

MINIBULA

PALYNZIQ® (PEGVALIASSE)

ATENÇÃO: RISCO DE ANAFILAXIA

- Reações de hipersensibilidade sistêmica aguda (anafilaxia) relatadas após administração de **Palynziq** podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento.
- Administrar dose inicial de **Palynziq** sob supervisão de profissional da saúde treinado para gerenciar reações de hipersensibilidade sistêmica aguda. Observar pacientes por, pelo menos, 60 minutos após a injeção. Confirmar a competência do(a) paciente para autoadministração e capacidade do(a) paciente/ observador em reconhecer sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade sistêmica aguda e em administrar epinefrina autoinjetável, se necessário.
- Observador adulto presente durante e por, pelo menos, 60 minutos após cada administração de **Palynziq** nos primeiros 6 meses quando o(a) paciente realizar autoinjeção. Observador deve ser capaz de administrar epinefrina autoinjetável e solicitar suporte médico de emergência.
- Prescrever epinefrina autoinjetável a todos os pacientes tratados com **Palynziq**. Instruir os pacientes a manterem epinefrina autoinjetável sempre consigo durante tratamento com **Palynziq**.
- Considerar os riscos e benefícios da readministração de **Palynziq** após resolução da primeira reação de hipersensibilidade sistêmica aguda leve a moderada. Após reação, a primeira dose ao reiniciar tratamento deverá ser feita com pré-medicação, sob supervisão de profissional da saúde. O(A) médico(a) deve continuar ou considerar retomar o uso da pré-medicação.
- Se houver reações de hipersensibilidade sistêmica graves (anafilaxia, doença do soro grave, angioedema grave) ou recorrência de reação de hipersensibilidade sistêmica aguda leve a moderada, os pacientes deverão procurar atendimento médico imediatamente e descontinuar **Palynziq** permanentemente.

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

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

Palynziq 20 mg: embalagem com 1 seringa preenchida contendo 20 mg de pegvaliasse em 1 mL de solução injetável (20 mg/mL).

USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ≥ 16 ANOS.

INDICAÇÃO: tratamento de pacientes com fenilcetonúria com controle inadequado de fenilalanina no sangue [níveis de fenilalanina no sangue superiores a 600 micromol/L (10,0 mg/dL)] com tratamento existente.

CONTRAINDICAÇÕES: reação de hipersensibilidade sistêmica a pegvaliasse ou aos excipientes da composição (trometamol, cloridrato de trometamol, cloreto de sódio, ácido trans-cinâmico, água para injetáveis). Reação de hipersensibilidade sistêmica grave ou recorrência de reação de hipersensibilidade sistêmica aguda leve a moderada (Tipo III) a pegvaliasse ou aos excipientes da sua composição.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Reações de hipersensibilidade: anafilaxia, angioedema e doença do soro aguda ou crônica, reações no local da injeção ou outras reações cutâneas. **Palynziq** pode aumentar a hipersensibilidade a outros medicamentos injetáveis peguados. O tratamento deve se basear na gravidade da reação (ajuste de dose, interrupção ou

descontinuação do tratamento, uso de anti-histamínicos, antipiréticos, corticosteroides, epinefrina, oxigênio). **Manifestações de anafilaxia:** 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). Risco de anafilaxia 6x maior na fase de indução/ titulação do que na fase de manutenção. Anafilaxia, que ocorreu geralmente na primeira hora após injeção e até 24 horas após, exige tratamento com epinefrina e atendimento médico imediato. Descontinuar **Palynziq** em pacientes com anafilaxia grave ou recorrência de uma reação leve a moderada. Pré-medicação necessária durante indução e titulação pode ser considerada nas injeções subsequentes, com base na tolerabilidade a **Palynziq**. **Gravidez (Categoria C):** dados limitados em grávidas. **Palynziq** não é recomendado durante a gravidez a menos que a condição clínica da mulher exija tratamento com pegvaliase, e estratégias alternativas para controle dos níveis de fenilalanina tiverem sido esgotadas. **Ajustes de dose na gravidez e pós-parto:** monitorar concentrações de fenilalanina no sangue e ajustar dose de **Palynziq** ou modificar ingestão de proteínas e de fenilalanina [evitar concentrações abaixo de 30 micromol/L (0,5 mg/dL)]. **Lactação:** não há dados sobre presença de pegvaliase no leite humano, de efeitos na criança amamentada ou na produção de leite. **Uso geriátrico:** não há dados em pacientes > 65 anos de idade. **Comprometimento renal e hepático:** não foram conduzidos estudos clínicos para avaliar o efeito de comprometimento renal/hepático na farmacocinética de pegvaliase.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: não foram realizados estudos de interação. Proteínas peguiladas têm potencial de desencadear resposta imunológica. Como os anticorpos se ligam à parte PEG da pegvaliase, há potencial de ligação com outros medicamentos peguilados e hipersensibilidade elevada a outros injetáveis peguilados. Em estudos clínicos, a maioria dos pacientes desenvolveu anticorpos IgM e IgG anti-PEG após tratamento com **Palynziq**, mas o impacto de anticorpos anti-PEG sobre os efeitos clínicos de outros medicamentos que contêm PEG é desconhecido.

