

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Palynziq 2,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Palynziq 10 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Palynziq 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia de 2,5 mg contém 2,5 mg de pegvaliase em 0,5 ml de solução.
Cada seringa pré-cheia de 10 mg contém 10 mg de pegvaliase em 0,5 ml de solução.
Cada seringa pré-cheia de 20 mg contém 20 mg de pegvaliase em 1 ml de solução.

A dosagem indica a quantidade da porção fenilalanina amónia liase (rAvPAL) de pegvaliase, sem ter em conta a PEGuilagem.

A substância ativa é um conjugado covalente da proteína fenilalanina amónia liase (rAvPAL)* com NHS-metoxipoli-etilenoglicol (NHS-PEG).

* rAvPAL de *Anabaena variabilis* produzido com tecnologia de ADN recombinante em *Escherichia coli*.

A potência deste medicamento não deve ser comparada com qualquer outra proteína PEGuilada ou não PEGuilada da mesma classe terapêutica. Para obter mais informações, ver secção 5.1.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução incolor a amarelo pálida, transparente a ligeiramente opalescente, com pH 6,6 – 7,4.

Seringa pré-cheia de 2,5 mg

Osmolalidade: 260 – 290 mOsm/kg

Seringa pré-cheia de 10 mg e 20 mg

Osmolalidade: 285 – 315 mOsm/kg, solução viscosa

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Palynziq é indicado para o tratamento de doentes com fenilcetonúria, com idade igual ou superior a 16 anos, que apresentem um controlo inadequado da fenilalanina no sangue (níveis de fenilalanina no sangue superiores a 600 micromol/l), apesar de tratamento prévio com as opções disponíveis.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Palynziq deve ser supervisionado por médicos com experiência no controlo da fenilcetonúria.

Posologia

Antes de iniciar o tratamento, é necessário medir o nível de fenilalanina no sangue. Recomenda-se uma monitorização mensal do nível de fenilalanina no sangue.

A ingestão de fenilalanina na alimentação deve permanecer consistente até ser estabelecida uma dose de manutenção.

Regimes posológicos

Indução

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

Titulação

A dose deve ser aumentada gradualmente, com base na tolerabilidade, até atingir a dose de manutenção diária necessária para obter um nível de fenilalanina no sangue entre 120 e 600 micromol/l de acordo com a Tabela 1.

Manutenção

A dose de manutenção é ajustada individualmente para alcançar o controlo da fenilalanina no sangue do doente (p. ex., um nível de fenilalanina entre 120 e 600 micromol/l), tendo em conta a tolerabilidade do doente ao Palynziq e a ingestão de proteínas na alimentação (ver a Tabela 1).

Tabela 1: Regime posológico recomendado

	Dose¹ administrada por via subcutânea	Duração até ao aumento seguinte da 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 diariamente	1 semana ²
Manutenção ³	20 mg diariamente	12 semanas a 24 semanas ²
	40 mg diariamente (2 injeções consecutivas da seringa pré-cheia de 20 mg) ⁴	16 semanas ²
	60 mg diariamente (3 injeções consecutivas da seringa pré-cheia de 20 mg) ⁴	Dose máxima recomendada

¹ Se os níveis de fenilalanina no sangue forem inferiores a 30 micromol/l, a ingestão de proteínas na alimentação deve ser aumentada para os níveis adequados e, em seguida, se for necessário, a dose de Palynziq deve ser reduzida (ver secção 4.4, Hipofenilalaninemia).

² Em função da tolerabilidade do doente ao Palynziq, poderá ser necessário aguardar mais tempo antes de cada aumento de dose.

³ A dose de manutenção é ajustada individualmente para alcançar níveis de fenilalanina no sangue entre 120 e 600 micromol/l.

⁴ Se for necessário administrar várias injeções para uma única dose, as injeções devem ser administradas à mesma hora e os locais de injeção devem estar separados uns dos outros por, pelo menos, 5 cm. As doses não devem ser divididas ao longo do dia (ver Modo de administração).

Ajustes da dose

Durante a titulação e manutenção do tratamento com Palynziq, os doentes podem desenvolver níveis de fenilalanina no sangue inferiores a 30 micromol/l. De modo a controlar a hipofenilalaninemia, a ingestão de proteínas na alimentação deve ser aumentada para níveis adequados e, em seguida, se for necessário, a dose de Palynziq deve ser reduzida. Nos doentes que apresentem hipofenilalaninemia apesar de ingerirem níveis adequados de proteínas, as reduções da dose deverão ser o método mais eficaz para o controlo da hipofenilalaninemia (ver secção 5.2, Efeito da exposição). Os doentes devem ser monitorizados de 2 em 2 semanas até que os níveis de fenilalanina no sangue se situem num intervalo clinicamente aceitável (ver secção 4.4, Hipofenilalaninemia).

Se o doente desenvolver hipofenilalaninemia antes de atingir a dosagem diária, a dose pode ser reduzida para a dose de titulação anterior. Se o doente desenvolver hipofenilalaninemia depois de atingir a dosagem diária, a dose pode ser reduzida em decrementos de, pelo menos, 10 mg para atingir e manter os níveis de fenilalanina no sangue no intervalo clinicamente aceitável. Nos doentes com hipofenilalaninemia que estejam a receber 10 mg/dia, a dose pode ser reduzida para 5 mg/dia.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de Palynziq em doentes pediátricos, do nascimento até aos 16 anos de idade, exclusive, não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Os dados atualmente disponíveis relativos a doentes com 16 a 18 anos de idade estão descritos nas secções 4.8 e 5.1. A posologia nestes doentes é idêntica à utilizada nos doentes adultos.

Modo de administração

Via subcutânea. Cada seringa pré-cheia destina-se a uma única utilização.

Devido à possibilidade de uma reação de hipersensibilidade sistémica aguda, é necessário administrar pré-medicação antes de cada dose durante a indução e a titulação (período de tempo antes de o doente atingir níveis de fenilalanina no sangue inferiores a 600 micromol/l enquanto está a receber uma dose estável; ver secção 4.8). Os doentes devem receber instruções para tomar pré-medicação com um antagonista do recetor H1, um antagonista do recetor H2 e um antipirético. Durante a manutenção, a pré-medicação poderá ser reconsiderada para injeções subsequentes, em função da tolerabilidade do doente ao Palynziq.

A administração ou administrações iniciais devem ser realizadas sob a supervisão de um profissional de saúde e os doentes devem ser observados atentamente durante pelo menos 60 minutos após cada uma destas injeções iniciais (ver secções 4.4 e 4.8).

Antes da primeira dose de Palynziq, o doente deve receber formação acerca dos sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade sistémica aguda e ser instruído no sentido de procurar auxílio médico imediato caso tenha uma reação, devendo receber ainda formação sobre a utilização correta de um dispositivo de injeção de adrenalina (injetor automático ou seringa/caneta pré-cheia).

Deve indicar-se aos doentes que, durante o tratamento com Palynziq, tenham sempre consigo um dispositivo de injeção de adrenalina.

Durante pelo menos os primeiros 6 meses de tratamento em que o doente administra a autoinjeção (ou seja, em que a administração não é efetuada sob a supervisão de um profissional de saúde), tem de estar presente um observador durante a administração e durante pelo menos 60 minutos após a mesma. Um observador é uma pessoa que:

- está junto do doente durante e após a administração de Palynziq,
- tem a capacidade de reconhecer os sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade sistémica aguda,
- pode chamar os serviços de emergência médica e administrar adrenalina, se for necessário.

Após 6 meses de tratamento com Palynziq, a necessidade de um observador poderá ser reconsiderada.

Antes da autoinjeção independente, um profissional de saúde deverá:

- treinar o doente e avaliar a competência deste para autoadministrar corretamente o medicamento;
- treinar o observador para reconhecer os sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade sistémica aguda e para procurar auxílio médico imediato se ocorrer uma reação, assim como para utilizar corretamente um dispositivo de injeção de adrenalina (injetor automático ou seringa/caneta pré-cheia).

Readministração após reações de hipersensibilidade sistémica aguda ligeiras a moderadas: O médico prescritor deve considerar os riscos e benefícios da readministração do medicamento após a resolução da primeira reação de hipersensibilidade sistémica aguda ligeira a moderada (ver secções 4.3 e 4.4). Quando se proceder à readministração, a primeira dose deve ser administrada sob a supervisão de um profissional de saúde com a capacidade de efetuar a gestão de reações de hipersensibilidade sistémica aguda.

Os locais de injeção recomendados no corpo são: a parte anterior média das coxas e a parte inferior do abdómen, exceto a área de 5 cm imediatamente em redor do umbigo. Se a injeção for administrada por um prestador de cuidados, a parte superior das nádegas e a parte posterior dos braços também são locais de injeção adequados.

Palynziq não deve ser injetado em sinais, cicatrizes, marcas de nascença, contusões, erupções cutâneas ou áreas em que a pele esteja dura, sensível, vermelha, danificada, queimada, inflamada ou tatuada. O local de injeção deve ser examinado quanto à presença de rubor, tumefação ou sensibilidade ao toque.

Os doentes ou o prestador de cuidados devem ser aconselhados a efetuar uma rotação dos locais utilizados para as injeções subcutâneas. Se for necessário administrar mais do que uma injeção para uma única dose, cada local de injeção deve estar separado por, pelo menos, 5 cm dos outros locais de injeção.

Palynziq é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido. A solução não deve ser utilizada se tiver uma aparência descolorada ou turva ou se apresentar partículas visíveis.

4.3 Contraindicações

Reação de hipersensibilidade sistémica grave ou recorrência de uma reação de hipersensibilidade sistémica aguda ligeira a moderada à pegvaliase, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a outro medicamento PEGuilado (ver secção 4.4).

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 de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade abrangem um grupo de termos, incluindo reações de hipersensibilidade sistémica aguda, outras reações de hipersensibilidade sistémica, tais como angiedema e doença do soro (que podem ter uma apresentação aguda ou crónica), e reações de hipersensibilidade locais, tais como reações no local da injeção ou outras reações cutâneas. Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, em doentes tratados com Palynziq, podendo ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Palynziq pode também aumentar a hipersensibilidade a outros medicamentos PEGuilados injetáveis (ver “Efeito de Palynziq sobre outros medicamentos PEGuilados injetáveis”). O risco de uma reação de hipersensibilidade é 2,6 vezes superior nas fases de indução/titulação em comparação com a fase de manutenção.

A gestão das reações de hipersensibilidade deve basear-se na gravidade da reação. Nos ensaios clínicos, incluiu o ajuste da dose, a interrupção ou descontinuação do tratamento e a administração adicional de anti-histamínicos, antipiréticos, corticosteroides, adrenalina e/ou oxigénio (ver secções 4.2, Modo de administração e 4.8).

Reações de hipersensibilidade sistémica aguda (Tipo III)

O mecanismo subjacente das reações de hipersensibilidade sistémica aguda observadas nos ensaios clínicos foi hipersensibilidade de tipo III não mediada por IgE (mediada por complexo imune) (ver secções 4.3 e 4.8).

As manifestações de reações de hipersensibilidade sistémica aguda incluíram uma combinação dos seguintes sinais e sintomas agudos: síncope, hipotensão, hipoxia, dispneia, sibilos, mal-estar torácico/aperto torácico, taquicardia, angiedema (tumefação da face, lábios, olhos e língua), afrontamento, erupção cutânea, urticária, prurido e sintomas gastrointestinais (vómito, náuseas e diarreia). As reações de hipersensibilidade sistémica aguda foram consideradas graves com base na presença de cianose ou saturação de oxigénio (SpO₂) inferior ou igual a 92%, hipotensão (tensão arterial sistólica inferior a 90 mmHg em adultos) ou síncope. Quatro de 16 (1%; 4/285) doentes apresentaram um total de 5 episódios de reações de hipersensibilidade sistémica aguda que foram considerados graves. O risco de ocorrência de uma reação de hipersensibilidade sistémica aguda é 6 vezes superior nas fases de indução/titulação em comparação com a fase de manutenção.

As reações de hipersensibilidade sistémica aguda exigem tratamento com adrenalina e cuidados médicos imediatos. Deverá prescrever-se um dispositivo de injeção de adrenalina (injetor automático ou seringa/caneta pré-cheia) aos doentes que receberem este medicamento. Deve indicar-se aos doentes que, durante o tratamento com Palynziq, tenham sempre consigo um dispositivo de injeção de adrenalina. Os doentes e o observador devem ser ensinados a reconhecer os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade sistémica aguda e a utilizar corretamente o dispositivo de injeção de adrenalina numa situação de emergência, bem como alertados para a necessidade de procurar auxílio médico imediato. Ao prescrever Palynziq, os riscos associados à utilização de adrenalina devem ser reconsiderados. Consulte o folheto informativo da adrenalina para obter informações completas. Em caso de recorrência de uma reação de hipersensibilidade sistémica aguda ligeira a moderada, os doentes devem procurar auxílio médico imediato e o tratamento com Palynziq deve ser interrompido permanentemente (ver secção 4.3).

