fenilalanina no sangue acima de 600 micromol/L (10,0 mg/dL)] no momento basal. Esses pacientes receberam o mesmo esquema de indução/titulação/manutenção de pacientes a partir de 18 anos de idade neste estudo. A alteração média (DP) a partir do valor basal foi de 20 (323) micromol/L (0,3 (5,3) mg/dL) no Mês 12 (n=9), -460 (685) micromol/L (-7,6 (11,3) mg/dL) no Mês 24 (n=5) e -783 (406) micromol/L (-12,9 (6,7) mg/dL) no Mês 36 (n=5).

Dos 11 pacientes inicialmente incluídos no Estudo 301,

- 1 paciente atingiu níveis de fenilalanina ≤ 600 micromol/L ($\leq 10,0$ mg/dL) em 24 meses, e 3 atingiram esse limiar em 36 meses;
- 1 paciente atingiu níveis de fenilalanina ≤ 360 micromol/L ($\leq 6,0$ mg/dL) em 24 meses e 2 atingiram esse limiar em 36 meses;
- 1 paciente atingiu níveis de fenilalanina ≤ 120 micromol/L ($\leq 2,0$ mg/dL) em 24 meses e 1 atingiu esse limiar em 36 meses.

Referências bibliográficas:

Thomas J, Levy H, Amato S, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab.* 2018;124(1):27-38.

Harding CO, Amato RS, Stuy M, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab.* 2018;124(1):20-26.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato digestivo e do metabolismo, Enzimas, Classificação ATC: A16AB19.

Pegvaliase é um conjugado de rAvPAL com NHS-PEG 20 kDa linear em um grau de substituição de 28 a 44 mols do polímero/mol de proteína. A massa molecular média é de aproximadamente 1.000 kDa, da qual a fração de proteína corresponde a aproximadamente 248 kDa.

Mecanismo de ação

Pegvaliase é uma enzima de fenilalanina amônia-liase recombinante peguilada que converte fenilalanina em amônia e ácido trans-cinâmico, que são eliminados principalmente pelo metabolismo hepático.

Propriedades farmacocinéticas

Pegvaliase é uma fenilalanina amônia-liase recombinante (rAvPAL) peguilada, derivada da cianobactéria *Anabaena variabilis* e expressa em *Escherichia coli*. O objetivo da peguilação de rAvPAL é reduzir o reconhecimento imunológico da proteína bacteriana rAvPAL e aumentar o tempo de meia-vida.

A farmacocinética de pegvaliase apresenta alta variabilidade inter-paciente e intra-paciente devido à heterogeneidade da resposta imune em pacientes adultos com PKU. A resposta imune afeta a depuração e o tempo para atingir o estado de equilíbrio. A resposta imune se estabiliza de 6 a 9 meses do tratamento total.

Absorção

Após uma injeção única por via subcutânea (0,01; 0,03 ou 0,1 mg/kg), pegvaliase é absorvido lentamente com $t_{\text{máx}}$ mediano de 3,5 a 4 dias (variação individual de 2,5 a 7 dias). A biodisponibilidade não é afetada por diferentes locais de injeção no corpo. A biodisponibilidade absoluta em seres humanos é desconhecida.

Distribuição

A média (DP) para volume aparente de distribuição (V_z/F) no estado de equilíbrio após administrações de 20 mg e 40 mg foi de 26,4 L (64,8 L) e 22,2 L (19,7 L), respectivamente.

Metabolismo

Após a captação celular, espera-se que o metabolismo da fenilalanina amônia-liase (PAL) ocorra por vias catabólicas e que seja degradada em peptídeos e aminoácidos pequenos; a molécula peguilada (PEG) é estável metabolicamente e espera-se que seja separada da proteína PAL e eliminada principalmente por filtração renal.

A depuração aparente média $\pm$ DP (intervalo) no estado de equilíbrio após doses de 20 mg e 40 mg foi de $0,39 \pm 0,87$ (0,018 a 3,66) L/h e $1,25 \pm 2,46$ L/h (0,034 a 8,88), respectivamente. A meia-vida média $\pm$ DP (intervalo) após doses de 20 mg e 40 mg foi de 47 ± 42 (14 a 132) horas e 60 ± 45 (14 a 127) horas, respectivamente.

Eliminação

Pegvaliase é depurado principalmente por mecanismos mediados pelo sistema imunológico após a administração repetida. Em estudos clínicos, anti-PAL, anti-PEG e anti-pegvaliase foram identificados principalmente como IgG e IgM. Títulos relativamente baixos de IgE também foram observados. Na fase de manutenção do tratamento, espera-se atingir o estado de equilíbrio 4 a 24 semanas após o início da dose de manutenção. A meia-vida média (DP) com 20 mg e 40 mg foi de 47,3 horas (41,6 horas) e 60,2 horas (44,6 horas), respectivamente. Os valores individuais de meia-vida variam de 14 a 132 horas. Espera-se que a molécula peguilada (PEG) seja eliminada principalmente por filtração renal.

Linearidade/não linearidade

Durante o escalonamento de dose de 20 mg/dia para 40 mg/dia e 40 mg/dia para 60 mg/dia, foi observada maior exposição de forma proporcional à dose.

Populações específicas – Farmacocinética da população

A análise de dados da concentração de pegvaliase nos estudos clínicos indicou que peso corporal, sexo e idade não tiveram qualquer efeito notável sobre a farmacocinética de pegvaliase.