ARMAZENAMENTO: **Palynziq** é solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-clara. Armazenar sob refrigeração (entre 2 e 8°C) na embalagem original. Proteger da luz. Não congelar ou agitar. Pode ser armazenado na embalagem original em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) pelo período máximo de 15 dias, protegido de fontes de calor. Uma vez armazenado em temperatura ambiente, não retornar ao refrigerador. Validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

POSOLOGIA: **Indução:** dose inicial recomendada: 2,5 mg, 1x/ semana, por 4 semanas. **Titulação:** escalonar dose gradualmente, com base na tolerabilidade para atingir nível de fenilalanina no sangue de 120 a 600 micromol/L (2,0 a 10,0 mg/dL). **Manutenção:** individualizar dose até atingir controle de fenilalanina no sangue (2,0 a 10,0 mg/dL), considerando tolerabilidade a **Palynziq** e ingestão de proteína.

Titulação da dose, tempo até resposta e descontinuação: a maioria das pessoas responde em até 18 meses a partir do início do tratamento, podendo levar até 36 meses. Descontinuar **Palynziq** em pacientes que não atingirem resposta adequada depois de 48 semanas de tratamento contínuo com dose máxima de 60 mg 1x/dia. **Ajustes de dose:** durante a titulação/manutenção do tratamento, pacientes podem desenvolver níveis de fenilalanina < 0,5 mg/dL. Nesses casos, aumentar ingestão de proteína para níveis adequados e, se necessário, reduzir dose de **Palynziq**. Para informações detalhadas sobre a posologia, é recomendável consultar a bula completa.

MODO DE USAR: uso subcutâneo. **Pré-medicação:** antes de cada injeção, é necessária pré-medicação durante indução e titulação (antagonista do receptor de H1, antagonista do receptor de H2, com ou sem antipirético). **Manutenção:** considerar pré-medicação nas injeções subsequentes, com base na tolerabilidade a **Palynziq**. **Epinefrina:** antes da primeira dose de **Palynziq**, orientar o(a) paciente sobre sinais e sintomas de anafilaxia e a buscar atendimento

médico imediatamente, além de como administrar a injeção de epinefrina. **Readministração após anafilaxia:** considerar riscos e benefícios da readministração do medicamento após resolução da primeira reação de anafilaxia leve a moderada. **Locais para injeção no corpo:** parte anterior média das coxas e parte inferior do abdômen, exceto 5 cm ao redor do umbigo. Aplicação por cuidador: parte superior das nádegas e parte de trás dos braços também são locais apropriados para injeção. Não aplicar sobre verrugas, cicatrizes, marcas de nascença, machucados, erupções cutâneas ou áreas em que a pele esteja rígida, sensível, vermelha, lesionada, queimada, inflamada ou tatuada. Alternar locais das injeções. 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:** administrar a dose seguinte conforme programado e não administrar duas doses de **Palynziq** para compensar a dose esquecida.

REAÇÕES ADVERSAS: nos estudos clínicos, a maioria dos pacientes apresentou reações no local de injeção (93%), artralgia (86%) e reações de hipersensibilidade (75%). Reações de hipersensibilidade com significância clínica: anafilaxia, angioedema e doença do soro. Reações adversas mais comuns que levaram à descontinuação: reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, angioedema, artralgia, reações generalizadas na pele com duração de, pelo menos, 14 dias e reações no local da injeção.

Muito comuns: linfadenopatia, reação de hipersensibilidade, dor de cabeça, tontura, tosse, dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, alopecia, urticaria, erupção cutânea, prurido, eritema, artralgia, mialgia, reação no local da injeção, fadiga, hipofenilalaninemia, fator C3 e C4 do complemento abaixo do limite inferior da normalidade, aumento de Proteína C Reativa (PCR) de alta sensibilidade. **Comuns:** anafilaxia, angioedema, doença do soro, dispneia, esfoliação cutânea, erupção maculopapular, inchaço articular, rigidez musculoesquelética, rigidez das articulações.

Imunogenicidade: todos os pacientes desenvolveram anticorpos antipegvaliase totais (TAb), quase todos até a Semana 4. Títulos médios de TAb mantiveram-se durante tratamento de longo prazo. Anticorpos neutralizantes (NAb) foram detectados na maioria dos pacientes 1 ano após início do tratamento e títulos médios relativamente estáveis a longo prazo. A presença de títulos de anticorpos não foi fator preditivo de reações de hipersensibilidade. Títulos de anticorpos estáveis com o tratamento de longo prazo e aumentos de dose não foram associados à elevação de títulos de anticorpos. Níveis médios de dose também se estabilizaram com o tratamento de longo prazo com efeito terapêutico mantido. **USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Registro: MS 1.7333.0007.** Bula aprovada pela Anvisa em 22/12/2023.

CONTRAINDICAÇÕES: reação de hipersensibilidade sistêmica a pegvaliase ou aos excipientes da sua composição.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: potencial de ligação com outros medicamentos peguilados e hipersensibilidade elevada a outros injetáveis peguilados.

ICON-PAL-00002/04-24