Devido à possibilidade de reações de hipersensibilidade sistémica aguda, é necessário administrar pré-medicação antes de cada dose durante a indução e a titulação (ver secção 4.2, Modo de administração). Os doentes devem receber instruções para tomar pré-medicação com um antagonista do recetor H1, um antagonista do recetor H2 e um antipirético. Durante a manutenção, a pré-medicação poderá ser considerada para injeções subsequentes, em função da tolerabilidade do doente ao Palynziq. Durante pelo menos os primeiros 6 meses de tratamento em que o doente administra a autoinjeção (ou seja, em que a administração não é efetuada sob a supervisão de um profissional de saúde), tem de estar presente um observador durante a administração e durante pelo menos 60 minutos após a mesma (ver secção 4.2, Modo de administração).

Outras reações de hipersensibilidade sistémica

Para outras reações de hipersensibilidade sistémica grave (p. ex., anafilaxia, angiedema grave, doença do soro grave), os doentes devem procurar auxílio médico imediato e o tratamento com Palynziq deve ser interrompido permanentemente (ver secção 4.3).

Readministração após uma reação de hipersensibilidade sistémica aguda

O médico prescritor deve ponderar os riscos e benefícios de retomar a administração do medicamento após a resolução da primeira reação de hipersensibilidade sistémica aguda ligeira a moderada. Depois de retomar a administração, a primeira dose deve ser administrada com pré-medicação sob a supervisão de um profissional de saúde com a capacidade de efetuar a gestão de reações de hipersensibilidade sistémica aguda. O médico prescritor deverá continuar ou ponderar retomar a utilização de pré-medicação.

Titulação da dose e tempo até obter resposta

O tempo até obter resposta (alcançar níveis de fenilalanina no sangue ≤ 600 micromol/l) é diferente de doente para doente. O tempo até obter resposta variou entre 0,5 e 54 meses. Na sua maioria (67%), os doentes apresentaram resposta até aos 18 meses de tratamento total. Um grupo adicional de 8% dos doentes apresentaram resposta ao Palynziq após 18 meses de tratamento. Se um doente não atingir uma redução clinicamente significativa do nível de fenilalanina no sangue após 18 meses de tratamento, a continuação do tratamento deve ser reconsiderada. O médico poderá decidir, em conjunto com o doente, continuar o tratamento com Palynziq nos doentes que apresentem outros efeitos benéficos (p. ex., capacidade de aumentar a ingestão de proteínas através de alimentos intactos ou melhoria de sintomas neurocognitivos).

Efeito de Palynziq sobre outros medicamentos PEGuilados injetáveis

As proteínas PEGuiladas têm o potencial de provocar uma resposta imunitária. Uma vez que os anticorpos se ligam à porção PEG da pegvaliase, pode existir o potencial de ligação a outros produtos terapêuticos PEGuilados e de aumento da hipersensibilidade a outros injetáveis PEGuilados. Num estudo de dose única de Palynziq em doentes adultos com fenilcetonúria, dois doentes que receberam injeções concomitantes de uma suspensão de acetato de medroxiprogesterona com PEG apresentaram reações de hipersensibilidade. Um dos dois doentes apresentou uma reação de hipersensibilidade no dia 15 após uma única dose de Palynziq no período de 15 minutos após a administração de acetato de medroxiprogesterona, tendo apresentado subsequentemente uma reação de hipersensibilidade sistémica aguda no dia 89, no período de 30 minutos após a dose seguinte da suspensão injetável de acetato de medroxiprogesterona. O segundo doente apresentou uma reação de hipersensibilidade no dia 40 após uma única dose de Palynziq no período de 10 minutos após a administração da suspensão injetável de acetato de medroxiprogesterona. Nos ensaios clínicos com Palynziq, a maioria dos doentes desenvolveu anticorpos IgG e IgM anti-PEG após o tratamento com Palynziq (ver secção 4.8). Desconhece-se o impacto dos anticorpos anti-PEG nos efeitos clínicos de outros medicamentos que contêm PEG.

Hipofenilalaninemia

Nos ensaios clínicos, 46% dos doentes desenvolveram hipofenilalaninemia (níveis de fenilalanina no sangue inferiores a 30 micromol/l em duas medições consecutivas). O risco de ocorrência de hipofenilalaninemia é 2,1 vezes superior na fase de manutenção em comparação com as fases de indução/titulação (ver secção 4,8).

Recomenda-se uma monitorização mensal do nível de fenilalanina no sangue. Em caso de hipofenilalaninemia, a ingestão de proteínas na alimentação deve ser aumentada para os níveis adequados e, em seguida, se for necessário, a dose de Palynziq deve ser reduzida (ver secção 4.2). Nos doentes que apresentem hipofenilalaninemia apesar de ingerirem níveis adequados de proteínas, as reduções da dose deverão ser o método mais eficaz para o controlo da hipofenilalaninemia. Os doentes que desenvolverem hipofenilalaninemia devem ser monitorizados de 2 em 2 semanas até que os níveis

de fenilalanina no sangue se situem num intervalo clinicamente aceitável. Desconhecem-se as consequências clínicas a longo prazo da hipofenilalaninemia crónica.

Estudos realizados em animais indicam que a hipofenilalaninemia em mulheres grávidas com fenilcetonúria tratadas com Palynziq pode estar associada a consequências adversas para o feto (ver secções 4.6 e 5.3). Os níveis de fenilalanina no sangue devem ser monitorizados mais frequentemente antes e durante a gravidez.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por seringa pré-cheia, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Palynziq em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Estudos em animais demonstraram a ocorrência de toxicidade reprodutiva materna associada a concentrações de fenilalanina no sangue diminuídas, inferiores aos níveis normais (ver secção 5.3).

Níveis não controlados de fenilalanina no sangue (hiperfenilalaninemia), antes e durante a gravidez, estão associados a um maior risco de aborto espontâneo, defeitos congénitos graves (incluindo microcefalia e malformações cardíacas graves), atraso do crescimento fetal intrauterino e incapacidade intelectual futura com baixo QI. Em caso de hipofenilalaninemia durante a gravidez, existe um risco de atraso do crescimento fetal intrauterino. Não foi estabelecido um risco adicional para o feto devido a hipofenilalaninemia.

É necessário manter os níveis maternos de fenilalanina no sangue rigorosamente controlados entre 120 e 360 micromol/l, tanto antes como durante a gravidez. Palynziq não é recomendado durante a gravidez, a não ser que a condição clínica da mulher exija o tratamento com pegvaliase e tenham sido esgotadas todas as estratégias alternativas para controlo dos níveis de fenilalanina.

Amamentação

Desconhece-se se a pegvaliase é excretada no leite humano. Os dados toxicológicos disponíveis de animais demonstraram a excreção de pegvaliase no leite. Não foi detetada exposição sistémica à pegvaliase nas crias destes animais. Não é possível excluir o risco para os bebés. Devido à falta de dados relativos ao ser humano, Palynziq apenas deve ser administrado a mulheres que estejam a amamentar se se considerar que os benefícios potenciais superam o possível risco para o bebé.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis relativos ao ser humano. Foi observada uma redução das implantações em ratos fêmeas normais após a administração de Palynziq (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Palynziq sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. As reações de hipersensibilidade que incluam sintomas como tonturas ou síncope podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos ensaios clínicos, a maioria dos doentes apresentou reações no local da injeção (93%), artralgia (86%) e reações de hipersensibilidade (75%). As reações de hipersensibilidade de maior relevância clínica incluíram reação de hipersensibilidade sistémica aguda (6%), angiedema (7%) e doença do soro (2%) (ver secções 4.3 e 4.4).

Nos ensaios clínicos, as frequências de reações adversas atingiram os valores mais elevados durante as fases de indução e de titulação (período de tempo antes de o doente atingir níveis de fenilalanina no sangue inferiores a 600 micromol/l enquanto está a receber uma dose estável), coincidindo com o período em que os títulos de anticorpos IgM e anti-PEG apresentaram os níveis mais elevados. As frequências diminuíram ao longo do tempo, acompanhando a maturação da resposta imune (ver secção “Descrição de uma seleção de reações adversas”).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 2 indica as reações adversas observadas nos ensaios clínicos nos doentes tratados com Palynziq.

As frequências estão definidas 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 ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas em doentes tratados com Palynziq

Classe de sistemas de órgãos	Reação(ões) adversa(s)	Indução/Titulação ¹	Manutenção
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfadenopatia	Frequentes (9,8%)	Muito frequentes (16%)
Doenças do sistema imunitário	Reação de hipersensibilidade ²	Muito frequentes (65%)	Muito frequentes (60%)
	Reação de hipersensibilidade sistémica aguda ³	Frequentes (4,6%)	Frequentes (1,7%)
	Angiedema ³	Frequentes (5,6%)	Frequentes (2,8%)
	Doença do soro ³	Frequentes (2,1%)	Pouco frequentes (0,6%)
	Anafilaxia ⁴	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes (42%)	Muito frequentes (47%)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse ²	Muito frequentes (19%)	Muito frequentes (24%)
	Dispneia ²	Frequentes (4,2%)	Frequentes (7,3%)
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal ^{2,5}	Muito frequentes (19%)	Muito frequentes (30%)
	Náuseas	Muito frequentes (25%)	Muito frequentes (28%)
	Vómito	Muito frequentes (19%)	Muito frequentes (27%)
	Diarreia	Muito frequentes (13%)	Muito frequentes (28%)

Classe de sistemas de órgãos	Reação(ões) adversa(s)	Indução/Titulação¹	Manutenção
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia	Frequentes (6,7%)	Muito frequentes (21%)
	Urticária	Muito frequentes (25%)	Muito frequentes (24%)
	Erupção cutânea	Muito frequentes (33%)	Muito frequentes (24%)
	Prurido	Muito frequentes (25%)	Muito frequentes (23%)
	Eritema	Muito frequentes (11%)	Frequentes (6,7%)
	Exfoliação cutânea	Pouco frequentes (0,4%)	Frequentes (1,7%)
	Erupção cutânea maculopapulosa	Frequentes (3,5%)	Frequentes (1,79%)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia ³	Muito frequentes (79%)	Muito frequentes (67%)
	Mialgia	Muito frequentes (11%)	Muito frequentes (12%)
	Tumefação articular	Frequentes (6,0%)	Frequentes (3,9%)
	Rigidez musculoesquelética	Frequentes (4,2%)	Frequentes (5,6%)
	Rigidez articular	Frequentes (6,3%)	Frequentes (2,2%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local da injeção ³	Muito frequentes (90%)	Muito frequentes (66%)
	Fadiga	Muito frequentes (16%)	Muito frequentes (24%)
Exames complementares de diagnóstico	Hipofenilalaninemia	Muito frequentes (15%)	Muito frequentes (65%)
	Fator do complemento C3 diminuído ⁶	Muito frequentes (66%)	Muito frequentes (73%)
	Fator do complemento C4 diminuído ⁶	Muito frequentes (64%)	Muito frequentes (39%)
	Níveis de PCR ultrasensível aumentados ⁷	Muito frequentes (17%)	Muito frequentes (13%)

¹ As fases de indução e de titulação refletem o período de tempo antes de o doente atingir níveis de fenilalanina no sangue inferiores a 600 micromol/l enquanto está a receber uma dose estável. Assim que foram alcançados níveis de fenilalanina no sangue inferiores a 600 micromol/l com uma dose estável, considerou-se que os doentes estavam na fase de manutenção.

² As reações de hipersensibilidade abrangem um grupo de termos, incluindo reações de hipersensibilidade sistémica aguda, e podem manifestar-se como diversos sintomas, incluindo angiedema, tonturas, dispneia, erupção cutânea, doença do soro e urticária.

³ Ver “Advertências e precauções especiais”.

⁴ A frequência de anafilaxia no contexto pós-comercialização não pode ser determinada.

⁵ A dor abdominal reflete os seguintes termos: dor abdominal, dor no abdómen superior e mal-estar abdominal.

⁶ A diminuição do fator do complemento C3/C4 é definida como a alteração de um valor do complemento normal ou elevado no início do estudo para um valor do complemento baixo posteriormente.