Efeito exposição

A análise farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) usando dados de Fase III demonstrou uma relação de resposta inversa entre exposição a pegvaliase e resposta da fenilalanina, que poderia ser influenciada pela ingestão dietética de fenilalanina. Em concentrações plasmáticas mais baixas ($C_{\min}$) de pegvaliase < 10.000 ng/mL, os pacientes com maior ingestão dietética de fenilalanina tenderam a apresentar níveis mais altos de fenilalanina no sangue em comparação com pacientes com a mesma

concentração $C_{\min}$ e uma ingestão dietética reduzida de fenilalanina, sugerindo saturação da enzima (ou seja, rAvPAL). Em concentrações $C_{\min}$ mais altas de pegvaliase ≥ 10.000 ng/mL, a maior parte dos níveis de fenilalanina no sangue (97%) foram ≤ 30 micromol/L (0,5 mg/dL), mesmo quando a ingestão dietética de fenilalanina é elevada (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Dados pré-clínicos de segurança

Carcinogênese/Mutagênese

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico ou estudos para avaliar o potencial mutagênico com pegvaliase. Com base no mecanismo de ação, não é esperado que pegvaliase seja tumorigênico.

Toxicologia e/ou farmacologia animal

Reduções dependentes da dose no ganho de peso corporal atribuídas a níveis plasmáticos reduzidos de fenilalanina para níveis abaixo do normal em animais normais (macacos, ratos e coelhos) foram observadas em estudos de toxicologia de dose única e repetida, além de estudos de toxicidade de reprodução e desenvolvimento com pegvaliase. A redução de fenilalanina plasmática e o ganho reduzido de peso corporal foram reversíveis após a interrupção do tratamento.

Em macacos cinomolgos, a incidência e gravidade da inflamação arterial foi dose-dependente e foi observada em diversos órgãos e tecidos em exposições clinicamente relevantes nos estudos de toxicologia de dose repetida de 4 e 39 semanas. A arterite foi atribuída à resposta mediada pelo sistema imunológico associada à administração crônica de proteína estranha aos animais. A inflamação vascular observada nesses estudos foi reversível com a interrupção do tratamento.

Em ratos sem PKU tratados com pegvaliase, a vacuolização dose-dependente em múltiplos órgãos e tecidos foi observada nos estudos de toxicidade de dose repetida em 4 e 26 semanas.

Ocorreu vacuolização nas células do túbulo renal e em células histiocíticas do fígado, baço, testículos, córtex adrenal, linfonodo mesentérico e linfonodo mandibular. Os vacúolos em todos os tecidos, exceto os rins, resolveram-se ou foram reduzidos até o final do período de recuperação, sugerindo reversibilidade parcial. A vacuolização observada nesses estudos não foi associada a qualquer toxicidade relacionada a um órgão conforme determinado por análise bioquímica/urinálise e histopatológica. A importância clínica desses achados e suas consequências funcionais são desconhecidas.

Toxicologia reprodutiva

Um estudo de reprodução em coelhas grávidas tratadas com pegvaliase demonstrou alta incidência de malformações fetais por todo o sistema esquelético e em rins, pulmões e olhos. A toxicidade embrio-fetal (reabsorções elevadas e peso fetal reduzido) também foi observada. Esses efeitos ocorreram com a dose diária 5 vezes acima da dose máxima recomendada, e foram associadas a fortes sinais de toxicidade materna, incluindo reduções acentuadas do ganho de peso e consumo de alimentos e, em alguns casos, morte.

Um estudo de reprodução em ratas grávidas tratadas com pegvaliase demonstrou um aumento de variações esqueléticas, sem malformações observadas. Os efeitos em ratos ocorreram em 4,2 vezes a dose diária máxima recomendada. Em um estudo de desenvolvimento pré-/pós-natal em ratos, o tratamento com pegvaliase resultou em sobrevivência reduzida da prole durante a lactação, diminuição do peso e tamanho da ninhada e atraso do amadurecimento sexual da prole quando administrado diariamente em uma dose 19,4 vezes a dose máxima recomendada. Os efeitos no desenvolvimento embrio-fetal e pós-natal de ratos foram associados a toxicidade materna.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Reação de hipersensibilidade sistêmica grave (ex., doença do soro grave, angioedema grave) a pegvaliase ou a quaisquer excipientes da composição.

Reação de hipersensibilidade sistêmica grave ou recorrência de reação de hipersensibilidade sistêmica aguda leve a moderada (Tipo III) a pegvaliase ou a quaisquer excipientes da composição.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade abrangem um grupo de termos que incluem reações de hipersensibilidade sistêmica aguda (anafilaxia), outras reações de hipersensibilidade sistêmica, como angioedema e doença do soro, que podem ter uma apresentação aguda ou crônica, e reações de hipersensibilidade local, como reações no local da injeção ou outras reações cutâneas. Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia foram relatadas em pacientes tratados com **Palynziq** e podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. **Palynziq** também pode aumentar a hipersensibilidade a outros medicamentos injetáveis peguilados (vide item “Efeito de **Palynziq** sobre

outros produtos injetáveis peguados”). O risco de uma reação de hipersensibilidade é 2,6 vezes mais alto na fase de indução/titulação do que na fase de manutenção.

O tratamento de reações de hipersensibilidade deve se basear na gravidade da reação; em estudos clínicos, isso inclui ajuste de dose, interrupção ou descontinuação do tratamento, outros anti-histamínicos, antipiréticos, corticosteroides, epinefrina e/ou oxigênio.

Reações de hipersensibilidade sistêmica aguda Tipo III (Anafilaxia)

O mecanismo subjacente das reações de hipersensibilidade sistêmica aguda, daqui em diante denominadas como anafilaxia, observadas em estudos clínicos foi hipersensibilidade de Tipo III não mediada por IgE (mediada por imunocomplexo).

Manifestações de anafilaxia incluem uma combinação dos seguintes sinais e sintomas agudos: síncope, hipotensão, hipóxia, dispneia, respiração ofegante, desconforto torácico/sensação de aperto no peito, taquicardia, angioedema (inchaço da face, lábios, olhos e língua), vermelhidão da face, erupção cutânea, urticária, prurido e sintomas gastrointestinais (vômito, náusea e diarreia). Eventos de anafilaxia foram considerados graves com base na presença de cianose ou saturação de oxigênio (SpO₂) igual ou inferior a 92%, hipotensão (pressão arterial sistólica abaixo de 90 mm Hg em adultos) ou síncope. Quatro de 16 (1%, 4/285) pacientes apresentaram um total de 5 episódios de anafilaxia, que foram considerados graves. O risco de ocorrência de reações de anafilaxia é 6 vezes maior na fase de indução/titulação do que na fase de manutenção.

