

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palynziq 2,5 mg solución inyectable en jeringa precargada
Palynziq 10 mg solución inyectable en jeringa precargada
Palynziq 20 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada de 2,5 mg contiene 2,5 mg de pegvaliasa en 0,5 ml de solución.
Cada jeringa precargada de 10 mg contiene 10 mg de pegvaliasa en 0,5 ml de solución.
Cada jeringa precargada de 20 mg contiene 20 mg de pegvaliasa en 1 ml de solución.

La dosis indica la cantidad de fenilalanina amonio liasa (rAvPAL, por sus siglas en inglés) de pegvaliasa, sin considerar la pegilación.

El principio activo es un conjugado covalente de la proteína fenilalanina amonio liasa (rAvPAL)* con NHS-metoxipolietilenglicol (NHS-PEG).

* *Anabaena variabilis* rAvPAL producido en *Escherichia coli* por tecnología de ADN recombinante.

La potencia de este medicamento no se debe comparar con la de otras proteínas pegiladas o no pegiladas de la misma clase terapéutica. Para más información, ver sección 5.1.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución de incolora a amarillo pálido, transparente a ligeramente opalescente, con un pH de 6,6 a 7,4.

Jeringa precargada de 2,5 mg:

Osmolalidad: 260–290 mOsm/kg

Jeringa precargada de 10 mg y 20 mg:

Osmolalidad: 285–315 mOsm/kg, solución viscosa

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Palynziq está indicado para el tratamiento de pacientes de 16 años o más con fenilcetonuria (FCU) que no tienen un control adecuado de la fenilalanina en sangre (niveles de fenilalanina en sangre superiores a 600 micromol/l) a pesar del tratamiento previo con las opciones de tratamiento disponibles.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la FCU.

Posología

Antes de iniciar el tratamiento, se debe determinar el nivel de fenilalanina en sangre. Se recomienda controlar el nivel de fenilalanina en sangre una vez al mes.

La ingesta de fenilalanina con la dieta se debe mantener constante hasta que se establezca la dosis de mantenimiento.

Pautas posológicas

Inducción

Se recomienda una dosis inicial de Palynziq de 2,5 mg una vez a la semana durante 4 semanas.

Ajuste de dosis

La dosis se debe aumentar de forma gradual en función de la tolerabilidad a la dosis diaria de mantenimiento requerida para alcanzar un nivel de fenilalanina en sangre de 120 a 600 micromol/l, como se indica en la tabla 1.

Mantenimiento

La dosis de mantenimiento se determina de forma individual para lograr el control de la fenilalanina en sangre del paciente (es decir, un nivel de fenilalanina de 120 a 600 micromol/l), teniendo en cuenta su tolerabilidad a Palynziq y la ingesta de proteínas en la dieta (ver tabla 1).

Tabla 1: Pauta posológica recomendada

	Dosis¹ administrada por vía subcutánea	Duración antes del siguiente aumento de dosis
Inducción	2,5 mg una vez a la semana	4 semanas ²
Ajuste de dosis	2,5 mg dos veces a la semana	1 semana ²
	10 mg una vez a la semana	1 semana ²
	10 mg dos veces a la semana	1 semana ²
	10 mg cuatro veces a la semana	1 semana ²
	10 mg al día	1 semana ²
Mantenimiento ³	20 mg al día	De 12 semanas a 24 semanas ²
	40 mg al día (2 inyecciones consecutivas de la jeringa precargada de 20 mg) ⁴	16 semanas ²
	60 mg al día (3 inyecciones consecutivas de la jeringa precargada de 20 mg) ⁴	Dosis máxima recomendada

¹ Si los niveles de fenilalanina en sangre son inferiores a 30 micromol/l, se debe aumentar la ingesta de proteínas de la dieta para alcanzar los niveles adecuados y, si es necesario, después, se debe reducir la dosis de Palynziq (ver sección 4.4, Hipofenilalaninemia).

² En función de la tolerabilidad del paciente a Palynziq se puede necesitar más tiempo antes de aumentar cada dosis.

³ La dosis de mantenimiento se determina de forma individual para lograr niveles de fenilalanina en sangre de 120 a 600 micromol/l.

⁴ Si se necesitan varias inyecciones para completar una dosis única, las inyecciones se deben administrar en el mismo momento del día, dejando una distancia de al menos 5 cm entre cada zona de inyección. Las dosis no se deben distribuir a lo largo del día (ver Forma de administración).

Ajuste de dosis

Durante las fases de ajuste de dosis y mantenimiento del tratamiento con Palynziq, los pacientes pueden desarrollar niveles de fenilalanina en sangre inferiores a 30 micromol/l. Para tratar la hipofenilalaninemia, se debe aumentar la ingesta de proteínas de la dieta a niveles adecuados y, a continuación, si es necesario, se debe reducir la dosis de Palynziq. En los pacientes que presenten hipofenilalaninemia pese a la ingesta adecuada de proteínas, las reducciones de las dosis pueden ser el método más eficaz para controlarla (ver sección 5.2, Efecto de la exposición). Se debe controlar a los pacientes cada 2 semanas hasta que los niveles de fenilalanina en sangre estén dentro de un intervalo clínicamente aceptable (ver sección 4.4, Hipofenilalaninemia).

Si la hipofenilalaninemia se desarrolla antes de alcanzar la dosis diaria, la dosis se puede reducir a la dosis previa. Si la hipofenilalaninemia se desarrolla una vez alcanzada la dosis diaria, la dosis se puede reducir, como mínimo, 10 mg cada vez, para alcanzar y mantener los niveles de fenilalanina en sangre dentro del intervalo clínicamente aceptable. En pacientes que experimenten hipofenilalaninemia con una dosis de 10 mg/día, la dosis se puede reducir a 5 mg/día.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Palynziq en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 16 años de edad. No se dispone de datos.

Los datos actualmente disponibles de pacientes entre 16 y 18 años están descritos en las secciones 4.8 y 5.1. En estos pacientes, la posología es la misma que en los adultos.

Forma de administración

Vía subcutánea. Cada jeringa precargada es para un solo uso.

Debido a la posibilidad de que el paciente presente una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda, es necesaria la medicación previa antes de cada dosis durante las fases de inducción y ajuste de dosis (es decir, durante el periodo hasta que el paciente alcance unos niveles de fenilalanina en sangre inferiores a 600 micromol/l durante el tratamiento con una dosis estable; ver sección 4.8). A los pacientes se debe indicar que tomen medicación previa con un antagonista del receptor H1, un antagonista del receptor H2 y un antipirético. Durante la fase de mantenimiento, se podría reconsiderar si la medicación previa es necesaria para las inyecciones posteriores en función de la tolerabilidad del paciente a Palynziq.

La(s) administración(es) inicial(es) se debe(n) realizar bajo la supervisión de un profesional sanitario y se debe observar atentamente a los pacientes durante al menos 60 minutos después de cada inyección (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Antes de la primera dosis de Palynziq, debe enseñarse al paciente a reconocer los signos y los síntomas de una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda y a buscar atención médica inmediata en caso de una reacción, y como administrar de forma adecuada el dispositivo de inyección de adrenalina (autoinyector o jeringa/pluma precargada).

Debe indicarse a los pacientes que lleven consigo un dispositivo de inyección de adrenalina en todo momento durante el tratamiento con Palynziq.

Durante al menos los primeros 6 meses del tratamiento, cuando el paciente se autoinyecte la solución (es decir, cuando la inyección no se realice bajo la supervisión de un profesional sanitario), debe haber presente un observador hasta al menos 60 minutos después de cada inyección. Un observador es una persona que:

- acompaña al paciente durante y después de la administración de Palynziq,

- es capaz de reconocer los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda,
- si está justificado, puede solicitar asistencia médica de urgencia y administrar adrenalina al paciente.

Después de 6 meses de tratamiento con Palynziq, se puede reconsiderar si es necesario que haya presente un observador.

Antes de que el paciente empiece a autoinyectarse el medicamento, un profesional sanitario debe:

- enseñar al paciente cómo autoadministrarse el medicamento de forma adecuada y evaluar si es competente;
- enseñar al observador cómo reconocer los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda y solicitar atención médica inmediata en caso de una reacción, y cómo utilizar de forma adecuada el dispositivo de inyección de adrenalina (autoinyector o jeringa/pluma precargada).

Repetición de la administración tras reacciones de hipersensibilidad sistémicas agudas moderadas: el médico debe evaluar los riesgos y beneficios de volver a administrar el medicamento tras la resolución de la primera reacción de hipersensibilidad sistémica aguda moderada (ver las secciones 4.3 y 4.4). La repetición de la primera dosis se debe realizar bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado para tratar reacciones de hipersensibilidad sistémicas agudas moderadas.

Las zonas del cuerpo recomendadas para las inyecciones son: la parte media frontal de los muslos y la parte inferior del abdomen, dejando 5 cm alrededor del ombligo. Si la inyección la administra el cuidador, también se pueden utilizar la parte superior de las nalgas y la parte superior posterior de los brazos.

Palynziq no se debe inyectar en lugares que tengan lunares, cicatrices, marcas de nacimiento, cardenales o erupciones ni en lugares en los que la piel esté dura, sensible, roja, dañada, quemada, inflamada o tatuada. Se debe comprobar que el paciente no presenta enrojecimiento, hinchazón o dolor a la palpación en la zona de inyección.

Se debe recomendar al paciente o al cuidador que roten las zonas de las inyecciones subcutáneas. En caso de que se necesite administrar más de una inyección para completar una dosis única, se debe dejar una distancia de al menos 5 cm entre cada zona de inyección.

Palynziq es una solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarillo pálido. La solución no se debe utilizar si presenta un aspecto decolorado o turbio, o si tiene partículas visibles.

4.3 Contraindicaciones

Reacción de hipersensibilidad sistémica grave o recurrencia de una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda de gravedad leve a moderada a pegvaliasa, a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1 o a otro medicamento pegilado (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad abarcan un grupo de términos que incluye reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda, otras reacciones de hipersensibilidad sistémica, como angioedema y enfermedad del suero que pueden tener una presentación aguda o crónica, así como reacciones de hipersensibilidad local, como reacciones en la zona de inyección u otras reacciones cutáneas. Se han

notificado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con Palynziq, que se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento. Palynziq también puede aumentar la hipersensibilidad a otros medicamentos inyectables pegilados (ver Efecto de Palynziq en otros medicamentos inyectables pegilados). El riesgo de que se produzca una reacción de hipersensibilidad es 2,6 veces mayor en las fases de inducción/ajuste de dosis que en la fase de mantenimiento.