⁷ Reflete níveis de PCR ultrasensível acima do limite superior do normal (superiores a 0,287 mg/dl) ao longo de um período de 6 meses.

Descrição de uma seleção de reações adversas

Artralgia e outros sinais e sintomas relacionados com as articulações

Nos ensaios clínicos, 86% dos doentes apresentaram episódios consistentes com artralgia (incluindo dorsalgia, dor musculoesquelética, dores nas extremidades e dor cervical). Os episódios de artralgia mais precoces ocorreram com a primeira dose e podem ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. O risco de artralgia é 3,1 vezes superior nas fases de indução/titulação em comparação com a fase de manutenção.

Cinco por cento dos doentes apresentaram artralgia grave (dor grave que limita as atividades de autocuidado da vida diária). Os episódios de artralgia foram geridos com medicamentos concomitantes (p. ex., fármacos anti-inflamatórios não esteroides, glucocorticoides e/ou antipiréticos), redução da dose, interrupção do tratamento ou privação de tratamento e 97% dos episódios de artralgia foram resolvidos até à conclusão do estudo.

Ocorreu artralgia persistente (duração de pelo menos 6 meses) em 7% dos doentes. A dose não foi alterada para 96% dos episódios e todos os episódios de artralgia persistente foram resolvidos sem sequelas.

Reações no local da injeção

Foram notificadas reações no local da injeção em 93% dos doentes. As reações no local da injeção mais frequentes (as que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes) foram reação, eritema, contusão, prurido, dor, tumefação, erupção cutânea, induração e urticária. O risco de ocorrência de reações no local da injeção é 5,2 vezes superior nas fases de indução/titulação em comparação com a fase de manutenção.

As reações no local da injeção mais precoces ocorreram com a primeira dose e podem ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. A duração média das reações no local da injeção foi de 10 dias e 99% das reações no local da injeção foram resolvidas até à conclusão do estudo.

Foram notificadas três reações no local da injeção consistentes com lesões granulomatosas cutâneas (cada reação ocorreu num doente): dermatite granulomatosa (ocorreu 15 meses após o tratamento com Palynziq e durou 16 dias), xantogranuloma (ocorreu 12 meses após o tratamento com Palynziq e durou 21 meses) e necrobiose lipoídica diabética (ocorreu 9 meses após o tratamento com Palynziq e durou 9 meses). A necrobiose lipoídica diabética foi tratada com injeções de esteroides e foi complicada por uma infeção por *Pseudomonas*. Todas estas reações no local da injeção foram resolvidas. Um doente notificou uma infeção dos tecidos moles associada a paniculite mesentérica, a qual resultou na descontinuação do tratamento.

Reações cutâneas (não limitadas ao local da injeção) com duração ≥ 14 dias

Nos ensaios clínicos, 47% dos doentes tratados com Palynziq apresentaram reações cutâneas (não limitadas ao local da injeção) com duração superior a 14 dias. O risco de ocorrência de reações cutâneas com duração superior a 14 dias é 1,5 vezes superior nas fases de indução/titulação em comparação com a fase de manutenção.

As reações cutâneas mais frequentes notificadas (pelo menos 5% dos doentes) foram prurido, erupção cutânea, eritema e urticária. Outras reações notificadas incluíram exfoliação cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção eritematosa, erupção cutânea maculopapulosa e exantema pruriginoso. A duração média (DP) destas reações foi de 63 (76) dias e 86% destas reações foram resolvidas até à conclusão do estudo.

Imunogenicidade

Todos os doentes tratados com Palynziq desenvolveram uma resposta sustentada de anticorpos totais (TAb) anti-pegvaliase, com quase todos os doentes a apresentar um resultado positivo na semana 4. Os títulos médios de TAb foram mantidos a longo prazo durante o tratamento (mais de 3 anos após o início do tratamento). Foi detetada IgM anti-fenilalanina amónia liase (PAL) em quase todos os

doentes tratados no espaço de 2 meses após o início do tratamento, observando-se uma diminuição gradual da incidência e dos títulos médios ao longo do tempo. Foi detetada IgG anti-PAL em quase todos os doentes no espaço de 4 meses e os títulos médios permaneceram relativamente estáveis a longo prazo durante o tratamento. Foram detetadas respostas de IgG e IgM anti-PEG induzidas pela pegvaliase em quase todos os doentes, com os títulos médios a atingir o valor máximo 1 a 3 meses após o início do tratamento e regressando aos níveis no início do estudo, na maioria dos doentes, 6 a 9 meses após o início do tratamento. Foram detetados anticorpos neutralizantes (NAb) com capacidade de inibição da atividade da enzima PAL na maioria dos doentes no prazo de 1 ano após o início do tratamento e os títulos médios permaneceram relativamente estáveis durante o tratamento a longo prazo.

Os 16 doentes que apresentaram reações de hipersensibilidade sistémica aguda tiveram todos um resultado negativo no teste da IgE específica para a pegvaliase, efetuado por altura ou no momento do episódio de reação de hipersensibilidade sistémica aguda. Estas reações foram consistentes com um mecanismo de hipersensibilidade de tipo III mediada por complexo imune e foram mais frequentes nas fases iniciais do tratamento (durante os períodos de indução e de titulação), quando a resposta imune inicial estava dominada por respostas IgM PEG, IgG PEG e IgM PAL e os níveis de C3/C4 estavam nos valores mais baixos. As reações de hipersensibilidade diminuíram ao longo do tempo durante a fase de manutenção, à medida que a incidência destes anticorpos diminuía e que os níveis de C3/C4 voltavam aos valores do início do estudo. A presença de títulos de anticorpos não foi um fator de previsão de reações de hipersensibilidade.

Nos ensaios clínicos, foi observada uma correlação direta entre a exposição plasmática de pegvaliase e a redução da fenilalanina no sangue. A exposição plasmática de pegvaliase foi sobretudo induzida pela resposta imune à pegvaliase. Os doentes com títulos de anticorpos mais baixos para todos os analitos de anticorpos, incluindo NAb, apresentaram maiores concentrações de pegvaliase devido à menor eliminação imunomediada da pegvaliase. Consequentemente, estes doentes eram mais suscetíveis a desenvolver hipofenilalaninemia. Os doentes com títulos de anticorpos mais elevados exigiram doses mais elevadas para compensar a eliminação e conseguir atingir a redução da fenilalanina no sangue. No entanto, devido à variabilidade substancial dos títulos de anticorpos entre doentes, nenhum título de anticorpo específico foi um fator de previsão da dose de pegvaliase necessária para alcançar uma redução substancial da fenilalanina no sangue, ou do desenvolvimento de hipofenilalaninemia. Durante o tratamento inicial (menos de 6 meses após a administração de Palynziq), quando a eliminação imunomediada era elevada e as doses eram baixas, os doentes com títulos de anticorpos mais elevados atingiram uma menor redução da fenilalanina no sangue. Após a maturação da resposta imune inicial (mais de 6 meses após a administração de Palynziq) e o ajuste da dose para controlo da fenilalanina no sangue no tratamento a longo prazo, os níveis médios de fenilalanina no sangue continuaram a diminuir nos doentes que continuaram o tratamento (ver secção 5.1). Os títulos de anticorpos mantiveram-se estáveis durante o tratamento a longo prazo e os aumentos da dose não foram associados a aumentos dos títulos de anticorpos. Consequentemente, os níveis médios de dose também estabilizaram durante o tratamento a longo prazo, com um efeito terapêutico sustentado.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis sobre doentes pediátricos com menos de 16 anos de idade.

Doze doentes (11 doentes do estudo 301) com 16 a 18 anos de idade receberam tratamento com Palynziq. As reações adversas foram semelhantes às observadas em doentes adultos, tanto em termos de tipo como de frequência.

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

Nos ensaios clínicos, foram exploradas doses de pegvaliase até 150 mg/dia, não tendo sido observados sinais ou sintomas específicos após a administração destas doses mais elevadas. Não foram observadas diferenças no perfil de segurança. Para informações sobre a gestão de reações adversas, ver secções 4.4 e 4.8.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros medicamentos para o aparelho digestivo e o metabolismo, Enzimas, Código ATC: A16AB19

Pegvaliase consiste em rAvPAL conjugada com NHS-PEG linear de 20 kDa, de acordo com um grau de substituição de 28 para 44 moles de polímero/mole de proteína. A massa molecular média é de aproximadamente 1.000 kDa, sendo que aproximadamente 248 kDa correspondem à porção de proteína.

Mecanismo de ação

Pegvaliase é uma enzima fenilalanina amónia liase recombinante PEGuilada que converte a fenilalanina em amónia e ácido *trans*-cinâmico, os quais são eliminados sobretudo através do metabolismo hepático.

Eficácia e segurança clínicas

Os efeitos de Palynziq no tratamento da fenilcetonúria foram demonstrados em doentes com fenilcetonúria no estudo 301, um estudo sem ocultação para iniciação do tratamento com Palynziq, e no estudo 302, um estudo de seguimento para avaliação da eficácia.

Estudo 301: Iniciação do tratamento (indução e titulação)

O estudo 301 é um estudo multicêntrico, sem ocultação e aleatorizado (1:1) de doentes com fenilcetonúria para avaliar a segurança e a tolerabilidade de Palynziq autoadministrado num regime posológico com fases de indução/titulação/manutenção. Os 261 doentes inscritos tinham 16 a 55 anos de idade (média: 29 anos) e um nível médio de fenilalanina no sangue no início do estudo de 1.233 micromol/l. No início do tratamento, 253 (97%) doentes tinham um controlo inadequado da fenilalanina no sangue (níveis de fenilalanina no sangue superiores a 600 micromol/l) e 8 doentes tinham níveis de fenilalanina no sangue inferiores ou iguais a 600 micromol/l. Os doentes previamente tratados com sapropterina tiveram de descontinuar esse tratamento pelo menos 14 dias antes da primeira dose de Palynziq. No início do estudo, 149 (57%) doentes estavam a receber parte da ingestão total de proteínas através de alimentos medicinais e 41 de 261 (16%) doentes estavam a cumprir uma dieta com restrição da fenilalanina (definida como a ingestão de mais de 75% do total de proteínas através de alimentos medicinais). Os doentes iniciaram o tratamento com Palynziq num regime de indução (2,5 mg uma vez por semana durante 4 semanas) e procedeu-se a uma titulação gradual (aumento da dose e da frequência) até atingir a dose-alvo aleatorizada de 20 mg uma vez por dia ou 40 mg uma vez por dia. A duração da titulação variou de doente para doente e baseou-se na tolerabilidade do doente (até 30 semanas). Neste estudo, o período de manutenção foi definido como pelo menos 3 semanas a tomar a dose aleatorizada de 20 mg ou 40 mg uma vez por dia.

Dos 261 doentes inscritos, 195 (75%) doentes alcançaram a respetiva dose de manutenção aleatorizada (103 doentes no braço de 20 mg uma vez por dia, 92 doentes no braço de 40 mg uma vez por dia). Os doentes no braço aleatorizado de 20 mg uma vez por dia atingiram a respetiva dose de manutenção após um tempo mediano de 10 semanas (intervalo: 9 a 29 semanas) e os doentes no braço de 40 mg uma vez por dia atingiram a respetiva dose de manutenção após um tempo mediano de 11 semanas (intervalo: 10 a 33 semanas). Dos 261 doentes inscritos no estudo 301, 152 doentes continuaram para

o período de elegibilidade do estudo 302 e 51 doentes continuaram diretamente do estudo 301 para o período de extensão de longo prazo do estudo 302.

Estudo 302: Avaliação da eficácia

O estudo 302 foi um estudo de seguimento (do estudo 301) e incluiu: um período de elegibilidade sem ocultação; um período de ensaio de descontinuação aleatorizado (RDT) controlado por placebo e com dupla ocultação e um período de extensão de longo prazo sem ocultação.

Período de elegibilidade

No total, 164 doentes previamente tratados com Palynziq (152 doentes do estudo 301 e 12 doentes de outros ensaios com Palynziq) continuaram o tratamento durante, no máximo, 13 semanas.

Dos 164 doentes incluídos no período de elegibilidade do estudo 302, 86 doentes cumpriram os critérios de elegibilidade (alcançaram uma redução de pelo menos 20% do nível médio de fenilalanina no sangue em comparação com o nível inicial pré-tratamento na respetiva dose aleatorizada durante o período de 13 semanas) e avançaram para o RDT, 12 doentes descontinuaram o tratamento e 57 doentes não foram incluídos no RDT e continuaram o tratamento com Palynziq no período de extensão de longo prazo do estudo 302, onde lhes foi permitido aumentar a dose.