A anafilaxia ocorreu geralmente na primeira hora após a injeção (88%; 22/25 episódios); porém, ocorreram reações até 24 horas após a injeção. Dez dos 16 pacientes que apresentaram anafilaxia tiveram o medicamento reintroduzido e 4 pacientes tiveram ao menos uma recorrência. Sete dos 16 pacientes descontinuaram o tratamento. Todos os episódios se resolveram sem sequelas.

A anafilaxia exige tratamento com epinefrina e atendimento médico imediato. Um dispositivo para injeção de epinefrina (autoinjetável ou seringa/caneta preenchida) deve ser prescrito aos pacientes que receberem este medicamento. Os pacientes devem ser orientados a sempre manter consigo um dispositivo para injeção de epinefrina durante o tratamento com **Palynziq**. Os pacientes e o observador devem ser orientados para reconhecerem os sinais e sintomas de uma reação de anafilaxia, sobre o uso adequado de emergência do dispositivo para injeção de epinefrina e da necessidade de buscar atendimento médico imediato. Os riscos associados ao uso de epinefrina devem ser reconsiderados ao prescrever **Palynziq**. Consulte as informações completas na bula de epinefrina. Descontinue o

tratamento com **Palynziq** em pacientes com reação de anafilaxia grave ou de recorrência leve a moderada.

Devido ao potencial de reações de anafilaxia, a pré-medicação antes de cada injeção é necessária durante a indução e titulação. Os pacientes devem ser orientados a se pré-medicares com um antagonista do receptor de H1 e um antagonista do receptor de H2, com ou sem antipirético. Durante a manutenção, a pré-medicação pode ser considerada para as injeções subsequentes, com base na tolerabilidade do paciente a **Palynziq**. Por pelo menos os primeiros 6 meses de tratamento, quando o paciente for responsável pela injeção, um observador deve estar presente durante e por pelo menos 60 minutos depois de cada administração.

Outras reações de hipersensibilidade sistêmica

Para outras reações de hipersensibilidade sistêmica grave (ex., anafilaxia, angioedema grave, doença do soro grave), os pacientes devem buscar atendimento médico imediato e **Palynziq** deve ser descontinuado permanentemente.

Infecções no local da injeção

Infecções graves no local da injeção, incluindo abscesso, celulite, necrose e úlcera, foram relatadas com o uso de **Palynziq** em estudos clínicos e no cenário pós-comercialização. Alguns casos exigiram hospitalização, remoção cirúrgica do tecido afetado, antibióticos intravenosos e a descontinuação do uso de **Palynziq**. Forneça treinamento adequado aos pacientes e/ou cuidadores sobre a técnica de injeção asséptica. Oriente os pacientes a alternar os locais de injeção a cada dose e a verificar o local quanto a sinais de vermelhidão, inchaço ou sensibilidade. Instrua os pacientes a entrarem em contato com seu profissional de saúde caso sinais ou sintomas de infecção se desenvolvam, persistam ou pioressem. Aconselhe os pacientes a não administrar **Palynziq** na área afetada até que a infecção tenha sido resolvida.

Uso em populações específicas

Gravidez

Há dados limitados referente ao uso de **Palynziq** em mulheres grávidas. No entanto, com base nos estudos em animais sem fenilcetonúria, o risco de **Palynziq** causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas não pode ser descartado.

Estudos em animais

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva materna que foi associada a concentrações reduzidas de fenilalanina no sangue abaixo dos níveis normais.

Achados adicionais em coelhos incluíram aumento de abortos, malformações fetais e letalidade embrio-fetal. Esses achados ocorreram na presença de toxicidade materna (diminuição do peso corporal, diminuição do peso dos ovários e diminuição do consumo de alimentos) e foram associados à diminuição acentuada da fenilalanina no sangue materno abaixo dos níveis normais em animais com PKU. A contribuição da depleção materna de fenilalanina para a incidência de efeitos no desenvolvimento embrio-fetal não foi avaliada.

Gravidez e fenilcetonúria

Dados disponíveis do Estudo Colaborativo de Fenilcetonúria Materna (Maternal Phenylketonuria Collaborative Study) sobre nascimentos em mulheres grávidas com PKU demonstraram que níveis não controlados da fenilalanina no sangue (hiperfenilalaninemia) antes e durante a gravidez estão associados a um risco elevado de aborto, problemas congênitos (incluindo microcefalia e malformações cardíacas graves), atraso do crescimento fetal intrauterino e comprometimento intelectual futuro com QI baixo. Em caso de hipofenilalaninemia durante a gravidez, há risco de atraso do crescimento fetal intrauterino. O risco adicional ao feto devido à hipofenilalaninemia não foi definido.

Os níveis de fenilalanina no sangue materno devem ser rigorosamente controlados entre 120 e 360 micromol/L (2,0 e 6,0 mg/dL) antes e durante a gravidez. **Palynziq** não é recomendado durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mulher exija tratamento com pegvaliase e estratégias alternativas para o controle dos níveis de fenilalanina tiverem sido esgotadas.

Ajustes de dose durante o período de gravidez e pós-parto

Concentrações de fenilalanina inferiores a 30 micromol/L (0,5 mg/dL) em mulheres grávidas com PKU tratadas com **Palynziq** podem estar associadas a resultados fetais adversos. Monitore as concentrações de fenilalanina no sangue durante a gravidez e ajuste a dose de **Palynziq** ou modifique a ingestão dietética de proteínas e de fenilalanina para evitar concentrações de fenilalanina no sangue abaixo de 30 micromol/L (0,5 mg/dL). Aconselhe a gestante sobre os possíveis riscos ao feto.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não há dados disponíveis em humanos. Implantações reduzidas foram observadas em ratas normais após administração de **Palynziq**.