El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad se debe basar en la gravedad de la reacción. En los ensayos clínicos, el tratamiento ha incluido el ajuste de la dosis, la interrupción o el abandono del tratamiento y la administración de antihistamínicos adicionales, antipiréticos, corticosteroides, adrenalina u oxígeno (ver las secciones 4.2, Forma de administración, y 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda (tipo III)

El mecanismo subyacente de las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda observadas en ensayos clínicos fue hipersensibilidad de tipo III no mediada por IgE (medida por inmunocomplejos) (ver las secciones 4.3 y 4.8). Las manifestaciones de reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda incluyeron una combinación de los signos y síntomas agudos siguientes: síncope, hipotensión, hipoxia, disnea, sibilancia, molestia en el pecho/opresión en el pecho, taquicardia, angioedema (hinchazón de la cara, labios, ojos y lengua), rubefacción, erupción, urticaria, prurito y síntomas gastrointestinales (vómitos, náuseas y diarrea). Las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda se consideraron graves en función de la presencia de cianosis o saturación de oxígeno (SpO₂) inferior o igual al 92 %, hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg en adultos) o síncope. Además, 4 de 16 pacientes (1 %; 4/285) presentaron un total de 5 episodios de reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda considerados graves. El riesgo de que se produzca una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda es 6 veces mayor en las fases de inducción/ajuste de dosis que en la fase de mantenimiento.

Las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda necesitan tratamiento con adrenalina y atención médica inmediata. Se debe prescribir un dispositivo de inyección de adrenalina (un autoinyector o una jeringa/pluma precargada) a los pacientes que reciban este medicamento. Se debe indicar a los pacientes que lleven consigo un dispositivo de inyección de adrenalina en todo momento durante el tratamiento con Palynziq. Se debe enseñar a los pacientes y al observador a reconocer los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda, el uso adecuado del dispositivo de inyección de adrenalina en casos de urgencia y la necesidad de buscar atención médica inmediata. Al prescribir Palynziq, se deben evaluar de nuevo los riesgos asociados con el uso de la adrenalina. Consulte la información del producto de adrenalina para obtener información detallada. En caso de recurrencia de una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda de gravedad leve a moderada, los pacientes deben buscar atención médica inmediata y se debe interrumpir la administración de Palynziq de forma permanente (ver sección 4.3).

Debido a la posibilidad de que el paciente desarrolle reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda, es necesario administrar medicación previa antes de cada dosis durante las fases de inducción y ajuste de dosis (ver sección 4.2, Forma de administración). Se debe indicar a los pacientes la medicación previa con un antagonista del receptor H₁, un antagonista del receptor H₂ y un antipirético. Durante la fase de mantenimiento, se puede reconsiderar si es necesaria la medicación previa para las inyecciones posteriores en función de la tolerabilidad del paciente a Palynziq. Durante al menos los primeros 6 meses del tratamiento, cuando el paciente se autoinyecte la solución (es decir, cuando la inyección no se realice bajo la supervisión de un profesional sanitario), debe haber presente un observador hasta al menos 60 minutos después de cada inyección (ver sección 4.2, Forma de administración).

Otras reacciones de hipersensibilidad sistémica

En caso de otras reacciones de hipersensibilidad sistémica grave (como anafilaxia, angioedema grave o enfermedad del suero grave), los pacientes deben buscar atención médica inmediata y se debe interrumpir la administración de Palynziq de forma permanente (ver sección 4.3).

Repetición de la administración del medicamento tras una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda

El médico debe evaluar los riesgos y beneficios de volver a administrar el medicamento tras la resolución de la primera reacción de hipersensibilidad sistémica aguda de gravedad leve a moderada. En caso de volver a administrar el medicamento, la primera dosis se debe administrar con medicación previa bajo la supervisión de un profesional sanitario capaz de tratar las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda. El médico debe continuar administrando la medicación previa o reconsiderar si es conveniente reanudar su administración.

Ajuste de dosis y tiempo para alcanzar la respuesta

El tiempo de respuesta (es decir, hasta que se alcanzan niveles de fenilalanina en sangre ≤ 600 micromol/l) varía de un paciente a otro. El tiempo para alcanzar una respuesta varió de 0,5 a 54 meses. La mayoría de los pacientes (67 %) alcanzó una respuesta cerca de los 18 meses de tratamiento total. Otro 8 % de los pacientes respondió a Palynziq después de 18 meses de tratamiento. Si un paciente no alcanza una reducción de la fenilalanina en sangre clínicamente relevante después de 18 meses de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación del tratamiento. El médico puede decidir, junto con el paciente, la conveniencia de continuar el tratamiento con Palynziq en los casos en que se obtienen otros efectos beneficiosos (por ejemplo, la capacidad de aumentar la ingesta de proteínas de alimentos o una mejora de los síntomas neurocognitivos).

Efecto de Palynziq en otros medicamentos inyectables pegilados

Las proteínas pegiladas pueden provocar una respuesta inmunitaria. Debido a que los anticuerpos se unen al segmento PEG de la pegvaliasa, existe la posibilidad de que se unan a otros agentes terapéuticos pegilados y aumenten la hipersensibilidad a otros medicamentos inyectables pegilados. En un estudio de dosis única de Palynziq en pacientes adultos con FCU, dos pacientes que recibieron inyecciones concomitantes de suspensión de medroxiprogesterona acetato con PEG presentaron reacciones de hipersensibilidad. Uno de los dos pacientes presentó una reacción de hipersensibilidad el día 15 tras recibir una dosis única de Palynziq, dentro de los 15 minutos posteriores a la administración de medroxiprogesterona acetato. Posteriormente, presentó una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda el día 89, dentro de los 30 minutos posteriores a la administración de la siguiente dosis de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato. El segundo paciente presentó una reacción de hipersensibilidad el día 40 después de recibir una dosis única de Palynziq, dentro de los 10 minutos posteriores a la administración de la suspensión inyectable de medroxiprogesterona acetato. En los ensayos clínicos de Palynziq, la mayoría de los pacientes desarrollaron anticuerpos IgM e IgG anti-PEG después del tratamiento con Palynziq (ver sección 4.8). Se desconoce el impacto de los anticuerpos anti-PEG en los efectos clínicos de otros medicamentos que contienen PEG.

Hipofenilalaninemia

En los ensayos clínicos, el 46 % de los pacientes desarrollaron hipofenilalaninemia (niveles de fenilalanina en sangre inferiores a 30 micromol/l en dos mediciones consecutivas). El riesgo de que se produzca hipofenilalaninemia es 2,1 veces mayor en la fase de mantenimiento que en las fases de inducción/ajuste de dosis (ver sección 4.8).

Se recomienda controlar el nivel de fenilalanina en sangre una vez al mes. En caso de hipofenilalaninemia, se debe aumentar la ingesta diaria de proteínas de la dieta para alcanzar los niveles adecuados y, a continuación, si es necesario, se debe reducir la dosis de Palynziq (ver sección 4.2). En los pacientes que presenten hipofenilalaninemia pese a la ingesta adecuada de proteínas, las reducciones de las dosis pueden ser el método más eficaz para controlarla. Se debe controlar a los pacientes que desarrollen hipofenilalaninemia cada 2 semanas hasta que el nivel de fenilalanina en sangre esté dentro de un intervalo clínicamente aceptable. Se desconocen las consecuencias clínicas a largo plazo de la hipofenilalaninemia crónica.

Con base en los estudios realizados en animales, la hipofenilalaninemia en mujeres embarazadas con FCU tratadas con Palynziq se puede asociar con consecuencias fetales adversas (ver las secciones 4.6 y 5.3). Los niveles de fenilalanina en sangre se deben supervisar con mayor frecuencia antes y durante el embarazo.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa precargada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Palynziq en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción materna asociada con la disminución de los niveles de fenilalanina en sangre por debajo de los niveles normales (ver sección 5.3).

Los niveles de fenilalanina en sangre no controlados (hiperfenilalaninemia) antes y durante el embarazo se asocian con un mayor riesgo de pérdida del feto, defectos de nacimiento importantes (como microcefalia y malformaciones cardíacas importantes), retraso del crecimiento fetal intrauterino y discapacidad intelectual futura con un CI bajo. En caso de hipofenilalaninemia durante el embarazo, existe el riesgo de retraso del crecimiento fetal intrauterino. No se han establecido riesgos adicionales para el feto debido a la hipofenilalaninemia.

Los niveles de fenilalanina en sangre materna se deben mantener estrictamente entre 120 y 360 micromol/l, antes del embarazo y durante este. No se recomienda utilizar Palynziq durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con pegvaliasa y que se hayan agotado las estrategias alternativas para controlar los niveles de fenilalanina.

Lactancia

Se desconoce si la pegvaliasa se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que la pegvaliasa se excreta en la leche. En las crías de estos animales, no se detectó ninguna exposición sistémica a pegvaliasa. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Debido a la falta de datos de seres humanos, Palynziq solo se debe administrar a las mujeres lactantes si el posible beneficio se considera superior al posible riesgo para el lactante.

Fertilidad

No se dispone de datos de seres humanos. Se observaron implantaciones reducidas en ratas hembras normales después de la administración de Palynziq (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Palynziq sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Las reacciones de hipersensibilidad que incluyen síntomas como mareos o síncope pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes presentaron reacciones en la zona de inyección (93 %), artralgia (86 %) y reacciones de hipersensibilidad (75 %). Algunas de las reacciones de hipersensibilidad más significativas desde el punto de vista clínico fueron reacción de hipersensibilidad sistémica aguda (6 %), angioedema (7 %) y enfermedad del suero (2 %) (ver las secciones 4.3 y 4.4).