Período do ensaio de descontinuação aleatorizado (RDT)

No RDT controlado por placebo e com dupla ocultação, os doentes foram distribuídos aleatoriamente, numa razão de 2:1, para continuar a receber a sua dose aleatorizada (20 mg/dia ou 40 mg/dia) ou para receber um placebo correspondente durante 8 semanas.

O parâmetro de avaliação principal foi a alteração nos níveis de fenilalanina no sangue entre o início do RDT e a semana 8 do RDT. Os doentes tratados com Palynziq conseguiram manter as reduções nos níveis de fenilalanina em comparação com os doentes a receber placebo, cujos níveis de fenilalanina no sangue regressaram aos níveis iniciais pré-tratamento após 8 semanas ($p < 0,0001$, ver Tabela 3).

Tabela 3: Alteração média MQ na concentração de fenilalanina no sangue (micromol/l) entre o início do RDT e a semana 8 do RDT em doentes com fenilcetonúria (estudo 302)

Braço de estudo aleatorizado	Concentração de fenilalanina no sangue (micromol/l) Média (DP)			Alteração média MQ no Estudo 302, do valor inicial do RDT para a semana 8 (IC de 95%)	Diferença de tratamento na alteração média MQ (IC de 95%) Valor p^2
	Valor inicial pré-tratamento ¹	Estudo 302 Valor inicial do RDT	Estudo 302 RDT na semana 8		
Palynziq 20 mg uma vez por dia ³	1.450,2 (310,5) n=29	596,8 (582,8) n=29	553,0 (582,4) n=26	-23,3 (-156,2; 109,7)	-973,0 (-1.204,2; -741,9) p < 0,0001
Placebo 20 mg uma vez por dia ⁴	1.459,1 (354,7) n=14	563,9 (504,6) n=14	1.509,0 (372,6) n=13	949,8 (760,4; 1.139,1)	
Palynziq 40 mg uma vez por dia ³	1.185,8 (344,0) n=29	410,9 (440,0) n=29	566,3 (567,5) n=23	76,3 (-60,2; 212,8)	-588,5 (-830,1; -346,9) p < 0,0001
Placebo 40 mg uma vez por dia ⁴	1.108,9 (266,8) n=14	508,2 (363,7) n=14	1.164,4 (343,3) n=10	664,8 (465,5; 864,1)	

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

² Com base no método de medições repetidas de modelo misto (MMRM), utilizando o braço de tratamento, visita e interação “braço de tratamento por visita” (o perfil de tempo das alterações nos níveis de fenilalanina no sangue é avaliado separadamente para cada braço de tratamento) como fatores de ajuste da concentração inicial de fenilalanina no sangue.

³ Nove doentes foram excluídos da análise na semana 8 dos grupos de tratamento com Palynziq (20 mg/dia ou 40 mg/dia): 4 doentes não concluíram o RDT devido a acontecimentos adversos (1 doente descontinuou o tratamento e 3 doentes transitaram para o período de extensão de longo prazo) e os restantes 5 doentes que não concluíram a avaliação da fenilalanina dentro do período da semana 8 (dia 43 a 56).

⁴ Cinco doentes foram excluídos da análise na semana 8 dos grupos de placebo (20 mg/dia ou 40 mg/dia):

1 doente não concluiu o RDT devido a um acontecimento adverso e transitou para o período de extensão de longo prazo e os restantes 4 doentes que não concluíram a avaliação da fenilalanina dentro do período da semana 8 (dia 43 a 56).

Também foram avaliados sintomas de desatenção e humor durante este período. Não foram observadas diferenças na desatenção e no humor entre os doentes aleatorizados para o grupo de placebo e os doentes aleatorizados para o grupo de Palynziq durante este período de 8 semanas.

Período de extensão de longo prazo

Os doentes continuaram o tratamento com Palynziq no período de extensão de longo prazo sem ocultação e a dose foi ajustada (5, 10, 20, 40 e 60 mg/dia) pelo médico para alcançar reduções adicionais dos níveis de fenilalanina no sangue e para manter os níveis de fenilalanina no sangue previamente alcançados.

Experiência de tratamento global do estudo 301 e do estudo 302

Até à conclusão dos estudos, 188 dos 261 doentes receberam tratamento durante pelo menos 1 ano, 4 doentes concluíram o tratamento e 69 descontinuaram o tratamento durante o primeiro ano. Destes 188 doentes, 165 doentes receberam tratamento durante pelo menos 2 anos, 22 doentes descontinuaram o tratamento no segundo ano e 9 doentes descontinuaram o tratamento após 2 anos. Dos 100 doentes que descontinuaram o tratamento, 40 doentes descontinuaram o tratamento devido a um acontecimento adverso, 29 doentes descontinuaram por decisão própria, 10 doentes descontinuaram por decisão do médico e 21 doentes descontinuaram por outros motivos (p. ex., perdidos durante o seguimento, gravidez ou desvio ao protocolo).

Os resultados da eficácia ao longo do tempo estão apresentados na Tabela 4 e na Figura 1.

Níveis de fenilalanina ao longo do tempo

Os níveis médios de fenilalanina no sangue foram reduzidos de 1233 micromol/l no início do estudo para 565 micromol/l no mês 12 (n=164) e 333 micromol/l no mês 24 (n=89), tendo estas reduções dos níveis médios de fenilalanina no sangue sido mantidas até ao mês 36 (371 micromol/l; n=84) (ver Tabela 4 e Figura 1). A alteração mediana comparativamente ao início do estudo foi de -634 micromol/l no mês 12, -968 micromol/l no mês 24 -895 micromol/l no mês 36.

Desatenção devido a perturbação de défice de atenção com hiperatividade e confusão mental de acordo com PKU-POMS ao longo do tempo

Os sintomas de desatenção foram avaliados utilizando a subescala de desatenção da escala de classificação para perturbação de défice de atenção com hiperatividade (ADHD-RS IV, Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale) avaliada pelo investigador. A subescala de desatenção ADHD-RS IV vai de 0 a 27, sendo as pontuações mais altas indicativas de um maior grau de insuficiência e as pontuações inferiores a 9 indicativas de um doente assintomático (ou seja, com uma pontuação no intervalo normativo). Os resultados da subescala de desatenção devido a perturbação de défice de atenção com hiperatividade ao longo do tempo são apresentados na Tabela 4. A redução média (sugestiva de melhoria) na desatenção ADHD-RS em comparação com o início do estudo situou-se acima da diferença mínima clinicamente importante (MCID, minimally clinically important difference) para adultos com perturbação de défice de atenção com hiperatividade (definida como uma redução de pelo menos 5,2) no mês 18 (n=168; uma redução de 5,3), no mês 24 (n=159; uma redução de 5,9) e no mês 36 (n=142; uma redução de 6,6). Nos doentes com pontuações de desatenção devido a perturbação de défice de atenção com hiperatividade no início do estudo >9 (sugestivas de sintomas

de desatenção no início do estudo), a redução média na pontuação da desatenção devido a perturbação de défice de atenção com hiperatividade em comparação com o início do estudo (sugestiva de melhoria) situou-se acima da MCID estimada para adultos com perturbação de défice de atenção com hiperatividade no mês 12 (n=80; uma redução de 7,8), no mês 18 (n=78; uma redução de 8,9), no mês 24 (n=76; uma redução de 9,6) e no mês 36 (n=66; uma redução de 10,7).

Os sintomas relativos ao humor (confusão mental, fadiga, depressão, tensão-ansiedade, vigor e fúria) foram avaliados utilizando a ferramenta POMS (Profile of Mood States – perfil dos estados de humor), modificada para utilização específica para fenilcetonúria (PKU-POMS). A subescala de confusão mental PKU-POMS (de 0 a 12 pontos, sendo as pontuações mais elevadas indicativas de um maior grau de insuficiência) foi considerada a mais sensível a alterações nos níveis de fenilalanina no sangue. Os resultados da subescala de confusão mental PKU-POMS ao longo do tempo estão apresentados na Tabela 4. A alteração média na subescala de confusão mental PKU-POMS em comparação com o início do estudo (sugestiva de melhoria) esteve acima da MCID (definida como uma redução de pelo menos 1) no mês 12 (n=130; uma redução de 1,6), no mês 18 (n=123; uma redução de 2), no mês 24 (n=116; uma redução de 2,2) e no mês 36 (n=103; uma redução de 2,2).

Alterações na ingestão de proteínas através de alimentos intactos ao longo do tempo

A ingestão média de proteínas através de alimentos intactos aumentou no mês 12 (aumento de 4 g em comparação com o início do estudo), no mês 24 (aumento de 14 g em comparação com o início do estudo) e no mês 36 (aumento de 20 g em comparação com o início do estudo).

Figura 1: Níveis médios (EP) de fenilalanina ao longo do tempo

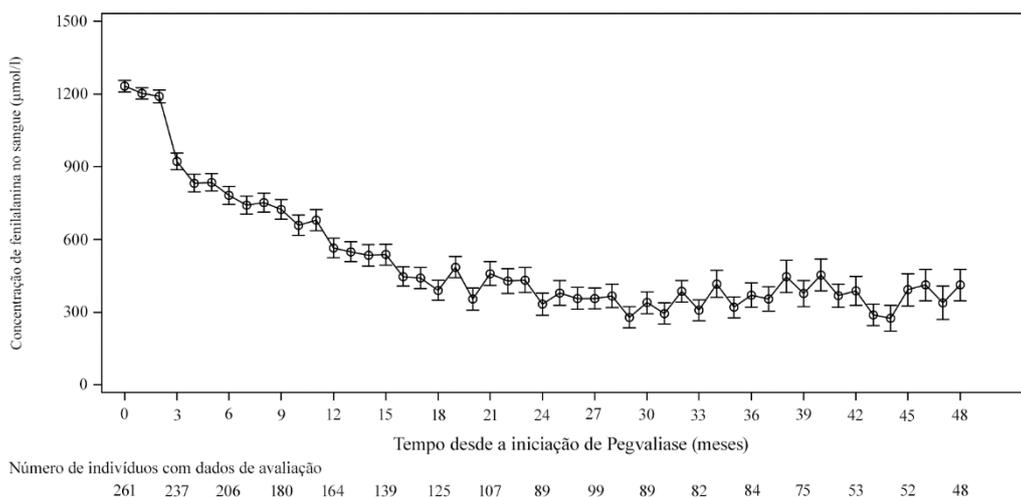


Tabela 4: Resultados da eficácia no mês 12, no mês 18, no mês 24 e no mês 36 nos doentes tratados com Palyntiq

	Início do estudo	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)
Alteração em relação ao início do estudo (micromol/l)					
Média (DP)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Mediana		-634	-920	-968	-895

	Início do estudo	Mês 12	Mês 18	Mês 24	Mês 36
Subescala de desatenção por perturbação de défice de atenção com hiperatividade³ (avaliação pelo investigador)					
N	253	178	175	166	147
Pontuação média de desatenção (DP)	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Alteração em relação à pontuação de desatenção no início do estudo (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 por perturbação de défice de atenção com hiperatividade³ (avaliação pelo investigador) com pontuação no início do estudo >9					
N	116	80	78	76	66
Pontuação média de desatenção (DP)	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Alteração em relação à pontuação de desatenção no início do estudo (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 mental PKU-POMS³ (autoavaliação)					
N	170	181	178	168	152
Pontuação média de confusão mental (DP)	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Alteração em relação à pontuação de confusão mental no início do estudo (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 proteínas através de alimentos intactos (g)					
N	250	160	111	83	80
Média (DP)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Alteração em relação à ingestão de proteínas no início do estudo (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 após o início do estudo foram associados à visita mensal mais próxima (ou seja, dentro de uma janela de 1 mês).

² Reflete o número de doentes que alcançaram o ponto no tempo (mês 12/mês 18/mês 24/mês 36) do tratamento no momento do cut-off dos dados e que tinham uma avaliação da fenilalanina agendada para esse ponto no tempo.

³ Os valores de desatenção por perturbação de défice de atenção com hiperatividade/confusão mental PKU-POMS após o início do estudo foram associados à visita trimestral mais próxima (ou seja, dentro de uma janela de 3 meses).

⁴ A alteração comparativamente ao início do estudo foi baseada em indivíduos com medições disponíveis em ambos os pontos no tempo. Não foi obtida uma pontuação de desatenção por perturbação de défice de atenção com hiperatividade e uma pontuação de confusão mental POMS para todos os indivíduos no início do estudo.