Lactação

Não há dados sobre a presença de pegvaliase no leite humano, efeitos na criança amamentada ou efeitos na produção de leite.

Não se sabe se pegvaliase é excretada no leite materno humano. Dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de pegvaliase no leite e redução do peso e sobrevida da prole. Na prole desses animais, a exposição sistêmica de pegvaliase não foi detectada. O risco para recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído. Devido à falta de dados em humanos, **Palynziq** deve ser administrado a mulheres lactantes somente se o possível benefício for considerado como superior ao risco potencial à criança.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso geriátrico

Não há dados em pacientes a partir de 65 anos de idade.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de **Palynziq** em crianças desde o nascimento até menos de 16 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Doze pacientes com idade entre 16 e 17 anos foram tratados com **Palynziq**. As reações adversas foram semelhantes em tipo e frequência àquelas em pacientes adultos. No entanto, os dados clínicos disponíveis para pacientes nesta faixa etária são muito limitados e devem ser interpretados com cautela.

Os dados disponíveis atualmente de pacientes com idade entre 16 e 17 anos estão descritos no item “Resultados de Eficácia”. A posologia é a mesma entre esses pacientes e pacientes adultos.

Pacientes com comprometimento renal e hepático

Não foram conduzidos estudos clínicos para avaliar o efeito de comprometimento renal ou hepático na farmacocinética de pegvaliase.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foi realizado nenhum estudo sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Palynziq pode ter pequena influência sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Reações de hipersensibilidade que incluem sintomas como tontura ou síncope podem afetar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Quantidade de sódio

Este medicamento contém 1,55 mg de sódio/seringa preenchida com 0,5 mL de solução injetável e 3,1 mg de sódio/seringa preenchida com 1 mL de solução injetável, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Rastreabilidade

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação.

Efeito de Palynziq sobre outros produtos injetáveis peguilados

Proteínas peguiladas têm o potencial de desencadear uma resposta imunológica. Uma vez que os anticorpos se ligam à parte PEG de pegvaliase, pode haver o potencial de ligação com outros medicamentos peguilados e hipersensibilidade elevada a outros injetáveis peguilados. Em um estudo de dose única de **Palynziq** em pacientes adultos com PKU, dois pacientes recebendo injeções concomitantes de suspensão de acetato de medroxiprogesterona contendo PEG apresentaram reações de hipersensibilidade. Um dos dois pacientes apresentou uma reação de hipersensibilidade no Dia 15 após uma dose única de **Palynziq** em 15 minutos após a administração de acetato de medroxiprogesterona, e apresentou subsequentemente uma reação de hipersensibilidade sistêmica aguda no Dia 89 em 30 minutos após a dose seguinte de acetato de medroxiprogesterona em suspensão injetável. O segundo paciente apresentou uma reação de hipersensibilidade no Dia 40 após uma dose única de **Palynziq** em 10 minutos após administração da suspensão injetável de acetato de

medroxiprogesterona. Em estudos clínicos com **Palynziq**, a maioria dos pacientes desenvolveu anticorpos IgM e IgG anti-PEG após o tratamento com **Palynziq** (vide item “Reações Adversas”). O impacto de anticorpos anti-PEG sobre os efeitos clínicos de outros medicamentos contendo PEG é desconhecido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Palynziq é uma solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-clara.

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Manter nesta embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz. Não congelar ou agitar. Proteger do calor.

Se necessário, **Palynziq** pode ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) por até 15 dias e protegido de fontes de calor. Uma vez armazenado em temperatura ambiente, o produto não deve retornar à geladeira. Descartar após 15 dias.

Palynziq é válido por 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do medicamento.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O tratamento com **Palynziq** deve ser orientado por médicos com experiência no tratamento da PKU.

Antes de iniciar o tratamento, o nível de fenilalanina no sangue deve ser verificado. É recomendado monitorar o nível de fenilalanina no sangue mensalmente até que a dose de manutenção seja definida. Depois que a dose de manutenção for estabelecida, é recomendado monitorar periodicamente a fenilalanina no sangue para avaliar o controle da fenilalanina no sangue.

A ingestão dietética de fenilalanina deve permanecer consistente até que a dose de manutenção seja estabelecida.

Esquemas de dose

Indução

A dose inicial recomendada de **Palynziq** é 2,5 mg administrada uma vez por semana por 4 semanas.

Titulação

A dose deve ser escalonada gradualmente com base na tolerabilidade da dose de manutenção diária necessária para atingir o nível de fenilalanina no sangue de 120 a 600 micromol/L (2,0 a 10,0 mg/dL), segundo a Tabela 4.

Manutenção

A dose de manutenção é individualizada para atingir o controle de fenilalanina no sangue do paciente (ou seja, nível de fenilalanina de 120 a 600 micromol/L (2,0 a 10,0 mg/dL) considerando a tolerabilidade do paciente a **Palynziq** e a ingestão dietética de proteína (vide Tabela 4).

Tabela 4: Esquema de dose recomendado

	Dose¹ administrada por via subcutânea	Duração até o próximo aumento de dose
Indução	2,5 mg uma vez por semana	4 semanas ²
Titulação	2,5 mg duas vezes por semana	1 semana ²
	10 mg uma vez por semana	1 semana ²
	10 mg duas vezes por semana	1 semana ²
	10 mg quatro vezes por semana	1 semana ²
	10 mg por dia	1 semana ²
Manutenção ³	20 mg por dia	12 a 24 semanas ²
	40 mg por dia (2 injeções consecutivas da seringa preenchida de 20 mg) ⁴	16 semanas ²
	60 mg por dia (3 injeções consecutivas da seringa preenchida de 20 mg) ⁴	Dose máxima recomendada

¹ Se os níveis de fenilalanina no sangue estiverem abaixo de 30 micromol/L (0,5 mg/dL), a ingestão dietética de proteína deve ser aumentada para níveis adequados e, em seguida, se necessário, a dose de **Palynziq** deve ser reduzida (vide item “Ajustes de dose”).