En los ensayos clínicos, las tasas de reacciones adversas más elevadas se observaron en las fases de inducción y ajuste de dosis (periodo previo para que el paciente alcance unos niveles de fenilalanina en sangre inferiores a 600 micromol/l, durante el tratamiento con una dosis estable), lo que coincidió con el periodo en que se registraron los valores de anticuerpos IgM y anti-PEG más elevados. Las tasas disminuyeron a lo largo del tiempo a medida que maduró la respuesta inmunitaria (ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos en los pacientes tratados con Palynziq.

Las frecuencias se definen en los siguientes términos: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan de mayor a menor gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas en los pacientes tratados con Palynziq

Clasificación de órganos del sistema	Reacción(es) adversa(s)	Inducción/Ajuste de dosis ¹	Mantenimiento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía	Frecuentes (9,8 %)	Muy frecuentes (16 %)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad ²	Muy frecuentes (65 %)	Muy frecuentes (60 %)
	Reacción de hipersensibilidad sistémica aguda ³	Frecuentes (4,6 %)	Frecuentes (1,7 %)
	Angioedema ³	Frecuentes (5,6 %)	Frecuentes (2,8 %)
	Enfermedad del suero ³	Frecuentes (2,1 %)	Poco frecuentes (0,6 %)
	Anafilaxia ⁴	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes (42 %)	Muy frecuentes (47 %)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ²	Muy frecuentes (19 %)	Muy frecuentes (24 %)
	Disnea ²	Frecuentes (4,2 %)	Frecuentes (7,3 %)

Clasificación de órganos del sistema	Reacción(es) adversa(s)	Inducción/Ajuste de dosis¹	Mantenimiento
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal ^{2,5}	Muy frecuentes (19 %)	Muy frecuentes (30 %)
	Náuseas	Muy frecuentes (25 %)	Muy frecuentes (28 %)
	Vómitos	Muy frecuentes (19 %)	Muy frecuentes (27 %)
	Diarrea	Muy frecuentes (13 %)	Muy frecuentes (28 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Frecuentes (6,7 %)	Muy frecuentes (21 %)
	Urticaria	Muy frecuentes (25 %)	Muy frecuentes (24 %)
	Erupción	Muy frecuentes (33 %)	Muy frecuentes (24 %)
	Prurito	Muy frecuentes (25 %)	Muy frecuentes (23 %)
	Eritema	Muy frecuentes (11 %)	Frecuentes (6,7 %)
	Exfoliación de la piel	Poco frecuentes (0,4 %)	Frecuentes (1,7 %)
	Erupción maculopapular	Frecuentes (3,5 %)	Frecuentes (1,79 %)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia ³	Muy frecuentes (79 %)	Muy frecuentes (67 %)
	Mialgia	Muy frecuentes (11 %)	Muy frecuentes (12 %)
	Hinchazón articular	Frecuentes (6,0 %)	Frecuentes (3,9 %)
	Rigidez musculoesquelética	Frecuentes (4,2 %)	Frecuentes (5,6 %)
	Rigidez articular	Frecuentes (6,3 %)	Frecuentes (2,2 %)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en la zona de inyección ³	Muy frecuentes (93 %)	Muy frecuentes (66 %)
	Fatiga	Muy frecuentes (16 %)	Muy frecuentes (24 %)
Exploraciones complementarias	Hipofenilalaninemia	Muy frecuentes (15 %)	Muy frecuentes (65 %)
	Factor del complemento C3 disminuido ⁶	Muy frecuentes (66 %)	Muy frecuentes (73 %)
	Factor del complemento C4 disminuido ⁶	Muy frecuentes (64 %)	Muy frecuentes (39 %)
	Niveles de CRP de alta sensibilidad aumentados ⁷	Muy frecuentes (17 %)	Muy frecuentes (13 %)

¹ Las fases de inducción y ajuste de dosis abarcan el periodo hasta que el paciente alcance unos niveles de fenilalanina en sangre inferiores a 600 micromol/l durante el tratamiento con una dosis estable. Se consideró que los pacientes estaban en la fase de mantenimiento, una vez que se alcanzaron niveles de fenilalanina en sangre inferiores a 600 micromol/l, con dosis estable.

² Las reacciones de hipersensibilidad abarcan un grupo de términos, que incluyen reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda, y que se pueden manifestar como una serie de síntomas incluidos, entre otros, angioedema, mareo, disnea, erupción, enfermedad del suero y urticaria.

³ Ver sección Advertencias y precauciones especiales.

⁴ No puede determinarse la frecuencia de la anafilaxia en el contexto de la poscomercialización.

⁵ Dolor abdominal abarca los siguientes términos: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen y molestia abdominal.

⁶ El factor del complemento C3/C4 disminuido se define como la variación de un valor del complemento inicial normal o elevado a un valor del complemento posterior al inicial bajo.

⁷ Refleja unos niveles de CRP de alta sensibilidad (hsCRP) superiores al límite normal (superiores a 0,287 mg/dl) durante un periodo de 6 meses.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Artralgia y otros signos y síntomas relacionados con las articulaciones

En los ensayos clínicos, el 86 % de los pacientes presentaron episodios compatibles con artralgia (incluidos dolor de espalda, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad y cervicalgia). Los casos de artralgia se produjeron a partir de la primera dosis y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. El riesgo de que se produzca artralgia es 3,1 veces mayor en las fases de inducción/ajuste de dosis que en la fase de mantenimiento.

Se registró artralgia grave (dolor grave que limita las actividades de autocuidado de la vida diaria) en el 5 % de los pacientes. Los episodios de artralgia se controlaron con medicamentos concomitantes (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides o antipiréticos), la reducción de la dosis, la interrupción de tratamiento o la retirada del tratamiento. El 97 % de los episodios de artralgia se resolvieron antes de la fecha de finalización del estudio.

Se registró artralgia persistente (duración de al menos 6 meses) en el 7 % de los pacientes. La dosis no se modificó durante el 96 % de los episodios y todos los episodios de artralgia persistente se resolvieron sin secuelas.

Reacciones en la zona de inyección

Se notificaron reacciones en la zona de inyección en el 93 % de los pacientes. Las reacciones en la zona de inyección más frecuentes (es decir, que se produjeron en al menos el 10 % de los pacientes) fueron reacción, eritema, cardenales, prurito, dolor, hinchazón, erupción, induración y urticaria. El riesgo de que produzcan reacciones en la zona de inyección es 5,2 veces mayor en las fases de inducción/ajuste de dosis que en la fase de mantenimiento.

Las reacciones en la zona de inyección empezaron a partir de la primera dosis y se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento. La duración media de las reacciones en la zona de inyección fue de 10 días y el 99 % se resolvieron antes de la fecha de finalización del estudio.

Se notificaron tres reacciones en la zona de inyección compatibles con lesiones de la piel granulomatosas (las tres reacciones en el mismo paciente): dermatitis granulomatosa (15 meses después del tratamiento con Palynziq, con una duración de 16 días), xantogranuloma (12 meses después del tratamiento con Palynziq, con una duración de 21 meses) y necrobiosis lipídica diabética (9 meses después del tratamiento con Palynziq, con una duración de 9 meses). La necrobiosis lipídica diabética se trató con inyecciones de esteroideos y se complicó por una infección por *Pseudomonas*. Todas las anteriores reacciones en la zona de inyección se resolvieron. Un paciente notificó infección de tejidos blandos asociada con paniculitis mesentérica, que resultó en el abandono del tratamiento.

Reacciones cutáneas (no limitadas a la zona de inyección) de duración \geq 14 días

En los ensayos clínicos, el 47 % de los pacientes tratados con Palynziq presentaron reacciones cutáneas (no limitadas a la zona de inyección) de duración de al menos 14 días. El riesgo de que se produzcan reacciones cutáneas con una duración de al menos 14 días es 1,5 veces mayor en las fases de inducción/ajuste de dosis que en la fase de mantenimiento.

Las reacciones cutáneas más frecuentes (en al menos el 5 % de los pacientes) notificadas fueron prurito, erupción, eritema y urticaria. Otras reacciones notificadas fueron exfoliación de la piel, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción maculopapular y erupción pruriginosa. La duración media (SD) de estas reacciones fue de 63 (76) días y el 86 % de ellas se resolvieron antes de la fecha de finalización del estudio.

Inmunogenicidad

Todos los pacientes tratados con Palynziq desarrollaron una respuesta sostenida de anticuerpos totales (AcT) contra la pegvaliasa y casi todos los pacientes se volvieron positivos antes de la semana 4. Las titulaciones de AcT medias se mantuvieron durante todo el tratamiento a largo plazo (más de 3 años después del inicio del tratamiento). Se detectó IgM antifenilalanina amonio liasa (PAL) en casi todos los pacientes tratados antes de los 2 meses tras el inicio del tratamiento, con una reducción gradual de la incidencia y las titulaciones medias a lo largo del tiempo. Se detectó IgG anti-PAL en casi todos los pacientes antes de los 4 meses y las titulaciones medias se mantuvieron relativamente estables durante todo el tratamiento a largo plazo. Se detectaron respuestas de IgM e IgG anti-PEG inducidas por la pegvaliasa en casi todos los pacientes y las titulaciones medias alcanzaron un valor máximo de 1 a 3 meses después del inicio del tratamiento. Posteriormente, volvieron a los niveles iniciales en la mayoría de los pacientes de 6 a 9 meses después del inicio del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) capaces de inhibir la actividad de la enzima PAL en la mayoría de los pacientes 1 año después del inicio del tratamiento y se mantuvieron titulaciones medias relativamente estables durante todo el tratamiento a largo plazo.

Los 16 pacientes que presentaron reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda dieron negativo para IgE específica a la pegvaliasa cuando se produjo el episodio o cerca de esa fecha. Estas reacciones fueron compatibles con un mecanismo de hipersensibilidad de tipo III mediada por inmunocomplejos y fueron más frecuentes en las primeras fases del tratamiento (durante los periodos de inducción y ajuste de dosis) cuando la respuesta inmunitaria temprana estaba dominada por respuestas de PEG IgM, PEG IgG y PAL IgM y los niveles de C3/C4 se encontraban en sus valores mínimos. Las reacciones de hipersensibilidad disminuyeron con el tiempo durante la fase de mantenimiento a medida que se redujo la incidencia de estos anticuerpos y los niveles de C3/C4 volvió a los valores iniciales. La presencia de títulos de anticuerpos no fue predictiva de reacciones de hipersensibilidad.