Dos 253 doentes com um controlo inadequado dos níveis de fenilalanina no sangue (níveis de fenilalanina no sangue superiores a 600 micromol/l) no início do estudo 301:

- 54% dos doentes, 69% dos doentes e 72% dos doentes atingiram um nível de fenilalanina no sangue ≤ 600 micromol/l no mês 12, no mês 24 e no mês 36, respetivamente;
- 44% dos doentes, 62% dos doentes e 67% dos doentes atingiram um nível de fenilalanina no sangue ≤ 360 micromol/l no mês 12, no mês 24 e no mês 36, respetivamente.

Impacto da redução dos níveis de fenilalanina no sangue na desatenção por perturbação de défice de atenção com hiperatividade e na confusão mental PKU-POMS

Uma análise das subescalas de desatenção por perturbação de défice de atenção com hiperatividade e de confusão mental PKU-POMS, de acordo com a alteração nos níveis de fenilalanina em comparação com os quartis no início do estudo, demonstrou que os doentes com as maiores reduções da fenilalanina apresentaram as melhorias mais significativas nas subescalas de desatenção por perturbação de défice de atenção com hiperatividade e de confusão mental PKU-POMS.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis sobre doentes pediátricos com menos de 16 anos de idade.

Dos 261 doentes no estudo 301, 11 doentes tinham 16 a 18 anos de idade no momento da inscrição. Os 11 doentes tinham todos um controlo inadequado dos níveis de fenilalanina no sangue (níveis de fenilalanina no sangue superiores a 600 micromol/l) no início do estudo. Estes doentes receberam o mesmo regime de indução/titulação/manutenção que os doentes com idade igual ou superior a 18 anos neste estudo. A alteração média (DP) comparativamente ao início do estudo foi de 20 (323) micromol/l no mês 12 (n=9), -460 (685) micromol/l no mês 24 (n=5) e -783 (406) micromol/l no mês 36 (n=5). Dos 11 doentes inscritos inicialmente no estudo 301, 3 doentes atingiram níveis de fenilalanina no sangue ≤ 600 micromol/l ao mês 12, 7 doentes atingiram este limiar ao mês 24 e 8 doentes atingiram este limiar ao mês 36.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Palynziq em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento de hiperfenilalaninemia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Pegvaliase é uma fenilalanina amónia liase recombinante PEGuilada (rAvPAL), derivada da cianobactéria *Anabaena variabilis* e expressa em *Escherichia coli*. A PEGuilada da rAvPAL tem por objetivo reduzir o reconhecimento imune da proteína bacteriana da rAvPAL e aumentar a semivida.

A farmacocinética de pegvaliase exibe uma elevada variabilidade, tanto entre diferentes doentes como num doente individual, devido à heterogeneidade da resposta imune em doentes adultos com fenilcetonúria. A resposta imune afeta a eliminação e o tempo até atingir o estado estacionário. A resposta imune estabiliza após um total de 6 a 9 meses de tratamento.

Absorção

Após uma única dose subcutânea (0,01; 0,03 ou 0,1 mg/kg), pegvaliase é absorvida lentamente com um t_{max} mediano de 3,5 a 4 dias (intervalo individual de 2,5 a 7 dias). A biodisponibilidade não é afetada pela utilização de diferentes locais de injeção no corpo (ver secção 4.2). A biodisponibilidade absoluta no ser humano não é conhecida.

Distribuição

A média (DP) do volume de distribuição aparente (V_z/F) no estado estacionário após as doses de 20 mg e 40 mg foi de 26,4 l (64,8 l) e 22,2 l (19,7 l), respetivamente.

Biotransformação

Após a absorção celular, o metabolismo da fenilalanina amónia liase (PAL) deverá ocorrer através de vias catabólicas, sendo decomposta em pequenos péptidos e aminoácidos; a molécula de PEG é metabolicamente estável e deverá ser separada da proteína PAL e eliminada sobretudo através da filtração renal.

Eliminação

A eliminação de pegvaliase é realizada principalmente através de mecanismos imunomediados após doses repetidas. Nos ensaios clínicos, os anticorpos anti-PAL, anti-PEG e anti-pegvaliase foram identificados como IgG e IgM, principalmente. Também foram observados títulos relativamente baixos de IgE. Na fase de manutenção do tratamento, o estado estacionário deverá ser alcançado 4 a 24 semanas após a iniciação da dose de manutenção. Com as doses de 20 mg e 40 mg, a semivida média (DP) foi de 47,3 horas (41,6 horas) e 60,2 horas (44,6 horas), respetivamente. Os valores individuais da semivida situam-se entre 14 e 132 horas. A molécula PEG deverá ser eliminada principalmente através da filtração renal.

Linearidade/não linearidade

Durante o aumento gradual da dose de 20 mg/dia para 40 mg/dia e de 40 mg/dia para 60 mg/dia, foi observado um maior aumento da exposição proporcional à dose.

Populações específicas

A análise dos dados dos ensaios clínicos sobre a concentração da pegvaliase indica que o peso corporal, o sexo e a idade não tiveram um efeito assinalável na farmacocinética da pegvaliase. Não foram realizados ensaios clínicos para avaliar o efeito de compromisso renal ou hepático sobre a farmacocinética da pegvaliase.

Efeito da exposição

Uma análise da farmacocinética/farmacodinâmica com base nos dados da Fase III demonstrou uma relação inversa entre a exposição à pegvaliase e a resposta da fenilalanina, a qual poderá ser influenciada pela ingestão de fenilalanina através da alimentação. As concentrações plasmáticas Ctrough de pegvaliase mais baixas, < 10 000 ng/ml, os doentes com uma maior ingestão de fenilalanina através da alimentação tendem a apresentar níveis mais elevados de fenilalanina no sangue, em comparação com doentes com a mesma concentração Ctrough e menor ingestão de fenilalanina através da alimentação, o que sugere uma saturação da enzima (ou seja, rAvPAL). As concentrações Ctrough de pegvaliase mais altas, $\geq 10\,000$ ng/ml, a maioria dos níveis de fenilalanina no sangue (97%) são ≤ 30 micromol/l, mesmo quando a ingestão de fenilalanina através da alimentação é alta. Deste modo, deve ponderar-se a redução da dose de pegvaliase em doentes que apresentem hipofenilalaninemia apesar de uma ingestão de níveis adequados de proteínas através da alimentação (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observadas reduções dependentes da dose no ganho de peso corporal, atribuídas a níveis plasmáticos de fenilalanina diminuídos para níveis inferiores ao normal em animais normais (macacos, ratos e coelhos), em estudos de toxicologia com dose única e doses repetidas, assim como em estudos da toxicidade reprodutiva e da toxicidade para o desenvolvimento com pegvaliase. A fenilalanina plasmática diminuída e a redução do ganho de peso corporal foram reversíveis após a cessação do tratamento.

Nos macacos cynomolgus, a incidência e a gravidade da inflamação arterial foram dependentes da dose e foram observadas num amplo conjunto de órgãos e tecidos com exposições clinicamente relevantes nas semanas 4 e 39 em estudos de toxicologia com doses repetidas. A inflamação arterial

observada nestes estudos envolveu pequenas artérias e arteríolas num amplo conjunto de órgãos e tecidos e nos locais da injeção subcutânea. A arterite foi atribuída à resposta imunomediada associada à administração crônica de proteínas estranhas aos animais. A inflamação vascular observada nestes estudos foi reversível após a cessação do tratamento.

Nos ratos, foi observada vacuolização dependente da dose em vários órgãos e tecidos, atribuída ao tratamento com pegvaliase, com exposições clinicamente relevantes nas semanas 4 e 26 de estudos de toxicidade com doses repetidas em ratos, mas não nos macacos *cynomolgus*. Não foi observada vacuolização no cérebro. Os vacúolos em todos os tecidos, com exceção dos rins, resolveram-se ou diminuíram até ao final do período de recuperação, o que sugere uma reversibilidade parcial. A vacuolização observada nestes estudos não foi associada a qualquer toxicidade relacionada com órgãos, conforme determinado através de análises bioquímicas/análises de urina e de análise histopatológica. Desconhece-se a relevância clínica destas observações e as suas consequências funcionais.

Os efeitos adversos da pegvaliase na reprodução e no desenvolvimento de ratos e coelhos foram dependentes da dose e incluíram redução da taxa de implantação, redução do tamanho da ninhada, redução do peso fetal e aumento das alterações fetais. Observações adicionais nos coelhos incluíram maior frequência de abortos, malformações fetais e letalidade para o embrião/feto. Estas observações ocorreram na presença de toxicidade materna (pesos corporais diminuídos, pesos ováricos diminuídos e consumo de alimentos diminuído) e foram associadas a níveis maternos de fenilalanina no sangue acentuadamente diminuídos, abaixo dos níveis normais em animais sem fenilcetonúria. A contribuição da depleção da fenilalanina materna para a incidência de efeitos no desenvolvimento embrionário não foi avaliada.

No estudo peri/pós-natal, a pegvaliase diminuiu o peso das crias, o tamanho da ninhada e a sobrevivência das crias durante a amamentação e atrasou a maturação sexual das crias ao ser administrada diariamente em ratos em doses de 20 mg/kg por via subcutânea. Os efeitos na descendência foram associados a toxicidade materna.

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico nem estudos para avaliar o potencial mutagénico com pegvaliase. Com base no seu mecanismo de ação, pegvaliase não deverá ter um efeito tumorigénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Trometamol
Cloridrato de trometamol
Cloreto de sódio
Ácido *trans*-cinâmico
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos

Palynziq pode ser conservado fora do frigorífico (abaixo de 25 °C) na respetiva bandeja selada durante um período único de 30 dias, no máximo, protegido de fontes de calor. Após a remoção do frigorífico, o medicamento não pode ser colocado novamente no frigorífico.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Ver secção 6.3 para informações adicionais sobre a conservação fora do frigorífico (abaixo de 25 °C).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia de 1 ml de vidro borossilicato tipo I, equipada com uma agulha de calibre 26 gauge de aço inoxidável, dispositivo de segurança da agulha, haste do êmbolo de polipropileno e rolha de seringa de borracha de clorobutilo ou bromobutilo com revestimento de fluoropolímero. A proteção automática da agulha é constituída por uma proteção da agulha transparente de policarbonato e uma mola de aço inoxidável no interior da proteção da agulha. Após a injeção, a mola expande-se e tapa a agulha com a proteção da agulha.

Seringa pré-cheia de 2,5 mg (êmbolo branco)

Cada caixa contém 1 seringa pré-cheia.

Seringa pré-cheia de 10 mg (êmbolo verde)

Cada caixa contém 1 seringa pré-cheia.

Seringa pré-cheia de 20 mg (êmbolo azul)

Cada caixa contém 1 ou 10 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Após a injeção, a agulha retrai-se automaticamente para o interior da proteção da agulha, tapando a agulha em segurança.

As instruções de preparação e administração de Palynziq são fornecidas no folheto informativo.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

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

EU/1/19/1362/001 1 x seringa pré-cheia de 2,5 mg
EU/1/19/1362/002 1 x seringa pré-cheia de 10 mg
EU/1/19/1362/003 1 x seringa pré-cheia de 20 mg
EU/1/19/1362/004 10 x seringas pré-cheias de 20 mg

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 de maio de 2019

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/YYYY

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(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA
E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive
Novato
CA 94949
Estados Unidos

ou

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer Gasse 5-11
Vienna, A1121
Áustria

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda

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.