² Pode ser necessário um tempo adicional antes de cada escalonamento de dose com base na tolerabilidade do paciente a **Palynziq**.

³ A dose de manutenção é individualizada para atingir níveis de fenilalanina no sangue $\leq$ 600 micromol/L ($\leq$ 10,0 mg/dL).

⁴ Se múltiplas injeções forem necessárias para uma única dose, todas as injeções precisam ser feitas no mesmo horário do dia e os locais de injeção precisam ter distância mínima de 5 centímetros de cada um. As injeções não podem ser divididas ao longo do dia (vide item “Método de administração”).

Titulação da dose e tempo para obter resposta

Descontinuação

O tempo até resposta (atingir níveis de fenilalanina no sangue ≤ 600 micromol/L ou $\leq 10,0$ mg/dL) varia entre os pacientes. A maioria das pessoas respondem em até 18 meses a partir do início do tratamento, mas às vezes a resposta pode levar até 36 meses, aumentando os ajustes de dose até 60 mg por dia. Descontinue **Palynziq** em pacientes que não atingirem uma resposta adequada depois de 48 semanas de tratamento contínuo com a dose máxima de 60 mg uma vez ao dia. O médico pode decidir, junto ao paciente, continuar o tratamento com **Palynziq** nos casos em que o paciente tiver outros efeitos benéficos (ex., capacidade para aumentar a ingestão de proteína a partir de alimentos in natura ou melhora dos sintomas neurocognitivos).

Ajustes de dose

Durante a titulação e manutenção do tratamento com **Palynziq**, os pacientes podem desenvolver níveis de fenilalanina no sangue abaixo de 30 micromol/L (0,5 mg/dL). Para o manejo da hipofenilalaninemia, a ingestão dietética de proteína deve ser aumentada para níveis adequados e, em seguida, se necessário, a dose de **Palynziq** deve ser reduzida. Em pacientes apresentando hipofenilalaninemia apesar de níveis adequados de ingestão de proteína, espera-se que reduções da dose sejam mais efetivas para resolver a hipofenilalaninemia.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de **Palynziq** em pacientes pediátricos desde o nascimento até menos de 16 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Os dados disponíveis atualmente em pacientes com idade entre 16 e 18 anos estão descritos no item “Resultados de Eficácia”. A posologia é a mesma entre esses pacientes e adultos.

Método de administração

Uso subcutâneo. Cada seringa preenchida é destinada apenas para uso único.

Pré-medicação

Devido ao potencial risco de reações de anafilaxia, antes de cada injeção é necessária pré-medicação durante a indução e titulação [tempo antes de atingir níveis de fenilalanina no sangue abaixo de 600 micromol/L (10,0 mg/dL) enquanto estiver em uma dose estável]. Os pacientes devem ser orientados a se pré-medicares com um antagonista do receptor de H1 e um antagonista do receptor de

H2, com ou sem antipirético. Durante a manutenção, a pré-medicação pode ser reconsiderada para as injeções subsequentes, com base na tolerabilidade do paciente a **Palynziq**.

Observador - Epinefrina

Antes da primeira dose de **Palynziq**, o paciente deve receber orientação sobre os sinais e sintomas de uma reação de anafilaxia e buscar atendimento médico imediato caso uma reação ocorra, além de como administrar adequadamente um dispositivo para injeção de epinefrina (autoinjeter ou seringa/caneta preenchida).

O paciente deve ser orientado a sempre manter com ele um dispositivo para injeção de epinefrina durante o tratamento com **Palynziq**.

As primeiras aplicações devem ser feitas sob a supervisão de um profissional de saúde e os pacientes devem ser observados atentamente por pelo menos 60 minutos depois de cada injeção inicial.

Por pelo menos os primeiros 6 meses de tratamento, quando o paciente for responsável pela aplicação (ou seja, a administração não possui supervisão de um profissional de saúde), um observador deve estar presente durante e por pelo menos 60 minutos depois de cada administração. O observador é alguém que:

- estaria junto ao paciente durante e após a injeção de **Palynziq**;
- consegue reconhecer os sinais e sintomas de uma reação de anafilaxia;
- consegue telefonar para um serviço de emergência e administrar a epinefrina, se necessário.

Depois de 6 meses de tratamento com **Palynziq**, a necessidade de um observador pode ser reconsiderada.

Antes da injeção independente (não supervisionada), um profissional de saúde deve:

- treinar o paciente e avaliar a competência do paciente em autoadministrar o medicamento;
- treinar o observador a reconhecer os sinais e sintomas de uma reação de anafilaxia e buscar atendimento médico imediatamente caso uma reação ocorra, além de como administrar adequadamente o dispositivo para injeção de epinefrina (autoinjeter ou seringa/caneta preenchida).

Readministração

Para reações de hipersensibilidade sistêmica grave (ex., doença do soro grave, angioedema grave) ou recorrência de uma reação de anafilaxia leve a moderada, os pacientes devem procurar atendimento médico imediato e **Palynziq** deve ser descontinuado permanentemente (vide “Reações de hipersensibilidade” nos itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).

Readministração após uma reação de hipersensibilidade sistêmica aguda (anafilaxia)

O médico prescritor deve considerar os riscos e benefícios da readministração do medicamento após a resolução da primeira reação de anafilaxia leve a moderada. A readministração para a primeira dose deve ser feita sob a supervisão de um profissional de saúde com capacidade para tratar reações de anafilaxia. O médico prescritor deve manter ou considerar retomar o uso de pré-medicação.