En los ensayos clínicos, se observó una correlación directa entre la exposición plasmática a pegvaliasa y la reducción de la fenilalanina en sangre. La exposición plasmática a la pegvaliasa se debió principalmente a la respuesta inmunitaria a la pegvaliasa. Los pacientes con títulos de anticuerpos inferiores para todos los analitos de anticuerpos, incluidos los AcN, presentaron niveles de pegvaliasa más elevados debido al menor aclaramiento de pegvaliasa mediado por inmunocomplejos. En consecuencia, estos pacientes tenían más probabilidades de desarrollar hipofenilalaninemia. Los pacientes con títulos de anticuerpos más elevados necesitaron dosis más altas para superar el aclaramiento y lograr la reducción de la fenilalanina. No obstante, debido a la variabilidad sustancial en los títulos de anticuerpos entre pacientes, ningún título de anticuerpos específico fue predictivo de la dosis de pegvaliasa requerida para lograr la reducción de la fenilalanina en sangre o el desarrollo de hipofenilalaninemia. Durante la primera fase del tratamiento (menos de 6 meses después de la administración de Palynziq), cuando el aclaramiento mediado por inmunocomplejos era elevado y las dosis eran bajas, los pacientes con títulos de anticuerpos más elevados lograron una menor reducción de la fenilalanina. Tras la maduración de la primera respuesta inmunitaria (más de 6 meses después de la administración de Palynziq) y el ajuste de la dosis para controlar la fenilalanina en sangre en el tratamiento a largo plazo, los niveles de fenilalanina en sangre medios siguieron disminuyendo en los pacientes que continuaron con el tratamiento (ver sección 5.1). Los títulos de anticuerpos fueron estables en el tratamiento a largo plazo y los aumentos de las dosis no se asociaron con un aumento en los títulos de anticuerpos. En consecuencia, los niveles de dosis medias también se estabilizaron en el tratamiento a largo plazo y el efecto terapéutico fue sostenido.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre pacientes pediátricos menores de 16 años.

12 pacientes (11 pacientes del estudio 301) de 16 a 18 años de edad recibieron tratamiento con Palynziq. Las reacciones adversas fueron similares a las de los pacientes adultos en cuanto a tipo y frecuencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos, se analizaron dosis de pegvaliasa de hasta 150 mg/día y no se detectaron signos ni síntomas específicos tras la administración de estas dosis más altas. No se observaron diferencias en el perfil de seguridad. Para información sobre el tratamiento de las reacciones adversas, ver las secciones 4.4 y 4.8.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del tracto alimentario y metabolismo, enzimas, código ATC: A16AB19

La pegvaliasa es rAvPAL conjugada con NHS-PEG lineal de 20 kDa en un grado de sustitución de 28 a 44 moles de polímero/mol de proteína. La masa molecular media es de 1.000 kDa, aproximadamente, de los cuales el componente de proteína constituye 248 kDa, aproximadamente.

Mecanismo de acción

La pegvaliasa es una enzima fenilalanina amonio liasa recombinante pegilada que convierte la fenilalanina en amonio y ácido *trans*cinámico, que se eliminan principalmente por metabolismo hepático.

Eficacia clínica y seguridad

Los efectos de Palynziq en el tratamiento de la FCU en pacientes con fenilcetonuria se han demostrado en el estudio 301, un estudio abierto para iniciar el tratamiento con Palynziq, y en el estudio 302, un estudio de seguimiento para la evaluación de la eficacia.

Estudio 301: Iniciación del tratamiento (inducción y ajuste de dosis)

Estudio 301: un estudio abierto, aleatorizado (1:1), multicéntrico de pacientes con FCU para evaluar la seguridad y tolerabilidad de Palynziq autoadministrado conforme a una pauta posológica de inducción/ajuste de dosis/mantenimiento. Los 261 pacientes incluidos tenían de 16 a 55 años de edad (media: 29 años) y un nivel de fenilalanina en sangre medio inicial de 1.233 micromol/l. Al inicio del tratamiento, 253 pacientes (97 %) tenían un control inadecuado de la fenilalanina en sangre (niveles de fenilalanina en sangre superiores a 600 micromol/l) y 8 pacientes presentaban niveles de fenilalanina en sangre inferiores o iguales a 600 micromol/l. Los pacientes previamente tratados con sapropterina debían suspender el tratamiento al menos 14 días antes de la primera dosis de Palynziq. Al inicio, 149 pacientes (57 %) recibieron parte de la ingesta de proteínas total de alimentos médicos y 41 de 261 pacientes (16 %) siguieron una dieta restringida en fenilalanina (es decir, recibieron más del 75 % de la ingesta de proteínas total de alimentos médicos). Los pacientes iniciaron el tratamiento con Palynziq con una pauta de inducción (2,5 mg una vez a la semana durante 4 semanas) y se ajustó la dosis de forma gradual (se aumentó la dosis y la frecuencia) hasta alcanzar la dosis objetivo

aleatorizada de 20 mg una vez al día o 40 mg una vez al día. La duración de la fase de ajuste de dosis varió de un paciente a otro y se basó en la tolerabilidad de cada paciente (hasta 30 semanas). Para este estudio, el periodo de mantenimiento se definió como al menos 3 semanas con una dosis de 20 mg o 40 mg, asignadas de forma aleatoria, una vez al día.

De los 261 pacientes inscritos, 195 pacientes (75 %) alcanzaron su dosis de mantenimiento aleatorizada (103 pacientes en el grupo de 20 mg una vez al día, 92 pacientes en el grupo de 40 mg una vez al día). Los pacientes aleatorizados al grupo de 20 mg una vez al día alcanzaron su dosis en un tiempo mediano de 10 semanas (intervalo: 9 a 29 semanas), y los pacientes del grupo de 40 mg una vez al día en un tiempo mediano de 11 semanas (intervalo: 10 a 33 semanas). De los 261 pacientes incluidos en el estudio 301, 152 pacientes continuaron con el periodo de selección del estudio 302 y 51 pacientes pasaron directamente del estudio 301 al periodo de extensión del estudio 302.

Estudio 302: Evaluación de la eficacia

El estudio 302 fue un estudio de seguimiento (del estudio 301) e incluyó: un periodo de selección abierto, un periodo de ensayo de interrupción aleatorizada (RDT, por sus siglas en inglés) doble ciego y controlado con placebo, y un periodo de extensión abierto a largo plazo.

Periodo de selección

Un total de 164 pacientes tratados previamente con Palynziq (152 pacientes del estudio 301 y 12 pacientes de otros ensayos de Palynziq) continuaron el tratamiento hasta 13 semanas.

De los 164 pacientes que iniciaron el periodo de selección del estudio 302, 86 pacientes cumplieron los criterios de selección (alcanzaron una reducción media de la fenilalanina de al menos el 20 % respecto de los valores iniciales previos al tratamiento con la dosis aleatorizada dentro de las 13 semanas) y continuaron con el periodo RDT, 12 pacientes interrumpieron el tratamiento, y 57 pacientes no iniciaron el periodo RDT y continuaron el tratamiento con Palynziq en el periodo de extensión a largo plazo del estudio 302, donde se les permitió aumentar la dosis.

Periodo de ensayo de interrupción aleatorizada (RDT)

En el periodo RDT con doble ciego y controlado con placebo, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 para continuar con su dosis aleatorizada (20 mg/día o 40 mg/día) o recibir un placebo equivalente durante 8 semanas.

La variable principal fue el cambio en los niveles de fenilalanina en sangre desde el inicio del periodo RDT hasta la semana 8 del periodo RDT. Los pacientes tratados con Palynziq pudieron mantener sus reducciones de fenilalanina en sangre comparado con los pacientes tratados con un placebo, cuyos niveles de fenilalanina en sangre volvieron a los valores iniciales previos al tratamiento después de 8 semanas ($p < 0,0001$, ver tabla 3).

Tabla 3: En pacientes con FCU, cambio en la media de mínimos cuadrados (LS, por sus siglas en inglés) en la concentración de fenilalanina en sangre (micromol/l) desde el inicio del RTD a la semana 8 del RTD (estudio 302)

Grupo del estudio aleatorizado	Nivel de fenilalanina en sangre (micromol/l) Media (SD)			Cambio en la media LS desde el inicio del RTD del estudio 302 hasta la semana 8 (IC 95 %)	Diferencia en el tratamiento en el cambio en la media LS (IC 95 %) Valor p ²
	Previo al tratamiento ¹ Inicio	Estudio 302 Inicio del RTD	Estudio 302 Semana 8 del RTD		
Palynziq 20 mg una vez al día 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 una vez al día 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 una vez al día 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 una vez al día 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 Nivel de fenilalanina en sangre antes de iniciar el tratamiento con Palynziq.

² De acuerdo con el modelo mixto de medidas repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés), donde el grupo de tratamiento, la visita y la interacción grupo de tratamiento-visita (el perfil de tiempo de los cambios en los niveles de fenilalanina en sangre se evalúan por separado para cada grupo de tratamiento) son factores que se ajustan en función del nivel inicial de fenilalanina en sangre.

³ Se excluyeron 9 pacientes del análisis de la semana 8 de los grupos de tratamiento con Palynziq (20 mg/al día o 40 mg/al día): 4 pacientes no finalizaron el periodo RTD debido a acontecimientos adversos (1 paciente interrumpió el tratamiento y 3 pacientes pasaron al periodo de extensión a largo plazo) y los 5 pacientes restantes no finalizaron la evaluación de la fenilalanina dentro del plazo de la semana 8 (día 43 a 56).

⁴ Se excluyeron 5 pacientes del análisis de la semana 8 de los grupos de tratamiento con placebo (20 mg/al día o 40 mg/al día): 1 paciente no finalizó el periodo RTD debido a un acontecimiento adverso y pasó al periodo de extensión a largo plazo, y los 4 pacientes restantes no finalizaron la evaluación de la fenilalanina dentro del plazo de la semana 8 (día 43 a 56).