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 do lançamento de Palynziq em cada Estado-Membro, o Titular da AIM deve aprovar o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, juntamente com a Autoridade Nacional Competente.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde Palynziq for comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes, prestadores de cuidados e observadores que forem prescrever, utilizar ou supervisionar a administração de Palynziq tenham acesso/recebam o seguinte pacote de materiais educacionais:

- Materiais educacionais para o médico
- Pacote de informações para o doente
- **Os materiais educacionais para o médico** devem conter:
 - O resumo das características do medicamento
 - O guia para profissionais de saúde
- **O guia para profissionais de saúde** deve conter os seguintes elementos essenciais:
 - Informações sobre o risco de reações de hipersensibilidade sistémica aguda e dados pormenorizados sobre as medidas de minimização do risco necessárias para minimizar o risco (isto é, pré-medicação, observador treinado, prescrição de dispositivo de injeção de adrenalina)
 - Gestão de reações de hipersensibilidade sistémica aguda e informações sobre a repetição do tratamento
 - As principais mensagens a transmitir e os elementos a abordar antes da autoinjeção pelo doente, mais concretamente:
 - ensinar os doentes a reconhecer os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade sistémica aguda e as medidas a tomar perante uma destas reações
 - prescrever um dispositivo de injeção de adrenalina e ensinar o doente a utilizá-lo
 - requisitos de pré-medicação
 - dar instruções corretas sobre a autoadministração de pegvaliase
 - avaliar a competência do doente para administrar a autoinjeção
 - necessidade de um observador treinado durante pelo menos os primeiros 6 meses de tratamento
 - ensinar o observador a reconhecer os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade sistémica aguda, a procurar auxílio médico imediato caso ocorra uma reação e a utilizar corretamente o dispositivo de injeção de adrenalina
 - entregar o guia para os doentes e os observadores treinados e o cartão de alerta do doente
 - Informações sobre o estudo observacional para avaliar a segurança a longo prazo e sobre a importância de contribuir para esse estudo, se for caso disso

- **O pacote de informações para o doente** deve conter:
 - O folheto informativo para o doente
 - O guia para os doentes e os observadores treinados
 - O cartão de alerta do doente

- **O guia para os doentes e os observadores treinados** deve conter as seguintes mensagens essenciais:
 - Descrição dos sinais e sintomas de reações alérgicas graves
 - Informações sobre as medidas a tomar pelo doente e/ou pelo observador treinado em caso de ocorrência de uma reação alérgica grave
 - Descrição das medidas de minimização do risco necessárias para minimizar o risco de reações alérgicas graves, mais concretamente:
 - Requisitos de pré-medicação
 - Necessidade de ter sempre consigo o dispositivo de injeção de adrenalina
 - Necessidade de ter um observador treinado durante pelo menos os primeiros 6 meses de tratamento
 - A necessidade de contactar o médico prescriptor em caso de reação alérgica grave antes de continuar o tratamento
 - A importância de ter sempre consigo o cartão de alerta do doente

- **O cartão de alerta do doente** deve conter as seguintes mensagens essenciais:
 - Uma mensagem de aviso para qualquer profissional de saúde que possa tratar o doente de que este está a utilizar Palynziq e que foram observadas reações alérgicas graves associadas a este medicamento
 - Sinais ou sintomas de reações alérgicas graves e medidas a tomar perante uma destas reações
 - A importância de ter sempre consigo um dispositivo de injeção de adrenalina e o cartão de alerta do doente
 - Contactos de emergência para o doente e o contacto do médico prescriptor

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE 2,5 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Palynziq 2,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegvaliase

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

Cada seringa pré-cheia contém 2,5 mg de pegvaliase em 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: trometamol, cloridrato de trometamol, cloreto de sódio, ácido *trans*-cinâmico, água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

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. Não congelar.

Pode ser conservado fora do frigorífico (abaixo de 25 °C) durante um único período de 30 dias, no máximo.

Data de remoção do 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**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

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

EU/1/19/1362/001 seringa pré-cheia de 2,5 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Palynziq 2,5 mg

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 NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

COBERTURA DA BANDEJA DE 2,5 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Palynziq 2,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegvaliase

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioMarin International Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via subcutânea

Data de remoção do frigorífico: ____/____/____

Destacar por aqui

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

SERINGA PRÉ-CHEIA DE 2,5 MG

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

Palynziq 2,5 mg injetável
pegvaliase
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA DE 10 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Palynziq 10 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegvaliase

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

Cada seringa pré-cheia contém 10 mg de pegvaliase em 0,5 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: trometamol, cloridrato de trometamol, cloreto de sódio, ácido *trans*-cinâmico, água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

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. Não congelar.

Pode ser conservado fora do frigorífico (abaixo de 25 °C) durante um único período de 30 dias, no máximo.

Data de remoção do 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

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

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

EU/1/19/1362/002 seringa pré-cheia de 10 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Palynziq 10 mg

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 NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

COBERTURA DA BANDEJA DE 10 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Palynziq 10 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegvaliase

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioMarin International Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via subcutânea

Data de remoção do frigorífico: ____/____/____

Destacar por aqui

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

SERINGA PRÉ-CHEIA DE 10 MG

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

Palynziq 10 mg injetável
pegvaliase
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA DE 20 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Palynziq 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegvaliase

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

Cada seringa pré-cheia contém 20 mg de pegvaliase em 1 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: trometamol, cloridrato de trometamol, cloreto de sódio, ácido *trans*-cinâmico, água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia
10 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

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. Não congelar.

Pode ser conservado fora do frigorífico (abaixo de 25 °C) durante um único período de 30 dias, no máximo.

Data de remoção do 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

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

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

EU/1/19/1362/003 1 x seringa pré-cheia de 20 mg
EU/1/19/1362/004 10 x seringas pré-cheias de 20 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Palynziq 20 mg

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 NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

COBERTURA DA BANDEJA DE 20 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Palynziq 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia
pegvaliase

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioMarin International Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via subcutânea

Data de remoção do frigorífico: ____/____/____

Destacar por aqui

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

SERINGA PRÉ-CHEIA DE 20 MG

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

Palynziq 20 mg injetável
pegvaliase
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Palynziq 2,5 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Palynziq 10 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Palynziq 20 mg solução injetável em seringa pré-cheia

pegvaliase

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, farmacêutico ou enfermeiro.
- 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, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Palynziq e para que é utilizado

Palynziq contém a substância ativa pegvaliase, uma enzima com a capacidade de decompor uma substância chamada fenilalanina no organismo. Palynziq é um tratamento para doentes com idade igual ou superior a 16 anos que tenham fenilcetonúria, uma doença hereditária rara que resulta na acumulação no organismo da fenilalanina proveniente das proteínas nos alimentos. As pessoas com fenilcetonúria apresentam níveis altos de fenilalanina, o que pode resultar em problemas de saúde graves. Palynziq reduz os níveis de fenilalanina no sangue dos doentes com fenilcetonúria e cujos níveis de fenilalanina no sangue não se consigam manter abaixo dos 600 micromol/l através de outros métodos como, por exemplo, a alimentação.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Palynziq

Não utilize Palynziq

- se tem alergia grave à pegvaliase ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou a outro medicamento que contenha polietilenoglicol (PEG).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Palynziq.

Reações alérgicas

Poderá ter reações alérgicas durante o tratamento com Palynziq. O seu médico irá informá-lo sobre como pode gerir as suas reações alérgicas, com base na gravidade da reação, e irá receitar-lhe medicamentos adicionais para controlar a reação.

Antes de utilizar Palynziq, informe o seu médico se não puder ou não quiser utilizar um dispositivo de injeção de adrenalina para tratar uma reação alérgica grave ao Palynziq.

Palynziq pode causar reações alérgicas graves, as quais podem ser potencialmente fatais e que podem acontecer em qualquer momento após uma injeção com Palynziq.

- ***Interrompa as injeções de Palynziq se ocorrer qualquer um dos sintomas seguintes.***
 - Inchaço da cara, olhos, lábios, boca, garganta, língua, mãos e/ou pés
 - Dificuldade ao respirar ou pieira
 - Aperto da garganta ou sensação de sufocação
 - Dificuldade ao engolir ou falar
 - Tonturas ou desmaio
 - Perda de controlo da urina ou fezes
 - Batimento rápido do coração
 - Urticária (erupção na pele com papos e comichão) que se alastra rapidamente
 - Afrontamento (calores)
 - Cólicas ou dores de barriga graves, vômito ou diarreia
- ***Utilize o dispositivo de injeção de adrenalina de acordo com as instruções do seu médico e procure auxílio médico imediatamente.***

O seu médico irá receitar-lhe um dispositivo de injeção de adrenalina para utilizar em caso de reação alérgica grave. O médico irá dar-lhe formação, e à pessoa responsável por lhe prestar assistência, sobre quando e como utilizar a adrenalina. Mantenha o dispositivo de injeção de adrenalina sempre consigo.

Durante pelo menos os primeiros 6 meses de tratamento, deverá ter alguém consigo quando administrar a autoinjeção com Palynziq. Esta pessoa deverá permanecer consigo durante pelo menos 1 hora após a injeção para observar eventuais sinais e sintomas de uma reação alérgica grave e, se necessário, administrar-lhe uma injeção de adrenalina e contactar os serviços de emergência médica.

Se tiver uma reação alérgica grave, não continue a utilizar Palynziq antes de falar com o médico que lhe receitou Palynziq. Informe o seu médico se tiver uma reação alérgica grave. O seu médico irá decidir se pode continuar o tratamento com Palynziq.

Tempo necessário para diminuir os seus níveis de fenilalanina no sangue

O médico irá iniciar o seu tratamento com Palynziq numa dose baixa e irá aumentar a dose lentamente. Demorará algum tempo para encontrar a dose que funciona melhor para reduzir os seus níveis de fenilalanina no sangue. Na maioria das pessoas, isto acontece após 18 meses, mas, em alguns casos, pode demorar até 30 meses.

Injeção de outros medicamentos que contêm PEG durante a utilização de Palynziq

Palynziq inclui um ingrediente chamado polietilenoglicol (PEG). Se injetar Palynziq em conjunto com outro medicamento injetável que contenha PEG, tal como o acetato de medroxiprogesterona PEGuilado, poderá ocorrer uma reação alérgica. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a injetar, tiver injetado recentemente, ou se vier a injetar outros medicamentos.

Níveis demasiado baixos de fenilalanina no sangue

Poderá apresentar níveis demasiado baixos de fenilalanina no sangue durante a utilização de Palynziq. O seu médico irá verificar os seus níveis de fenilalanina no sangue mensalmente. Se os seus níveis de fenilalanina no sangue forem demasiado baixos, o seu médico poderá pedir-lhe para mudar a sua alimentação e/ou reduzir a dose de Palynziq. O seu médico irá verificar os seus níveis de fenilalanina no sangue de 2 em 2 semanas até os níveis de fenilalanina no sangue regressarem ao normal.

Crianças e adolescentes

Não existem informações sobre a segurança e eficácia de Palynziq em crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade com fenilcetonúria. Por este motivo, este medicamento não deve ser utilizado em pessoas com menos de 16 anos de idade.

Outros medicamentos e Palynziq

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

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Palynziq não é recomendado durante a gravidez, a não ser que a sua condição exija o tratamento com Palynziq e se os outros métodos de controlo dos níveis de fenilalanina no sangue não funcionarem. Se os seus níveis de fenilalanina no sangue forem demasiado altos ou demasiado baixos durante a gravidez, isso poderá prejudicá-la ou ao seu bebé. O seu médico irá decidir, em conjunto consigo, a melhor forma de controlar os seus níveis de fenilalanina no sangue. É muito importante manter os seus níveis de fenilalanina sob controlo antes e durante a gravidez.

Desconhece-se se Palynziq é excretado no leite humano ou se poderá afetar o seu bebé. Fale com o seu profissional de saúde sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé se estiver a utilizar Palynziq.

Desconhece-se se Palynziq tem efeitos sobre a fertilidade. Estudos em animais sugerem que as mulheres podem ter dificuldades em engravidar se os seus níveis de fenilalanina no sangue forem anormalmente baixos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Palynziq pode afetar a sua capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas se tiver uma reação alérgica grave.

Palynziq contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por seringa pré-cheia, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Palynziq

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Palynziq é administrado como uma injeção debaixo da pele (injeção subcutânea).

Dose

- O tratamento com Palynziq será iniciado na dose mais baixa. Será utilizada a seringa de 2,5 mg, uma vez por semana, durante pelo menos as primeiras 4 semanas. A seringa de 2,5 mg tem um êmbolo branco.
- O seu médico irá, depois, aumentar lentamente a sua dose e/ou a frequência com que injeta Palynziq. O seu médico irá dizer-lhe durante quanto tempo deve manter a mesma dose. Aumentar a dose lentamente permite ao seu organismo ajustar-se a este medicamento.
- O objetivo é atingir uma dose diária que reduza os níveis de fenilalanina no sangue para o intervalo alvo de 120 a 600 micromol/l, sem causar demasiados efeitos secundários. Tipicamente, os doentes precisam de uma dose diária de 20 mg, 40 mg ou 60 mg para atingir o nível pretendido de fenilalanina no sangue.