Instruções de administração

Os locais recomendados para injeção no corpo são: a parte anterior média das coxas e a parte inferior do abdômen, exceto 5 cm diretamente ao redor do umbigo. Se um cuidador for aplicar a injeção, a parte superior das nádegas e a parte de trás dos braços também são locais apropriados para injeção.

Palynziq não deve ser aplicado sobre verrugas, cicatrizes, marcas de nascença, machucados, erupções cutâneas ou áreas em que a pele esteja rígida, sensível, vermelha, lesionada, queimada, inflamada ou tatuada. O local de injeção não pode apresentar vermelhidão, inchaço ou sensibilidade.

Os pacientes ou cuidadores devem ser instruídos a alternar os locais das injeções subcutâneas. Se mais de uma injeção for necessária para uma dose única, cada local de injeção deve estar a pelo menos 5 cm de distância do outro local de injeção.

Dose esquecida

Se uma dose for esquecida, oriente os pacientes a administrarem a dose seguinte conforme programado e não administrarem duas doses de **Palynziq** para compensar a dose esquecida.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Os dados dos estudos clínicos descritos a seguir refletem uma exposição total ao tratamento de 789 pacientes-ano em 285 pacientes que receberam **Palynziq** em um esquema de indução/titulação/manutenção em estudos clínicos (vide item “Resultados de Eficácia”). Dos

285 pacientes, 229 pacientes foram expostos a **Palynziq** por 24 semanas, 209 pacientes foram expostos por 1 ano, 181 pacientes foram expostos por 2 anos e 160 pacientes foram expostos por 3 anos ou mais. A população de pacientes foi distribuída igualmente entre pacientes do sexo masculino e feminino, com idade média de 29 anos (intervalo: 16 a 56 anos) e 98% dos pacientes eram caucasianos.

Nos estudos clínicos, a maioria dos pacientes apresentou reações no local de injeção (93%), artralgia (86%) e reações de hipersensibilidade (75%). As reações de hipersensibilidade com significância clínica incluíram anafilaxia (6%), angioedema (7%) e doença do soro (2%).

Dos 285 pacientes expostos a **Palynziq** em um regime de indução/titulação/manutenção em estudos clínicos, 44 (15%) pacientes interromperam o tratamento devido a reações adversas. As reações adversas mais comuns que levaram à descontinuação do tratamento foram reações de hipersensibilidade (6% dos pacientes), incluindo anafilaxia (3% dos pacientes), angioedema (1% dos pacientes), artralgia (4% dos pacientes), reações generalizadas na pele com duração de pelo menos 14 dias (2% dos pacientes) e reações no local da injeção (1% dos pacientes).

Em estudos clínicos, as taxas de reações adversas foram mais altas nas fases de indução e titulação [tempo antes de atingir níveis de fenilalanina no sangue abaixo de 600 micromol/L (abaixo de 10,0 mg/dL) enquanto estiver em uma dose estável], coincidindo com o período em que os títulos dos anticorpos IgM e anti-PEG eram mais altos. As taxas foram reduzidas no decorrer do tempo conforme o amadurecimento da resposta imunológica.

Lista tabulada de reações adversas

A Tabela 5 fornece as reações adversas em pacientes com PKU tratados com **Palynziq** em um esquema de indução/titulação/manutenção em estudos clínicos.

As frequências são definidas como: muito comum ($> 1/10$), comum ($> 1/100$ a $\leq 1/10$), incomum ($> 1/1.000$ a $\leq 1/100$), rara ($> 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), muito rara ($\leq 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis). Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5: Reações adversas relatadas em pacientes com PKU tratados com Palynziq em um esquema de indução/titulação/manutenção em estudos clínicos

	Incidência e taxas ajustadas para exposição ¹				
Classe de sistema de órgãos	Reação(ões) adversa(s)	Indução/Titulação ² Incidência	Indução/ Titulação Taxas ajustadas para exposição	Manutenção Incidência	Manutenção Taxas ajustadas para exposição
Distúrbios do sistema hematológico e linfático	Linfadenopatia	Comum (9,8%)	0,14	Muito comum (16%)	0,12
Distúrbios do sistema imunológico	Reação de hipersensibilidade ³	Muito comum (65%)	3,04	Muito comum (60%)	1,15
	Reação de hipersensibilidade sistêmica aguda (anafilaxia)	Comum (4,6%)	0,06	Comum (1,7%)	0,01
	Angioedema	Comum (5,6%)	0,09	Comum (2,8%)	0,02
	Doença do soro	Comum (2,1%)	0,02	Incomum (0,6%)	<0,01
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Muito comum (42%)	1,25	Muito comum (47%)	1,38
	Tontura	Muito comum (20%)	0,28	Muito comum (20%)	0,21
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse	Muito comum (19%)	0,23	Muito comum (24%)	0,13
	Dispneia	Comum (4,2%)	0,06	Comum (7,3%)	0,03
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal ⁴	Muito comum (19%)	0,29	Muito comum (30%)	0,26
	Náusea	Muito comum (25%)	0,36	Muito comum (28%)	0,20
	Vômito	Muito comum (19%)	0,29	Muito comum (27%)	0,21
	Diarreia	Muito comum (13%)	0,21	Muito comum (28%)	0,17
Distúrbios da pele e do tecido cutâneo	Alopecia	Comum (6,7%)	0,07	Muito comum (21%)	0,11
	Urticária	Muito comum (25%)	1,34	Muito comum (24%)	0,53
	Erupção cutânea	Muito comum (33%)	0,86	Muito comum (24%)	0,34
	Prurido	Muito comum (25%)	0,63	Muito comum (23%)	0,68
	Eritema	Muito comum (11%)	0,22	Comum (6,7%)	0,04
	Esfoliação cutânea	Incomum (0,4%)	<0,01	Comum (1,7%)	0,01
	Erupção máculo-papular	Comum (3,5%)	0,07	Comum (1,7%)	0,01