Durante este periodo también se evaluaron los síntomas de falta de atención y estado de ánimo. No se observaron diferencias en la falta de atención y el estado de ánimo entre los pacientes asignados al placebo y los pacientes asignados a Palynziq durante este periodo de 8 semanas.

Periodo de extensión a largo plazo

Los pacientes continuaron el tratamiento con Palynziq durante el periodo de extensión abierto a largo plazo y el médico ajustó la dosis (5, 10, 20, 40 y 60 mg/día) para lograr una reducción aún mayor del nivel de fenilalanina en sangre y mantener los niveles antes alcanzados.

Experiencia global de tratamiento del estudio 301 y el estudio 302

A la fecha de finalización de los estudios, 188 de los 261 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 1 año, 4 finalizaron el tratamiento y 69 lo interrumpieron en el primer año. De estos 188 pacientes, 165 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 2 años, 22 pacientes lo interrumpieron durante el segundo año y 9 después de 2 años. De los 100 pacientes que interrumpieron el tratamiento, 40 pacientes lo hicieron debido a un acontecimiento adverso, 29 pacientes por decisión propia, 10 pacientes por decisión del médico y 21 por otras razones (por ejemplo, perdidos al seguimiento, embarazo o incumplimiento del protocolo).

Los resultados de eficacia a lo largo del tiempo se presentan en la tabla 4 y la figura 1.

Niveles de fenilalanina a lo largo del tiempo

Los niveles medios de fenilalanina en sangre se redujeron de 1.233 micromol/l al inicio a 565 micromol/l en el mes 12 (n = 164) y 333 micromol/l en el mes 24 (n = 89). Estas reducciones en los niveles medios de fenilalanina en sangre se mantuvieron hasta el mes 36 (371 micromol/l; n = 84) (ver tabla 4 y figura 1). El cambio en la mediana respecto de los valores iniciales fue de -634 micromol/l en el mes 12, -968 micromol/l en el mes 24 y -895 micromol/l en el mes 36.

Falta de atención según la escala de evaluación del TDAH y confusión según la herramienta PKU-POMS a lo largo del tiempo

Se evaluaron los síntomas de falta de atención mediante la subescala de falta de atención de la Escala de evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad calificada por el investigador (DSM-IV para TDAH). La subescala de falta de atención de la escala DSM-IV para TDAH va de 0 a 27 puntos. Las puntuaciones más altas indican un mayor grado de deterioro y las puntuaciones inferiores a 9 indican que el paciente es asintomático (es decir, tiene una puntuación que se encuentra dentro del intervalo normativo). Los resultados de la subescala de falta de atención de la escala TDAH a lo largo del tiempo se muestran en la tabla 4. La reducción media (que sugiere una mejora) respecto de la falta de atención inicial según la escala DSM para TDAH fue superior a la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) para adultos con TDAH (definida como una reducción de al menos 5,2) en el mes 18 (n = 168; una reducción de 5,3), mes 24 (n = 159; una reducción de 5,9) y mes 36 (n = 142; una reducción de 6,6). En los pacientes con puntuaciones de falta de atención > 9 en la escala TDAH (que sugieren síntomas de falta de atención en el inicio), la reducción media de la puntuación de falta de atención según la escala del TDAH respecto del inicio (que sugiere una mejora) se ubicó por encima de la DMCI estimada para adultos con TDAH en el mes 12 (n = 80; una reducción de 7,8), mes 18 (n = 78; una reducción de 8,9), mes 24 (n = 76; una reducción de 9,6) y mes 36 (n = 66; una reducción de 10,7).

Los síntomas de estado de ánimo (dominios de confusión, fatiga, depresión, tensión-ansiedad, vigor y reacción de ira) se evaluaron mediante la herramienta Perfil de estados de ánimo (POMS, por sus siglas en inglés) modificada específicamente para la FCU (PKU-POMS, por sus siglas en inglés). La subescala de confusión de la herramienta PKU-POMS (que va de 0 a 12 puntos, donde las puntuaciones más altas indican un mayor grado de deterioro) se consideró la más sensible a los cambios en los niveles de fenilalanina en sangre. Los resultados de la subescala de confusión de la herramienta PKU-POMS a lo largo del tiempo se muestran en la tabla 4. El cambio medio respecto de la subescala de confusión de la herramienta PKU-POMS inicial (que sugiere una mejora) se ubicó por encima de la DMCI (definida como una reducción de al menos 1) en el mes 12 (n = 130; una reducción de 1,6), mes 18 (n = 123; una reducción de 2), mes 24 (n = 116; una reducción de 2,2) y mes 36 (n = 103; una reducción de 2,2).

Cambios en la ingesta de proteínas de alimentos a lo largo del tiempo

La ingesta de proteínas mediana de alimentos aumentó en el mes 12 (aumento de 4 g respecto del inicio), en el mes 24 (aumento de 14 g respecto del inicio) y en el mes 36 (aumento de 20 g respecto del inicio).

Figura 1: Concentración de fenilalanina media (SE) a lo largo del tiempo

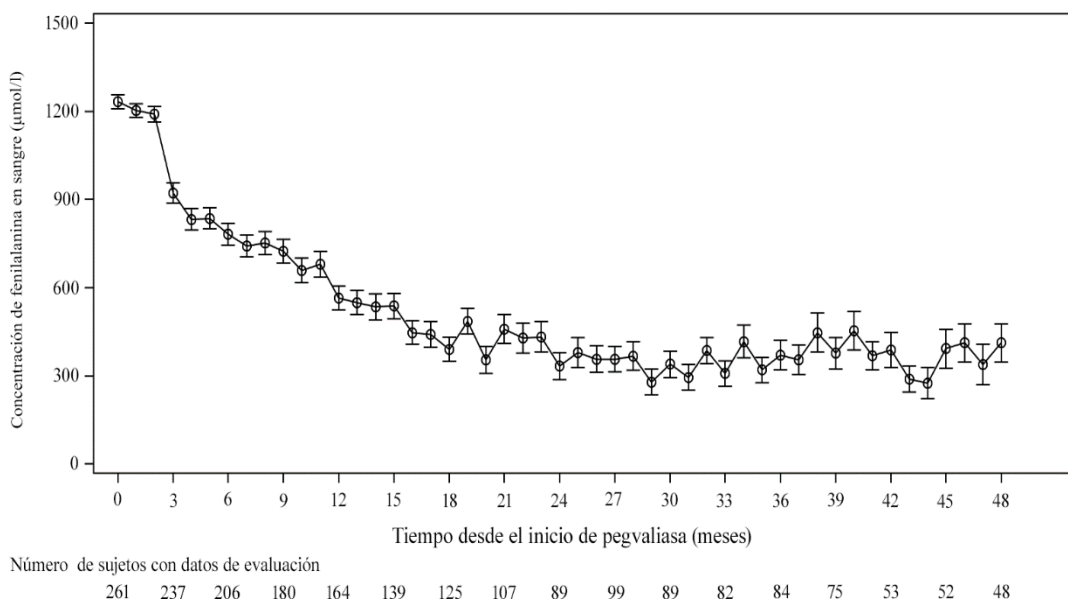


Tabla 4: Resultados de eficacia en el mes 12, mes 18, mes 24 y mes 36 en pacientes tratados con Palynziq

	Inicio	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 36
Fenilalanina en sangre¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Fenilalanina en sangre media (SD) (micromol/l)	1.233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Cambio desde el inicio (micromol/l)					
Media (SD)	–	–662 (588)	–883 (565)	–882 (563)	–911 (563)
Mediana	–	–634	–920	–968	–895
Subescala de falta de atención de la escala TDAH³ (calificada por el investigador)					
N	253	178	175	166	147
Puntuación de falta de atención media (SD)	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Cambio desde el inicio en la puntuación de falta de atención (n) ⁴	–	n = 172	n = 168	n = 159	n = 142
Media (SD)	–	–4,7 (5,6)	–5,3 (5,9)	–5,9 (6,1)	–6,6 (6,1)
Mediana	–	–4	–5	–5	–5
Subescala de falta de atención de la escala TDAH³ (calificada por el investigador) con puntuación inicial > 9					
N	116	80	78	76	66
Puntuación de falta de atención media (SD)	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Cambio desde el inicio en la puntuación de falta de atención (n) ⁴	–	n = 80	n = 78	n = 76	n = 66
Media (SD)	–	–7,8 (5,5)	–8,9 (5,8)	–9,6 (5,9)	–10,7 (6,0)
Mediana	–	–7	–9	–10	–12

	Inicio	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 36
Subescala de confusión de la herramienta PKU-POMS³ (autocalificada)					
N	170	181	178	168	152
Puntuación de confusión media (SD)	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Cambio desde el inicio en la puntuación de confusión (n) ⁴	–	n = 130	n = 123	n = 116	n = 103
Media (SD)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Mediana		-1	-2	-2	-2
Ingesta de proteínas de alimentos no médicos (g)					
N	250	160	111	83	80
Media (SD)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Cambio desde el inicio en la ingesta de proteínas (n) ⁴	–	n = 154	n = 106	n = 80	n = 78
Media (SD)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Mediana		4	9	14	20

¹ Los valores de fenilalanina posiniciales se asignaron a la visita mensual más cercana (es decir, dentro de un margen de 1 mes).

² Refleja el número de pacientes que alcanzaron el punto temporal (mes 12/mes 18/mes 24/mes 36) de tratamiento para la fecha de corte de datos y que tenían una evaluación de fenilalanina programada para ese momento.

³ Los valores posiniciales de falta de atención según la escala TDAH y de confusión según la herramienta PKU-POMS se asignaron a la visita de 3 meses más cercana (es decir, dentro de un margen de 3 meses).

⁴ El cambio desde el inicio se basó en sujetos con mediciones disponibles en ambos puntos temporales. Al inicio del estudio, la puntuación de falta de atención según la escala TDAH y la puntuación de confusión según la herramienta POMS no se calculó para todos los sujetos.