Exemplo de passos para atingir o objetivo de fenilalanina no sangue

Dose de Palynziq e frequência de administração	Cor da seringa
2,5 mg, uma vez por semana	Êmbolo branco
2,5 mg, duas vezes por semana	
10 mg, uma vez por semana	Êmbolo verde
10 mg, duas vezes por semana	
10 mg, quatro vezes por semana	
10 mg diariamente	
20 mg diariamente	Êmbolo azul
40 mg diariamente (2 injeções da seringa pré-cheia de 20 mg) ¹	
60 mg diariamente (3 injeções da seringa pré-cheia de 20 mg) ¹	

¹ Se precisar de mais do que uma injeção para receber a sua dose diária, todas as injeções devem ser efetuadas à mesma hora e os locais de injeção devem estar separados uns dos outros por, pelo menos, 5 centímetros. Não divida a sua dose diária ao longo do dia.

- O seu médico continuará a verificar os seus níveis de fenilalanina no sangue durante o tratamento e poderá ajustar a sua dose de Palynziq ou pedir-lhe para mudar a sua alimentação.
- O seu médico precisará de verificar os seus níveis de fenilalanina no sangue mensalmente para determinar se este medicamento está a funcionar para si.

Iniciar o tratamento com Palynziq

- Será um profissional de saúde a administrar a injeção de Palynziq até que o doente (ou um prestador de cuidados) seja capaz de o fazer sozinho.
- O seu médico irá receitar-lhe medicamentos que deverá tomar antes da injeção com Palynziq, por exemplo paracetamol, fexofenadina e/ou ranitidina. Estes medicamentos ajudam a reduzir os sintomas de uma reação alérgica.
- O doente será monitorizado por um profissional de saúde durante pelo menos 1 hora após a administração de Palynziq, de modo a detetar sinais e sintomas de uma reação alérgica.
- O seu médico também irá receitar-lhe um dispositivo de injeção de adrenalina para utilizar em caso de qualquer reação alérgica grave. O seu profissional de saúde irá também informá-lo acerca dos sinais e sintomas a que deverá estar atento e do que deve fazer em caso de reação alérgica grave.
- O seu médico irá mostrar-lhe como e quando deve utilizar o dispositivo de injeção de adrenalina. Mantenha o dispositivo sempre consigo.

Continuar o tratamento com Palynziq

- Este medicamento é fornecido em seringas pré-cheias com 3 dosagens diferentes (2,5 mg – êmbolo branco, 10 mg – êmbolo verde, ou 20 mg – êmbolo azul). Poderá ser necessário utilizar mais do que uma seringa pré-cheia para atingir a dose que lhe foi prescrita. O seu profissional de saúde irá dizer-lhe que seringa, ou que combinação de seringas, deve utilizar e mostrar-lhe (ou a um prestador de cuidados) como injetar Palynziq.
- As “Instruções de utilização” (secção 7 deste folheto informativo) mostram:
 - como preparar e injetar Palynziq e
 - como eliminar as seringas de Palynziq corretamente depois da utilização
- O seu médico irá dizer-lhe durante quanto tempo deverá continuar a tomar medicamentos como, por exemplo, paracetamol, fexofenadina e/ou ranitidina, antes de tomar Palynziq.

- Durante pelo menos os primeiros 6 meses de tratamento com Palynziq, o doente tem de estar acompanhado por outra pessoa durante a autoinjeção com Palynziq, assim como durante pelo menos 1 hora após a injeção para observar eventuais sinais e sintomas de uma reação alérgica grave e, se necessário, administrar uma injeção de adrenalina ao doente e contactar os serviços médicos de emergência.
 - O seu médico irá ensinar esta pessoa a reconhecer os sinais e sintomas de uma reação alérgica grave e a administrar uma injeção de adrenalina.
 - O seu médico irá informá-lo se for necessário manter o observador durante mais de 6 meses.
- Não mude a sua ingestão de proteínas na alimentação sem indicação do seu médico.

Se utilizar mais Palynziq do que deveria

Se utilizar mais Palynziq do que deveria, informe o seu médico. Ver a secção 4 para informações pormenorizadas sobre o que fazer consoante os seus sintomas.

Caso se tenha esquecido de utilizar Palynziq

Se se esquecer de tomar uma dose, tome a dose seguinte na altura prevista. Não tome duas doses de Palynziq para compensar uma dose em falta.

Se parar de tomar Palynziq

Se parar o tratamento com Palynziq, os seus níveis de fenilalanina no sangue deverão aumentar. Fale com o seu médico antes de parar o tratamento com Palynziq.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

As reações alérgicas ocorrem muito frequentemente (*podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas*) e variam em termos de gravidade. Os sintomas de reação alérgica podem incluir erupção na pele, comichão, inchaço da cabeça ou da cara, olhos lacrimejantes ou com comichão, tosse, dificuldade ao respirar, pieira e tonturas. O seu médico irá explicar-lhe como gerir estas reações alérgicas com base na respetiva gravidade e irá receitar-lhe medicamentos adicionais para gerir estas reações. Algumas destas reações alérgicas podem ser mais graves, conforme descrito em seguida, e exigem auxílio imediato.

Os efeitos indesejáveis graves incluem:

- Reações alérgicas graves súbitas: (*Frequentes – podem afetar até 1 em cada 10 pessoas*). Interrompa as injeções de Palynziq se observar algum sinal súbito e grave de alergia ou uma combinação dos sinais indicados em seguida.
 - Inchaço da cara, olhos, lábios, boca, garganta, língua, mãos e/ou pés
 - Dificuldade ao respirar ou pieira
 - Aperto da garganta ou uma sensação de sufocação
 - Dificuldade ao engolir ou falar
 - Tonturas ou desmaio
 - Perda de controlo da urina ou fezes
 - Batimento rápido do coração
 - Urticária (erupção na pele com papos e comichão) que se alastra rapidamente
 - Afrontamento (calores)
 - Cólicas ou dores de barriga graves, vômito ou diarreia

Utilize o dispositivo de injeção de adrenalina de acordo com as instruções do seu médico e procure auxílio médico imediatamente. O seu médico irá receitar-lhe um dispositivo de injeção de adrenalina para utilizar em caso de reação alérgica grave. O médico irá dar-lhe formação e instruções, e a pessoa responsável por lhe prestar assistência, sobre quando e como utilizar a adrenalina. Mantenha o dispositivo de injeção de adrenalina sempre consigo.

Contacte o seu médico **imediatamente** se tiver o seguinte:

- Um tipo de reação alérgica chamada “doença do soro” que inclui uma combinação de febre (temperatura alta), erupção na pele e dores nos músculos e nas articulações (*Frequente – pode afetar até 1 em cada 10 pessoas*)

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- vermelhidão, inchaço, pisadura, sensibilidade ou dor na pele no local onde injetou Palynziq
- dor nas articulações
- diminuição dos fatores de complemento C3 e C4 (que fazem parte do seu sistema imunitário) observada numa análise de sangue
- reação alérgica
- níveis de fenilalanina demasiado baixos nas análises de sangue
- dores de cabeça
- erupção na pele
- dores de barriga
- enjoos (náuseas)
- vômito
- urticária (erupção na pele com papos e comichão)
- comichão
- enfraquecimento ou perda de cabelo
- tosse
- aumento da proteína C reativa (PCR) numa análise de sangue (a PCR é uma proteína que indica a presença de inflamação)
- gânglios inchados no pescoço, nas axilas ou nas virilhas
- vermelhidão da pele
- dores musculares
- diarreia
- fadiga (sensação de cansaço)

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- dificuldade ao respirar
- rigidez nas articulações
- inchaço nas articulações
- rigidez muscular
- erupção da pele com pequenos papos
- formação de bolhas ou exfoliação da camada exterior de pele

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. 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 Palynziq

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

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

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Se necessário, Palynziq pode ser conservado fora do frigorífico (abaixo de 25 °C) na respetiva bandeja selada durante um único período de 30 dias, no máximo, afastado de fontes de calor. Registe a data de remoção do frigorífico na bandeja do medicamento por abrir. Depois de ser conservado fora do frigorífico, o medicamento não pode ser colocado novamente no frigorífico.

Não utilize este medicamento se a seringa pré-cheia estiver danificada ou se verificar que a solução apresenta um aspeto descolorado ou turvo ou partículas visíveis.

Utilize procedimentos de eliminação seguros para as seringas. 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 Palynziq

- A substância ativa é a pegvaliase.
Cada seringa pré-cheia de 2,5 mg contém 2,5 mg de pegvaliase em 0,5 ml de solução.
Cada seringa pré-cheia de 10 mg contém 10 mg de pegvaliase em 0,5 ml de solução.
Cada seringa pré-cheia de 20 mg contém 20 mg de pegvaliase em 1 ml de solução.
- Os outros componentes são trometamol, cloridrato de trometamol, cloreto de sódio (ver secção 2 para mais informações), ácido *trans*-cinâmico, água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Palynziq e conteúdo da embalagem

Palynziq solução injetável (injetável) é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido. A seringa pré-cheia inclui uma proteção automática da agulha.

Seringa pré-cheia de 2,5 mg (êmbolo branco)

Cada caixa de 2,5 mg contém 1 seringa pré-cheia.

Seringa pré-cheia de 10 mg (êmbolo verde)

Cada caixa de 10 mg contém 1 seringa pré-cheia.

Seringa pré-cheia de 20 mg (êmbolo azul)

Cada caixa de 20 mg contém 1 ou 10 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

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.

7. Instruções de utilização

ANTES DE COMEÇAR

Leia estas instruções de utilização antes de começar a utilizar a seringa pré-cheia de Palynziq e sempre que receber uma nova prescrição. Podem existir novas informações. Adicionalmente, fale com o seu profissional de saúde sobre a sua condição médica ou o seu tratamento.

Siga estas instruções cuidadosamente durante a utilização de Palynziq. Se o seu profissional de saúde decidir que você ou o seu prestador de cuidados pode administrar as injeções de Palynziq em casa, o profissional de saúde irá mostrar-lhe ou ao seu prestador de cuidados como injetar Palynziq antes de o fazerem pela primeira vez. **Não** injete Palynziq antes de o seu profissional de saúde lhe mostrar, ou ao seu prestador de cuidados, como o fazer.

Fale com o seu profissional de saúde se tiver qualquer dúvida sobre como injetar Palynziq corretamente.

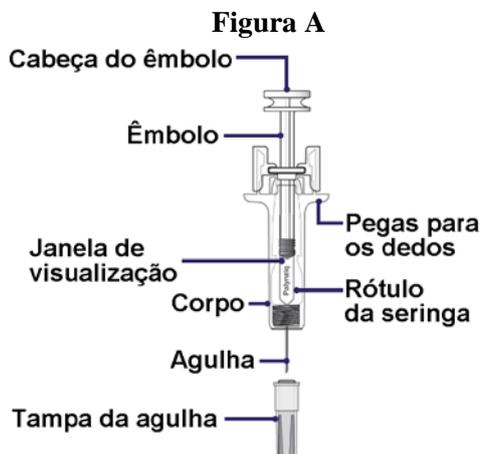
Não partilhe as suas seringas pré-cheias com ninguém.

Para obter instruções sobre a conservação, consulte a secção 5 “*Como conservar Palynziq*” deste folheto informativo.

Informações importantes acerca da utilização da seringa pré-cheia de Palynziq:

- Utilize cada seringa pré-cheia de Palynziq apenas uma vez. **Não** utilize uma seringa de Palynziq mais do que uma vez.
- **Nunca** puxe o êmbolo para trás.
- **Não** retire a tampa da agulha antes de estar preparado para realizar a injeção.

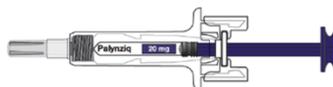
A Figura A abaixo ilustra o aspeto da seringa pré-cheia antes da utilização.



Selecione a(s) seringa(s) pré-cheia(s) de Palynziq correta(s) para a sua dose:

Ao receber a(s) sua(s) seringa(s) pré-cheia(s) de Palynziq, confirme que o nome “Palynziq” está impresso na(s) caixa(s).

- As seringas pré-cheias de Palynziq estão disponíveis em 3 dosagens diferentes: 2,5 mg, 10 mg e 20 mg.
- Poderá ser necessário utilizar mais do que uma seringa pré-cheia para atingir a dose que lhe foi prescrita. O seu profissional de saúde irá dizer-lhe que seringa, ou que combinação de seringas, deve utilizar. Fale com o seu profissional de saúde se tiver alguma dúvida.
- Antes de injetar Palynziq, verifique cada caixa e seringa para garantir que tem a seringa pré-cheia correta para a dose que lhe foi prescrita.

Figura B**Dosagem de 2,5 mg****Dosagem de 10 mg****Dosagem de 20 mg****PREPARAÇÃO PARA A INJEÇÃO****Passo 1: Reunir o material necessário:**

Reúna o material necessário para a injeção e coloque-o sobre uma superfície plana e limpa. Retire do frigorífico o número necessário de caixas para a sua dose.