	Incidência e taxas ajustadas para exposição ¹				
Classe de sistema de órgãos	Reação(ões) adversa(s)	Indução/Titulação ² Incidência	Indução/ Titulação Taxas ajustadas para exposição	Manutenção Incidência	Manutenção Taxas ajustadas para exposição
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia ⁵	Muito comum (79%)	4,2	Muito comum (67%)	1,37
	Mialgia	Muito comum (11%)	0,15	Muito comum (12%)	0,07
	Inchaço articular	Comum (6,0%)	0,09	Comum (3,9%)	0,02
	Rigidez musculoesquelética	Comum (4,2%)	0,05	Comum (5,6%)	0,03
	Rigidez das articulações	Comum (6,3%)	0,08	Comum (2,2%)	0,01
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Reação no local da injeção ⁴	Muito comum (90%)	12,9	Muito comum (66%)	2,5
	Fadiga	Muito comum (16%)	0,39	Muito comum (24%)	0,15
Investigações	Hipofenilalaninemia ⁶	Muito comum (15%)	0,20	Muito comum (65%)	0,42
	Fator C3 do complemento abaixo do LLN	Muito comum (74%)	3,97	Muito comum (80%)	3,08
	Fator C4 do complemento abaixo do LLN	Muito comum (65%)	2,19	Muito comum (39%)	0,76
	Níveis aumentados de PCR de alta sensibilidade ⁷	Muito comum (17%)	0,21	Muito comum (13%)	0,06

LLN: Limite Inferior da Normalidade

PCR: Proteína C-reativa

¹ Taxa ajustada para exposição: reação adversa/pessoa ano.

² A fase de indução e titulação reflete o momento que ocorre antes de atingir níveis de fenilalanina no sangue abaixo de 600 micromol/L (10,0 mg/dL) enquanto estiver em uma dose estável. Uma vez atingidos níveis de fenilalanina no sangue abaixo de 600 micromol/L (10,0 mg/dL) em dose estável, os pacientes foram considerados para a fase de manutenção desse momento em diante.

³ As reações de hipersensibilidade abrangem um grupo de termos, incluindo reações de hipersensibilidade sistêmica aguda (anafilaxia), e podem se manifestar como diversos sintomas como angioedema, dispneia, doença do soro, erupção cutânea e urticária.

⁴ A dor abdominal reflete os seguintes termos: dor abdominal, dor abdominal superior e desconforto abdominal.

⁵ Vide item “Descrição das reações adversas selecionadas”.

⁶ Hipofenilalaninemia em 2 ou mais verificações consecutivas.

⁷ Reflete níveis de PCR de alta sensibilidade (hsPCR) acima do limite superior da normalidade (acima de 0,287 mg/dL) por um período de 6 meses.

Descrição das reações adversas selecionadas

Artralgia e outros sinais e sintomas relacionados às articulações

Em estudos clínicos, 86% dos pacientes apresentaram episódios compatíveis com artralgia (incluindo dor lombar, dor musculoesquelética, dor nas extremidades e dor cervical). Artralgia ocorreu logo na

primeira dose e pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. O risco de artralgia é 3,1 vezes mais alto na fase de indução/titulação do que na fase de manutenção.

A artralgia grave (dor grave limitadora de atividades diárias) ocorreu em 5% dos pacientes. Os episódios de artralgia foram tratados com medicamentos concomitantes (ex., anti-inflamatório não esteroide, glicocorticoides e/ou antipiréticos), redução de dose, interrupção do tratamento ou retirada do tratamento, e 97% dos episódios de artralgia se resolveram até o momento da conclusão do estudo.

A artralgia persistente (com duração mínima de 6 meses) ocorreu em 7% dos pacientes. A dose não foi alterada para 96% dos episódios e todos os episódios de artralgia persistente se resolveram sem sequelas.

Reações no local da injeção

Foram relatadas reações no local da injeção em 93% dos pacientes. As reações mais comuns no local da injeção (ocorrendo em pelo menos 10% dos pacientes) foram reação, eritema, hematoma, prurido, dor, inchaço, erupção cutânea, endurecimento e urticária. O risco de ocorrerem reações no local da injeção é 5,2 vezes maior na fase de indução/titulação do que na fase de manutenção.

Ocorreram reações no local da injeção logo na primeira dose e podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. A duração média da reação no local da injeção foi de 10 dias e 99% das reações no local da injeção se resolveram até a conclusão do estudo.

Três reações no local da injeção compatíveis com lesões granulomatosas na pele foram relatadas (cada reação ocorrendo em um paciente): dermatite granulomatosa (ocorrida 15 meses após o tratamento com **Palynziq** e com duração de 16 dias), xantogranuloma (ocorrido 12 meses após o tratamento com **Palynziq** e com duração de 21 meses) e necrobiose lipoídica diabetorum (ocorrida 9 meses após o tratamento com **Palynziq** e com duração de 9 meses). A necrobiose lipoídica diabetorum foi tratada com injeção de esteroides e complicada por infecção por *Pseudomonas*. Todos esses casos de reação no local de injeção se resolveram. Um paciente relatou infecção do tecido mole associado a paniculite mesentérica, que resultou em descontinuação do tratamento.

Reações cutâneas (não limitadas ao local de injeção) com duração $\geq$ 14 dias

Em estudos clínicos, 47% dos pacientes tratados com **Palynziq** apresentaram reações cutâneas (não limitadas ao local da injeção) com duração de no mínimo 14 dias. O risco de reações cutâneas com

duração mínima de 14 dias é 1,5 vezes maior na fase de indução/titulação do que na fase de manutenção.