De los 253 pacientes que tenían un control inadecuado de la fenilalanina en sangre (niveles de fenilalanina en sangre superiores a 600 micromol/l) al inicio del estudio 301:

- el 54 % de los pacientes, el 69 % de los pacientes y el 72 % de los pacientes alcanzaron un nivel de fenilalanina en sangre ≤ 600 micromol/l cerca de los 12 meses, 24 meses y 36 meses, respectivamente;
- el 44 % de los pacientes, el 62 % de los pacientes y el 67 % de los pacientes alcanzaron un nivel de fenilalanina en sangre ≤ 360 micromol/l cerca de los 12 meses, 24 meses y 36 meses, respectivamente.

Efecto de la reducción de la fenilalanina en sangre en la falta de atención según la escala TDAH y la confusión según la herramienta PKU-POMS

Un análisis de la subescala de falta de atención de la escala TDAH y la subescala de confusión de la herramienta PKU-POMS en función del cambio de la fenilalanina en sangre respecto de los cuartiles iniciales mostró que los pacientes con las mayores reducciones de fenilalanina presentaron las mayores mejoras en las subescalas de falta de atención por TDAH y confusión PKU-POMS.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre pacientes pediátricos menores de 16 años.

De los 261 pacientes del estudio 301, 11 pacientes tenían entre 16 y 18 años de edad en el momento de la inscripción. Los 11 pacientes tenían un control inadecuado de la fenilalanina en sangre (niveles de fenilalanina en sangre superiores a 600 micromol/l) al inicio. Estos pacientes recibieron la misma pauta de inducción/ajuste de dosis/mantenimiento que los pacientes mayores de 18 años del estudio. La variación media (SD) respecto de los valores iniciales fue de 20 (323) micromol/l en el mes 12 (n = 9), -460 (685) micromol/l en el mes 24 (n = 5) y -783 (406) micromol/l en el mes 36 (n = 5). De los 11 pacientes inicialmente incluidos en el estudio 301, 3 pacientes alcanzaron

niveles de fenilalanina ≤ 600 micromol/l cerca de los 12 meses, 7 pacientes alcanzaron este umbral cerca de los 24 meses y 8 pacientes cerca de los 36 meses.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La pegvaliasa es una fenilalanina amonio liasa recombinante pegilada (rAvPAL) derivada de la cianobacteria *Anabaena variabilis* expresada en la *Escherichia coli*. La finalidad de la pegilación de rAvPAL es reducir el reconocimiento inmunológico de la proteína bacteriana rAvPAL y aumentar la semivida.

La farmacocinética de la pegvaliasa presenta una variabilidad inter- e intrapaciente elevada debido a la heterogeneidad de la respuesta inmunitaria en pacientes adultos con FCU. La respuesta inmunitaria afecta al aclaramiento y al tiempo para alcanzar el estado estacionario. La respuesta inmunitaria se estabiliza después de los 6 a 9 meses de tratamiento total.

Absorción

Después de una dosis subcutánea única (0,01, 0,03 o 0,1 mg/kg), la pegvaliasa se absorbe lentamente en una mediana del t_{max} de 3,5 a 4 días (intervalo individual de 2,5 a 7 días). La biodisponibilidad no se ve afectada por las diferentes zonas de inyección en el cuerpo (ver sección 4.2). Se desconoce la biodisponibilidad absoluta en seres humanos.

Distribución

El valor medio (SD) del volumen de distribución aparente (V_z/F) en estado estacionario tras las dosis de 20 mg y 40 mg fue de 26,4 l (64,8 l) y 22,2 l (19,7 l), respectivamente.

Biotransformación

Tras la absorción celular, se prevé que el metabolismo de fenilalanina amonio liasa (PAL) tenga lugar a través de vías catabólicas y que se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos. La molécula PEG es metabólicamente estable y se prevé que se separe de la proteína PAL y que se elimine de manera principal por filtración renal.

Eliminación

La pegvaliasa se elimina de manera principal mediante mecanismos inmunomediados después de dosis repetidas. En los ensayos clínicos, se han identificado anticuerpos anti-PAL, anti-PEG y anti-pegvaliasa de tipo IgG e IgM, principalmente. También se han observado títulos relativamente bajos de IgE. En la fase de mantenimiento del tratamiento, se prevé que se alcance el estado estacionario de 4 a 24 semanas después del inicio de la dosis de mantenimiento. La semivida media (SD) a 20 mg y 40 mg fue de 47,3 horas (41,6 horas) y 60,2 horas (44,6 horas), respectivamente. Los valores individuales de la semivida varían de 14 a 132 horas. Se prevé que la molécula PEG se elimine de manera principal por filtración renal.

Linealidad/No linealidad

Durante el aumento de dosis de 20 mg/día a 40 mg/día y de 40 mg/día a 60 mg/día, se observó un mayor aumento en la exposición proporcional a la dosis.

Poblaciones específicas

El análisis de los datos de concentración de la pegvaliasa obtenidos en los ensayos clínicos indicó que el peso corporal, el sexo y la edad no tuvieron un efecto notable en la farmacocinética de la pegvaliasa. No se han llevado a cabo ensayos clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal o insuficiencia hepática en la farmacocinética de la pegvaliasa.

Efecto de la exposición

Un análisis farmacocinético/farmacodinámico con los datos de la fase III demostró una relación inversa entre la exposición a la pegvaliasa y la respuesta a la fenilalanina, en la que podría influir la ingesta de fenilalanina en la dieta. A concentraciones plasmáticas valle (C_{valle}) de la pegvaliasa más bajas (<10.000 ng/ml), los pacientes con una mayor ingesta de fenilalanina en la dieta tienden a tener niveles de fenilalanina en sangre más altos que los pacientes con la misma C_{valle} y una ingesta de fenilalanina en la dieta más baja, lo que sugiere una saturación de la enzima (es decir, rAvPAL). A concentraciones C_{valle} de la pegvaliasa altas (\geq 10.000 ng/ml), la mayoría de los niveles de fenilalanina en sangre (97 %) son \leq 30 micromol/l, incluso si la ingesta de fenilalanina en la dieta es alta. Por tanto, se debe considerar una reducción de la dosis de pegvaliasa en los pacientes que experimentan hipofenilalaninemia a pesar de niveles de ingesta de proteínas adecuados (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicología a dosis únicas y repetidas, así como en estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con pegvaliasa, se observaron reducciones en la ganancia de peso corporal dependientes de la dosis que se pueden atribuir a niveles plasmáticos de fenilalanina inferiores a los niveles normales en animales normales (monos, ratas y conejos). La disminución de la fenilalanina plasmática y la menor ganancia de peso corporal se revirtieron al cesar el tratamiento.

En monos cinomolgus, la incidencia y gravedad de la inflamación arterial dependió de la dosis y se observó en una amplia gama de órganos y tejidos a exposiciones clínicamente relevantes en los estudios de toxicología a dosis repetidas de 4 y 39 semanas. La inflamación arterial observada en estos estudios afectó a las arterias pequeñas y arteriolas en una amplia gama de órganos y tejidos y en las zonas de inyección subcutáneas. La arteritis se atribuyó a la respuesta inmunomediada asociada con la administración crónica de proteína extrínseca a los animales. La inflamación vascular observada en estos estudios se revirtió al cesar el tratamiento.

En las ratas, aunque no en los monos cinomolgus, se observó en los estudios de toxicidad a dosis repetidas de 4 y 26 semanas una vacuolización dependiente de la dosis en varios órganos y tejidos que se puede atribuir al tratamiento con pegvaliasa a exposiciones clínicamente relevantes. No se observó vacuolización en el cerebro. Las vacuolas en todos los tejidos, a excepción del riñón, se resolvieron o disminuyeron hacia el final del periodo de recuperación, lo que sugiere una reversibilidad parcial. La vacuolización observada en estos estudios no se asoció con ninguna toxicidad relacionada con los órganos, según lo determinado por la bioquímica clínica/analítica de orina y el análisis histopatológico. Se desconoce la importancia clínica de estos resultados y las consecuencias funcionales.

Los efectos adversos de la pegvaliasa para la reproducción y el desarrollo en ratas y conejos dependieron de la dosis e incluyeron una tasa de implantación reducida, una cantidad menor de crías, pesos fetales más bajos y una mayor cantidad de alteraciones fetales. Los resultados adicionales en conejos incluyeron una mayor cantidad de abortos, malformaciones fetales y letalidad embriofetal. Estos resultados se produjeron en presencia de toxicidad materna (pesos corporales menores, pesos ováricos menores y menor consumo de alimentos) y se asociaron con un nivel de fenilalanina en la sangre materna marcadamente inferior a los niveles normales en animales sin FCU. No se evaluó la influencia del agotamiento de la fenilalanina materna en la incidencia de efectos en el desarrollo embriofetal.

En el estudio peri/posnatal, la pegvaliasa disminuyó el peso, el número y la supervivencia de las crías durante la lactancia y retrasó su maduración sexual cuando se administró a las ratas una dosis diaria de 20 mg/kg por vía subcutánea. Los efectos en las crías se asociaron con la toxicidad materna.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico y mutagénico de la pegvaliasa. De acuerdo con su mecanismo de acción, no se prevé que la pegvaliasa sea tumorigena.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Trometamol
Clorhidrato de trometamol
Cloruro de sodio
Ácido *trans*cinámico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años

Palynziq se puede conservar en su bandeja sellada fuera de la nevera (a menos de 25 °C) por un periodo único de hasta 30 días, alejado de cualquier fuente de calor. Una vez fuera de la nevera, el producto no se debe volver a guardar en ella.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Para obtener más información sobre la conservación fuera de nevera (a menos de 25 °C), ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de 1 ml de vidrio de borosilicato tipo I, con una aguja calibre 26 de acero inoxidable, un dispositivo de seguridad para la aguja, un vástago de émbolo de polipropileno y tapón de la jeringa de goma de clorobutilo o bromobutilo, recubierto de fluoropolímero. El protector de la aguja automático consta de un protector de aguja transparente de policarbonato y un muelle de acero inoxidable dentro del protector de la aguja. Tras la inyección, el muelle se expande y hace que la aguja quede cubierta con el protector.

Jeringa precargada de 2,5 mg (émbolo blanco):

Cada caja contiene 1 jeringa precargada.

Jeringa precargada de 10 mg (émbolo verde):

Cada caja contiene 1 jeringa precargada.