Material necessário para a injeção de Palynziq:

- Seringa(s) pré-cheia(s) de Palynziq em bandeja(s) selada(s). Cada bandeja contém 1 seringa.
- compressa de gaze ou bola de algodão
- 1 toalhete de álcool
- 1 penso
- 1 recipiente resistente a perfuração ou adequado para a eliminação de objetos cortantes

Passo 2: Remover a(s) bandeja(s) de Palynziq da caixa e verificar o prazo de validade:

- Retire do frigorífico as caixas necessárias para a sua dose. Verifique o prazo de validade impresso na caixa. Se tiver passado o prazo de validade, não utilize a seringa pré-cheia dessa caixa.
- Abra cada caixa e retire a bandeja selada necessária para a sua dose.
- Coloque cada bandeja selada sobre uma superfície plana e limpa, fora do alcance de crianças e animais domésticos.
- Coloque a caixa com qualquer bandeja restante novamente no frigorífico. Se não tiver acesso a um frigorífico, consulte a secção 5 “*Como conservar Palynziq*” neste folheto informativo.

Passo 3: Deixar a(s) bandeja(s) de Palynziq repousar à temperatura ambiente durante 30 minutos antes de abrir:

Deixe a(s) bandeja(s) selada(s) de Palynziq repousar à temperatura ambiente durante **pelo menos 30 minutos**. A injeção de Palynziq frio pode ser desconfortável.

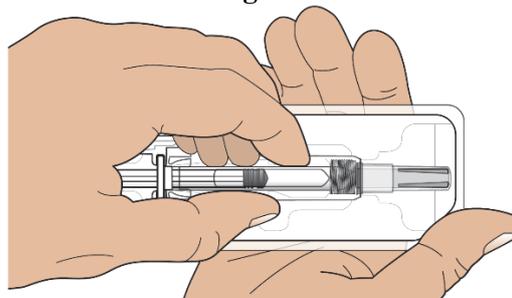
- **Não** utilize qualquer outro método para aquecer a seringa pré-cheia. **Não** utilize um micro-ondas nem coloque as seringas em água quente.

Passo 4: Remover a seringa da bandeja:

Destaque a cobertura da bandeja. Segure a parte média do corpo da seringa pré-cheia e retire a seringa pré-cheia da bandeja (ver Figura C).

- **Não** utilize a seringa pré-cheia se parecer danificada ou previamente utilizada. Utilize uma seringa pré-cheia nova para a sua injeção.
- **Não** retire a tampa da agulha da sua seringa pré-cheia.
- **Não** agite nem role a seringa nas suas mãos.

Figura C

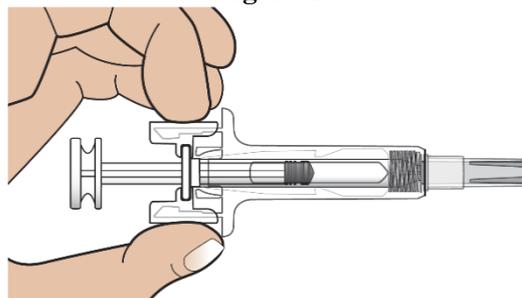


Passo 5: Verificar a dosagem da seringa e a presença de partículas:

Verifique o rótulo da seringa para garantir que tem a dosagem correta, correspondente à dose que lhe foi prescrita. Observe o líquido através da janela de visualização (ver Figura D). O líquido deverá ser transparente e incolor a amarelo pálido. É normal ver-se uma bolha de ar.

- **Não** bata na seringa nem tente empurrar a bolha para fora.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se o líquido tiver uma aparência turva ou descolorada, ou apresentar aglomerados ou partículas. Utilize uma seringa pré-cheia nova para a sua injeção.

Figura D



INJETAR PALYNZIQ

Passo 6: Escolha o local de injeção.

Os locais de injeção recomendados são:

- A parte anterior média das coxas.
- A parte inferior do abdómen, exceto a área de 5 centímetros em redor do umbigo.

Se a injeção for administrada por um prestador de cuidados, é possível utilizar a parte superior das nádegas e a parte posterior dos braços (ver Figura E).

Nota:

- **Não** administre a injeção em sinais, cicatrizes, marcas de nascença, nódoas negras, erupções na pele ou áreas em que a pele esteja dura, sensível, vermelha, danificada, queimada, inflamada ou tatuada.
- Se precisar de mais do que 1 injeção para a sua dose diária, os locais de injeção devem estar separados entre si por, pelo menos, 5 centímetros (ver Figuras E e F).
- Mude (rode) os locais de injeção a cada dia. Escolha um local de injeção situado a, pelo menos, 5 centímetros do(s) local(is) de injeção utilizado(s) no dia anterior. Este pode ser na mesma parte do corpo ou noutra parte do corpo (ver Figuras E e F).

Passo 7: Lave bem as mãos com água e sabão (ver Figura G).

Passo 8: Limpe o local escolhido com um toalhete de álcool. Deixe a pele secar ao ar durante, pelo menos, 10 segundos antes de administrar a injeção (ver Figura H).

- **Não** toque no local de injeção limpo.
- **Não** retire a tampa da agulha antes de estar preparado para injetar Palynziq.
- Antes da injeção, certifique-se de que a agulha não está danificada ou dobrada.

Figura E

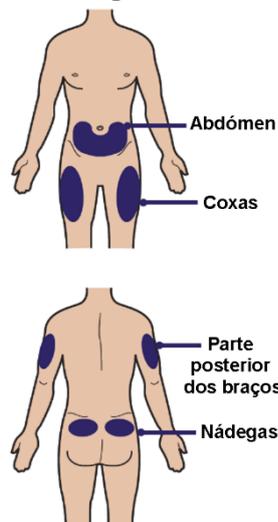


Figura F

Locais de injeção com pelo menos 5 cm de separação

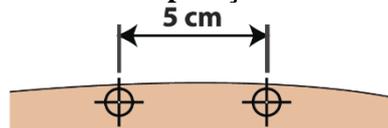
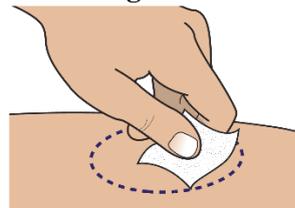


Figura G



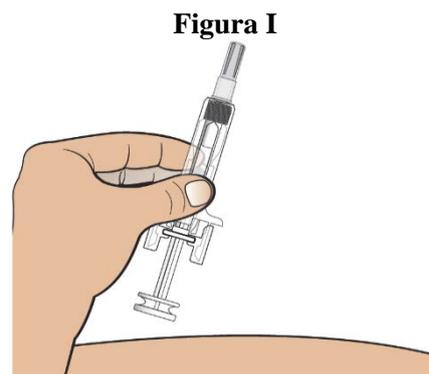
Figura H



Injetar Palynziq

Passo 9: Segure no corpo da seringa pré-cheia com uma mão, com a agulha virada para longe do seu corpo (ver Figura I).

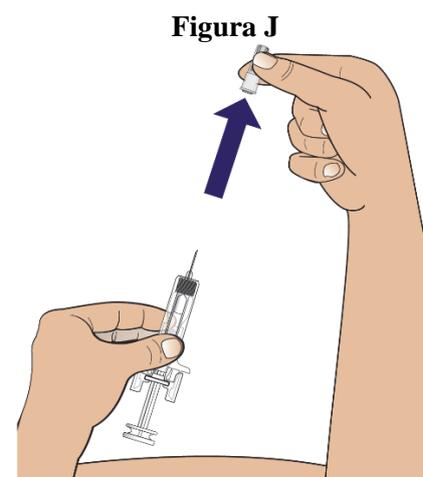
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se esta tiver caído. Utilize uma seringa pré-cheia nova para a sua injeção.



Passo 10: Puxe a tampa da agulha a direito para fora da agulha (ver Figura J).

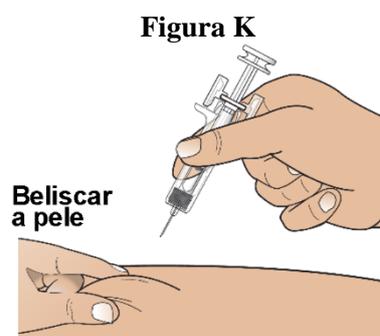
- **Não** rode a tampa da agulha durante a remoção.
- **Não** segure a seringa pré-cheia pelo êmbolo ou pela cabeça do êmbolo ao remover a tampa da agulha.

Poderá observar uma gota de líquido na ponta da agulha. Isso é normal. **Não** limpe esta gota. Elimine a tampa da agulha num recipiente resistente a perfuração ou adequado para a eliminação de objetos cortantes.



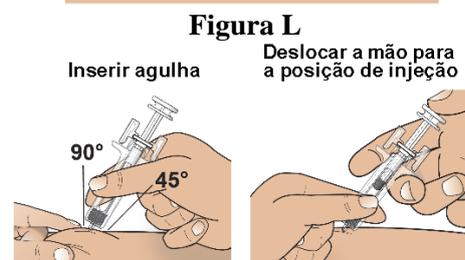
Passo 11: Segure no corpo da seringa pré-cheia com 1 mão, entre o polegar e o indicador. Utilize a outra mão para beliscar a pele em redor do local de injeção. Segure a pele firmemente (ver Figura K).

- **Não** toque na cabeça do êmbolo ao inserir a agulha na pele.

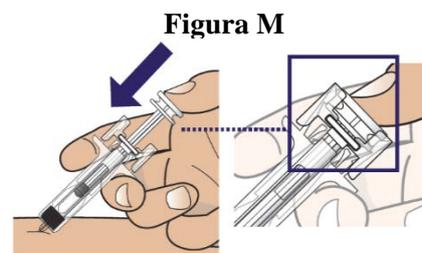


Passo 12: Utilize um movimento rápido para inserir a agulha completamente na pele beliscada, a um ângulo entre 45 e 90 graus (ver Figura L).

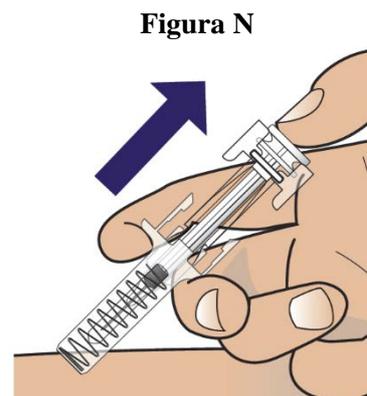
Solte a pele beliscada. Utilize essa mão para segurar e fixar a parte inferior da seringa. Coloque o polegar da outra mão sobre a cabeça do êmbolo (ver Figura L).



Passo 13: Utilize o polegar para pressionar o êmbolo de forma lenta e consistente até ao fundo, para injetar a totalidade do medicamento (ver Figura M). Poderá ser necessário aplicar mais pressão para injetar a totalidade do medicamento com as dosagens de 10 mg e de 20 mg.



Passo 14: Desloque o polegar lentamente para cima para soltar o êmbolo, permitindo que a agulha seja coberta automaticamente pelo corpo da seringa (ver Figura N).



Tratar o local de injeção

Passo 15: Trate o local de injeção (se necessário).

Se observar gotas de sangue no local de injeção, pressione uma bola de algodão ou uma compressa de gaze estéreis sobre o local de injeção durante cerca de 10 segundos. Pode tapar o local de injeção com um penso adesivo, se necessário.

Se for necessário utilizar mais do que uma seringa:

Passo 16: Se o seu profissional de saúde lhe tiver dado instruções para utilizar mais do que uma seringa para a sua dose, repita os passos 4 a 15 acima para cada seringa que utilizar.

- **Nota: Não** administre várias injeções no mesmo local. Os locais de injeção devem estar separados uns dos outros por, pelo menos, 5 centímetros. Ver o passo 6 acerca da escolha de um local de injeção.
- Se for necessário utilizar várias seringas para uma única dose, deverá efetuar todas as injeções à mesma hora. As doses não devem ser divididas ao longo do dia

Se a sua dose exigir mais do que uma seringa, repita os passos 4 a 15 imediatamente para cada seringa que utilizar.

APÓS A INJEÇÃO

Eliminar as seringas usadas

Logo após a utilização, coloque as agulhas e seringas usadas num recipiente resistente a perfuração ou adequado para a eliminação de objetos cortantes. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para determinar o método correto de eliminação do recipiente. Utilize procedimentos de eliminação seguros para as seringas.