As reações cutâneas mais comuns (pelo menos 5% dos pacientes) relatadas foram prurido, erupção cutânea, eritema e urticária. Outras reações relatadas incluem esfoliação cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção eritematosa, erupção maculopapular e erupção prurítica. O tempo médio (DP) da primeira dose de pegvaliase ao aparecimento da reação foi de 373 (383) dias. A duração média (DP) dessas reações foi de 63 (76) dias, e 86% dessas reações se resolveram até a conclusão do estudo.

Hipofenilalaninemia

Nos estudos clínicos, 130 dos 285 (46%) pacientes apresentaram um total de 266 episódios de hipofenilalaninemia (níveis de fenilalanina no sangue abaixo de 30 micromol/L (0,5 mg/dL) em duas verificações consecutivas). A hipofenilalaninemia ocorreu durante a fase de titulação e de manutenção, aos 51 dias e até os 1546 dias de tratamento com **Palynziq** (mediana: 395 dias desde o início do tratamento com **Palynziq**). A duração mediana foi de 162 dias (intervalo: 15, 1548).

Imunogenicidade

Todos os pacientes tratados com **Palynziq** desenvolveram uma resposta continuada de anticorpos anti-pegvaliase totais (TAb), sendo que quase todos os pacientes apresentaram resultado positivo até a Semana 4. Os títulos médios de TAb foram mantidos durante o tratamento de longo prazo (acima de 3 anos após o início do tratamento). O IgM anti-fenilalanina amônia-liase (PAL) foi detectado em quase todos os pacientes tratados por 2 meses depois do início do tratamento, com incidência e títulos médios decaindo gradualmente no decorrer do tempo. O IgG anti-PAL foi detectado em quase todos os pacientes aos 4 meses e os títulos médios permaneceram relativamente estáveis durante o tratamento de longo prazo. Foram detectadas respostas IgM e IgG anti-PEG induzidas por pegvaliase em quase todos os pacientes, com títulos médios alcançando o pico em 1 a 3 meses após o início do tratamento e voltando aos valores basais na maioria dos pacientes em 6 a 9 meses após o início do tratamento. Anticorpos neutralizantes (NAb) capazes de inibir a atividade da enzima PAL foram detectados na maioria dos pacientes em 1 ano após o início do tratamento e os títulos médios permaneceram relativamente estáveis durante tratamento de longo prazo.

Todos os 16 pacientes que apresentaram reações de anafilaxia tiveram resultado negativo para IgE-específico para pegvaliase no momento ou próximo ao momento do episódio anafilático. Essas reações foram compatíveis com um mecanismo de hipersensibilidade mediado por imunocomplexo

do Tipo III e ocorreram com mais frequência nas fases iniciais do tratamento (durante os períodos de indução e titulação), quando a resposta imunológica inicial era dominada por respostas IgM PEG, IgG PEG e IgM PAL e os níveis de C3/C4 ainda estavam no ponto mais baixo. As reações de hipersensibilidade diminuíram no decorrer do tempo na manutenção conforme a incidência desses anticorpos diminuiu e os níveis de C3/C4 voltaram ao valor basal. A presença de títulos de anticorpos não foi um fator preditivo de reações de hipersensibilidade.

Em estudos clínicos, foi observada uma correlação direta entre exposição plasmática a pegvaliase e redução da fenilalanina no sangue. A exposição plasmática a pegvaliase foi acionada principalmente pela resposta imune a pegvaliase. Pacientes com títulos mais altos de anticorpos para todos os analitos de anticorpos, incluindo NAb, tiveram concentrações médias mais baixas de pegvaliase devido à depuração mediada pelo sistema imunológico e, assim, precisaram de doses mais altas para alcançar a redução da fenilalanina no sangue. Contudo, devido à variabilidade substancial dos títulos de anticorpos entre os pacientes, nenhum título específico de anticorpo foi um fator preditivo da administração necessária de pegvaliase para atingir uma redução substancial da fenilalanina no sangue. Durante o tratamento inicial (menos de 6 meses depois da administração de **Palynziq**) quando a depuração mediada pelo sistema imunológico era alta e as doses eram baixas, os pacientes com títulos mais altos de anticorpos atingiram menor redução da fenilalanina no sangue. Após o amadurecimento da resposta imunológica inicial (mais de 6 meses após a administração de **Palynziq**) e ajuste da dose para manejo do controle da fenilalanina no sangue no tratamento de longo prazo, os níveis médios de fenilalanina no sangue continuaram a decair em pacientes que mantiveram o tratamento. Os títulos de anticorpos estavam estáveis com o tratamento de longo prazo e aumentos da dose não foram associadas à elevação de títulos de anticorpos. Assim, os níveis médios de dose também se estabilizaram com o tratamento de longo prazo com efeito terapêutico mantido.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram relatadas durante o uso de **Palynziq** após aprovação. Uma vez que tais reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estabelecer uma estimativa confiável de sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Condições no local da administração: infecção no local da injeção, celulite, necrose e abscesso.

Distúrbios do sistema imunológico: Anafilaxia.

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos por meio do sistema **VigiMed**, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nos estudos clínicos, as doses de pegvaliase foram exploradas até 150 mg/dia e nenhum sinal ou sintoma específico foi identificado após administração de doses mais elevadas. Não foram observadas diferenças no perfil de segurança. Para o tratamento de reações adversas, vide itens “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800-722-6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7333.0007

Importado por:

BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, nº 92

São Paulo/SP

CEP: 04576-080

CNPJ: 08.002.360/0001-34

Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Schützenstrasse, Alemanha

SAC: 0800-722-0350

USO SOB PRESCRIÇÃO

PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/12/2023.



Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/05/2026	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/11/2021	4709568/21-7	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	22/12/2023	N/A	VPS	2,5 MG SOL INJ SC CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML 10 MG SOL INJ SC CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML 20 MG SOL INJ SC CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML 20 MG SOL INJ SC CT 10 SER PREENC VD TRANS X 1 ML