Jeringa precargada de 20 mg (émbolo azul):
Cada caja contiene 1 o 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Después de la inyección, la aguja se retrae de manera automática dentro de protector, que cubre la aguja de forma segura.

Las instrucciones para la preparación y administración de Palynziq se facilitan en el prospecto.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1362/001 1 x jeringa precargada de 2,5 mg
EU/1/19/1362/002 1 x jeringa precargada de 10 mg
EU/1/19/1362/003 1 x jeringa precargada de 20 mg
EU/1/19/1362/004 10 x jeringas precargadas de 20 mg

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 3 de mayo de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/YYYY

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Previo al lanzamiento de Palynziq en cada Estado miembro, el TAC debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, los modos de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El TAC se debe asegurar de que, en cada Estado miembro en el que se comercialice Palynziq, todos los profesionales sanitarios y pacientes, cuidadores y observadores que previsiblemente vayan a prescribir, utilizar o supervisar la administración de Palynziq tengan acceso/reciban el siguiente paquete informativo:

- Material informativo para el médico.
- Dossier informativo para el paciente.
- **El material informativo para el médico** debe contener:
 - La ficha técnica o resumen de características del producto.
 - La guía para profesionales sanitarios.
- **La guía para profesionales sanitarios** debe contener los siguientes elementos clave:
 - Información sobre el riesgo de reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda y detalles de las medidas de minimización de riesgos necesarias para minimizar dicho riesgo (es decir, medicación previa, observador capacitado, prescripción de un dispositivo de inyección de adrenalina).
 - Tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda e información sobre la repetición del tratamiento.
 - Mensajes clave que se deben transmitir y puntos a abordar antes de que el paciente empiece a autoinyectarse el medicamento, en particular:
 - formación de los pacientes para que reconozcan los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda y las medidas que deben tomar en caso de que se produzca una reacción de este tipo,
 - prescripción de un dispositivo de inyección de adrenalina y formación sobre su uso,
 - requisitos de medicación previa,
 - indicación de instrucciones adecuadas sobre la autoadministración de pegvaliasa,
 - evaluación de la competencia del paciente para autoinyectarse el medicamento,
 - necesidad de que haya presente un observador formado durante al menos los 6 primeros meses de tratamiento,
 - formación del observador para que reconozca los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda, busque atención médica inmediata si se produce una reacción y administre de forma correcta el dispositivo de inyección de adrenalina,
 - suministro de la guía para pacientes y observadores formados y la tarjeta de información para el paciente.
 - Información sobre el estudio observacional para evaluar la seguridad a largo plazo y la importancia de contribuir a dicho estudio cuando proceda.
- **El dossier informativo para el paciente** debe contener:
 - Prospecto.
 - La guía para pacientes y observadores formados.
 - La tarjeta de información para el paciente.

- **La guía para pacientes y observadores formados** debe incluir los siguientes mensajes clave:
 - Descripción de los signos y síntomas de una reacción alérgica grave.
 - Información sobre las medidas que deben tomar el paciente y/o el observador formado en caso de que se produzca una reacción alérgica grave.
 - Descripción de las medidas de minimización de riesgos necesarias para minimizar el riesgo de reacciones alérgicas graves, en particular:
 - requisitos de medicación previa,
 - requisito de llevar un dispositivo de inyección de adrenalina siempre,
 - requisito de que esté presente un observador formado durante al menos los 6 primeros meses de tratamiento.
 - La necesidad de contactar con el médico en caso de reacción alérgica grave antes de continuar con el tratamiento.
 - La importancia de llevar la tarjeta de información para el paciente.

- **La tarjeta de información para el paciente** debe incluir los siguientes mensajes clave:
 - Un mensaje de advertencia, para los profesionales sanitarios que traten al paciente en algún momento, de que el paciente está utilizando Palynziq y de que este producto se ha asociado a la aparición de reacciones alérgicas graves.
 - Los signos y síntomas de las reacciones alérgicas graves y las medidas a tomar en caso de que se produzca una reacción de este tipo.
 - La importancia de llevar un dispositivo de inyección de adrenalina y la tarjeta de información para el paciente siempre.
 - Datos de contacto, en caso de urgencia, para el paciente y datos de contacto del médico.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE 2,5 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palynziq 2,5 mg solución inyectable en jeringa precargada
pegvaliasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 2,5 mg de pegvaliasa en 0,5 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: trometamol, clorhidrato de trometamol, cloruro de sodio, ácido *trans*cinámico, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Puede conservarse fuera de la nevera (a menos de 25 °C) por un periodo único de hasta 30 días.

Fecha en la que se retiró de la nevera: ____/____/____

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1362/001 Jeringa precargada de 2,5 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Palynziq 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE 10 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palynziq 10 mg solución inyectable en jeringa precargada
pegvaliasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 10 mg de pegvaliasa en 0,5 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: trometamol, clorhidrato de trometamol, cloruro de sodio, ácido *trans*cinámico, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Puede conservarse fuera de la nevera (a menos de 25 °C) por un periodo único de hasta 30 días.

Fecha en la que se retiró de la nevera: ____/____/____

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1362/002 Jeringa precargada de 10 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Palynziq 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE 20 MG****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Palynziq 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
pegvaliasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 20 mg de pegvaliasa en 1 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: trometamol, clorhidrato de trometamol, cloruro de sodio, ácido *trans*cinámico, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada

10 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Puede conservarse fuera de la nevera (a menos de 25 °C) por un periodo único de hasta 30 días.

Fecha en la que se retiró de la nevera: ____/____/____

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1362/003 1 x jeringa precargada de 20 mg
EU/1/19/1362/004 10 x jeringas precargadas de 20 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Palynziq 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

CUBIERTA DE BANDEJA DE 2,5 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palynziq 2,5 mg solución inyectable en jeringa precargada
pegvaliasa

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía subcutánea

Fecha de retirada de la nevera: ____/____/____

Despegar por aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

CUBIERTA DE BANDEJA DE 10 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palynziq 10 mg solución inyectable en jeringa precargada
pegvaliasa

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía subcutánea

Fecha de retirada de la nevera: ____/____/____

Despegar por aquí

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

CUBIERTA DE BANDEJA DE 20 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palynziq 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
pegvaliasa

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía subcutánea

Fecha de retirada de la nevera: ____/____/____

Despegar por aquí

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA DE 2,5 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Palynziq 2,5 mg inyectable
pegvaliasa
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA DE 10 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Palynziq 10 mg inyectable
pegvaliasa
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA DE 20 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Palynziq 20 mg inyectable
pegvaliasa
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Palynziq 2,5 mg solución inyectable en jeringa precargada
Palynziq 10 mg solución inyectable en jeringa precargada
Palynziq 20 mg solución inyectable en jeringa precargada
pegvaliasa

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Palynziq y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Palynziq
3. Cómo usar Palynziq
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Palynziq
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Palynziq y para qué se utiliza

Palynziq contiene el principio activo pegvaliasa, una enzima capaz de descomponer una sustancia llamada fenilalanina en el organismo. Palynziq es un tratamiento para pacientes mayores de 16 años que padecen fenilcetonuria (FCU), un trastorno hereditario muy poco frecuente que hace que la fenilalanina presente en las proteínas de los alimentos se acumule en el organismo. Las personas que tienen FCU tienen niveles de fenilalanina altos, lo que puede provocar problemas de salud serios. Palynziq reduce los niveles de fenilalanina en la sangre de los pacientes que tienen FCU cuyos niveles de fenilalanina en sangre no se pueden mantener por debajo de 600 micromol/l por otros medios, como la dieta.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Palynziq

No use Palynziq

- si tiene una alergia grave a la pegvaliasa o a alguno de los demás componentes de este medicamento, o a otros medicamentos que contengan polietilenglicol (PEG) (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Palynziq.

Reacciones alérgicas

Puede tener reacciones alérgicas durante el tratamiento con Palynziq. Su médico le explicará cómo controlar las reacciones alérgicas según su gravedad y le recetará otros medicamentos para tratar la reacción.

Antes de usar Palynziq, informe a su médico si no puede o no desea usar un dispositivo de inyección de adrenalina para tratar las reacciones alérgicas graves a Palynziq.

Palynziq puede causar reacciones alérgicas graves potencialmente mortales en cualquier momento después de recibir la inyección.

- ***Deje de inyectarse Palynziq ante cualquiera de los siguientes síntomas:***
 - hinchazón de la cara, ojos, labios, boca, garganta, lengua, manos o pies;
 - problemas para respirar o sibilancia;
 - sensación de opresión en la garganta o sensación de ahogo;
 - problemas para tragar o hablar;
 - sensación de mareo o desfallecimiento;
 - pérdida del control de la orina o heces;
 - latidos cardíacos rápidos;
 - habón urticarial (una erupción cutánea abultada que produce picor) que se extiende rápidamente;
 - rubefacción;
 - dolor o calambre estomacal grave, vómitos o diarrea.

- ***Use el dispositivo de inyección de adrenalina de acuerdo con las instrucciones del médico y busque asistencia médica urgente.***

El médico le recetará un dispositivo de inyección de adrenalina para tratar las reacciones alérgicas graves, y les explicará a usted y a su cuidador cuándo y cómo se debe administrar la adrenalina. Tenga el dispositivo de inyección de adrenalina con usted siempre.

Durante al menos los primeros 6 meses de tratamiento, alguien debe estar con usted cuando se autoinyecte Palynziq. Su acompañante debe permanecer con usted hasta al menos 1 hora después de la inyección para observar si se produce algún signo o síntoma de reacción alérgica grave y, si es necesario, administrarle una inyección de adrenalina y buscar asistencia médica de urgencia.

Si tiene una reacción alérgica grave, no continúe usando Palynziq hasta que haya hablado con el médico que le receta Palynziq. Informe al médico de que ha tenido una reacción alérgica grave. El médico le indicará si puede continuar el tratamiento con Palynziq.

Tiempo necesario para bajar los niveles de fenilalanina en sangre

Al iniciar el tratamiento con Palynziq, el médico le recetará una dosis baja, que irá aumentando lentamente. Llevará algún tiempo encontrar la dosis más eficaz para reducir sus niveles de fenilalanina en sangre. La mayoría de las personas responden dentro de los 18 meses, pero a veces pueden pasar hasta 30 meses.

Inyección de otros medicamentos que contienen PEG mientras usa Palynziq

Palynziq contiene un ingrediente llamado polietilenglicol (PEG). Si se inyecta Palynziq junto con otro medicamento inyectable que contenga PEG, como medroxiprogesterona acetato pegilada, es posible que tenga una reacción alérgica. Informe a su médico o farmacéutico si se está inyectando, se ha inyectado recientemente o pudiera tener que inyectarse cualquier otro medicamento.

Niveles de fenilalanina en sangre demasiado bajos

Cuando utilice Palynziq, puede tener niveles de fenilalanina en sangre demasiado bajos. El médico comprobará sus niveles de fenilalanina en sangre de forma mensual. Si son demasiado bajos, es

posible que le pida que haga cambios en su dieta y/o que reduzca la dosis de Palynziq. El médico comprobará sus niveles de fenilalanina en sangre cada 2 semanas hasta que vuelvan a la normalidad.

Niños y adolescentes

No se sabe si Palynziq es seguro en niños y adolescentes menores de 16 años que tienen FCU y, por lo tanto, no se debe utilizar en personas menores de 16 años.

Otros medicamentos y Palynziq

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda usar Palynziq durante el embarazo a menos que sea necesario para tratar su afección y otros métodos para controlar los niveles de fenilalanina en sangre no resulten eficaces. Si sus niveles de fenilalanina son demasiado altos o demasiado bajos durante el embarazo, podría ser perjudicial para usted o su bebé. Usted y su médico decidirán cuál es la mejor forma de controlar sus niveles de fenilalanina en sangre. Es muy importante que mantenga sus niveles de fenilalanina bajo control antes y durante el embarazo.

No se sabe si Palynziq pasa a la leche materna o si afectará a su bebé. Consulte a su profesional sanitario sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si usa Palynziq.

No se sabe si Palynziq afecta a la fertilidad. Los estudios realizados en animales sugieren que las mujeres podrían tener dificultades para quedarse embarazadas si sus niveles de fenilalanina son demasiado bajos.

Conducción y uso de máquinas

Palynziq puede afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas si tiene una reacción alérgica grave.

Palynziq contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa precargada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Palynziq

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Palynziq se administra en forma de inyección debajo de la piel (inyección subcutánea).

Dosis

- Empezará a inyectarse Palynziq a la dosis más baja. Usará la jeringa de 2,5 mg una vez a la semana durante al menos las primeras 4 semanas. La jeringa de 2,5 mg tiene un émbolo blanco.
- El médico irá aumentando de manera gradual la dosis o la frecuencia con la que se debe inyectar Palynziq y le indicará durante cuánto tiempo debe inyectarse cada dosis. El aumento gradual de la dosis a lo largo del tiempo permite al organismo adaptarse al medicamento.
- El objetivo es alcanzar una dosis diaria que permita reducir los niveles de fenilalanina en sangre dentro del intervalo objetivo de 120 a 600 micromol/l y que no cause demasiados efectos secundarios. Normalmente, los pacientes necesitan una dosis diaria de 20 mg, 40 mg o 60 mg para alcanzar su nivel de fenilalanina en sangre objetivo.

Ejemplo de los pasos para alcanzar el nivel de fenilalanina en sangre objetivo

Dosis de Palynziq y frecuencia con la que se debe inyectar	Color de la jeringa
2,5 mg una vez a la semana	Émbolo blanco
2,5 mg dos veces a la semana	
10 mg una vez a la semana	Émbolo verde
10 mg dos veces a la semana	
10 mg cuatro veces a la semana	
10 mg al día	
20 mg al día	Émbolo azul
40 mg al día (2 inyecciones con la jeringa precargada de 20 mg) ¹	
60 mg al día (3 inyecciones con la jeringa precargada de 20 mg) ¹	

¹ Si necesita varias inyecciones para completar su dosis diaria, todas las inyecciones se administrarán en el mismo momento del día y dejando una distancia de al menos 5 centímetros entre cada zona de inyección. No divida su dosis diaria a lo largo del día.

- El médico continuará comprobando sus niveles de fenilalanina en sangre durante el tratamiento y podrá ajustar su dosis de Palynziq o pedirle que haga cambios en su dieta.
- El médico comprobará sus niveles de fenilalanina en sangre de manera mensual para ver si el medicamento es eficaz.

Inicio de la administración de Palynziq

- Su profesional sanitario le administrará la inyección de Palynziq hasta que usted (o su cuidador) estén en condiciones de hacerlo.
- El médico le recetará medicamentos que debe tomar antes de inyectarse Palynziq, como paracetamol, fexofenadina o ranitidina. Estos medicamentos ayudan a reducir los síntomas de reacción alérgica.
- Un profesional sanitario le observará durante al menos 1 hora después de que se inyecte Palynziq para detectar cualquier signo o síntoma de una reacción alérgica.
- El médico también le recetará un dispositivo de inyección de adrenalina para tratar las reacciones alérgicas graves. El profesional sanitario también le indicará a qué signos y síntomas debe prestar atención y qué debe hacer si tiene una reacción alérgica grave.
- El médico le enseñará cómo y cuándo se debe usar el dispositivo de inyección de adrenalina. Consérvelo con usted en todo momento.

Continuación del tratamiento con Palynziq

- Este medicamento viene en jeringas precargadas con 3 dosis diferentes (2,5 mg: émbolo blanco; 10 mg: émbolo verde o 20 mg: émbolo azul). Es posible que necesite más de una jeringa precargada para completar la dosis prescrita. Su profesional sanitario le indicará qué jeringa, o qué combinación de jeringas, debe usar y le enseñará a usted (o a su cuidador) cómo debe inyectarse Palynziq.
- En las “Instrucciones de uso” (sección 7 de este prospecto) se explica:
 - cómo preparar e inyectar Palynziq, y
 - cómo desechar las jeringas Palynziq de forma adecuada después de usarlas.
- El médico le indicará durante cuánto tiempo debe continuar usando los medicamentos, como paracetamol, fexofenadina y/o ranitidina, antes de inyectarse Palynziq.

- Durante al menos los primeros 6 meses de tratamiento con Palynziq, debe estar acompañado cuando se autoinyecte Palynziq y hasta 1 hora después de la inyección, como mínimo. Su acompañante observará si aparece algún signo o síntoma de una reacción alérgica grave y, si es necesario, le administrará una inyección de adrenalina y solicitará asistencia médica de urgencia.
 - El médico informará a su acompañante cuáles son los signos y síntomas de una reacción alérgica grave y cómo administrar una inyección de adrenalina.
 - El médico le indicará si necesita un observador durante más de 6 meses.
- No cambie su ingesta de proteínas a menos que el médico se lo indique.

Si usa más Palynziq del que debe

Si usa más Palynziq del que debe, informe al médico. Vea más detalles sobre cómo debe proceder según sus síntomas en la sección 4.

Si olvidó usar Palynziq

Si olvida una dosis, inyéctese la dosis siguiente a la hora habitual. No se inyecte dos dosis de Palynziq para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Palynziq

Si interrumpe el tratamiento con Palynziq, es probable que sus niveles de fenilalanina en sangre aumenten. Consulte a su médico antes de interrumpir el tratamiento con Palynziq.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las reacciones alérgicas son muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*) y varían en gravedad. Los síntomas de reacción alérgica pueden incluir erupción cutánea, picazón, hinchazón de la cabeza o la cara, comezón o lagrimeo en los ojos, tos, problemas para respirar, sibilancia y sensación de mareo. El médico le indicará cómo tratar las reacciones alérgicas según su gravedad y le recetará medicamentos adicionales para tratarlas. Algunas de estas reacciones alérgicas pueden ser más graves, según se describe a continuación, y requerir atención inmediata.

Los efectos secundarios graves incluyen:

- Reacciones alérgicas graves súbitas: (*Frecuentes – pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas*). Deje de inyectarse Palynziq si observa algún signo grave repentino de alergia o una combinación de los signos que se enumeran a continuación:
 - hinchazón de la cara, ojos, labios, boca, garganta, lengua, manos o pies;
 - problemas para respirar o sibilancia;
 - sensación de opresión en la garganta o sensación de ahogo;
 - problemas para tragar o hablar;
 - sensación de mareo o desfallecimiento;
 - pérdida del control de la orina o heces;
 - latidos cardíacos rápidos;
 - habón urticarial (una erupción cutánea abultada que produce picor) que se extiende rápidamente;
 - rubefacción;
 - dolor o calambre estomacal grave, vómitos o diarrea.

Use el dispositivo de inyección de adrenalina de acuerdo con las instrucciones del médico y busque asistencia médica urgente. El médico le recetará un dispositivo de inyección de adrenalina para tratar las reacciones alérgicas graves, y les enseñará a usted y a su cuidador cuándo y cómo se debe usar la adrenalina. Tenga el dispositivo de inyección de adrenalina con usted siempre.

Contacte con el médico de **inmediato** si tiene:

- un tipo de reacción alérgica llamada enfermedad del suero, que incluye una combinación de fiebre (temperatura elevada), erupción, dolores musculares y articulares (*Frecuentes – pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*).

Otros efectos adversos

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- enrojecimiento de la piel, hinchazón, cardenales, dolor a la palpación o dolor en el lugar en el que se inyecta Palynziq;
- dolor articular;
- reducción de las proteínas C3 y C4 del factor del complemento C4 (que son partes del sistema inmunitario) en análisis de sangre;
- reacción alérgica;
- niveles de fenilalanina en sangre demasiado bajos en los análisis de sangre;
- dolor de cabeza;
- erupción cutánea;
- dolor de estómago;
- sensación de enfermedad, o náuseas;
- vómitos;
- habón urticarial (erupción pruriginosa que produce comezón en la piel);
- comezón;
- pérdida de densidad capilar o caída del cabello;
- tos;
- aumento de la proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) en análisis de sangre (la CRP es una proteína que indica que tiene una inflamación);
- glándulas inflamadas en el cuello, las axilas o la ingle;
- enrojecimiento de la piel;
- dolores musculares;
- diarrea;
- fatiga (sensación de cansancio).

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- problemas para respirar
- rigidez articular;
- hinchazón articular;
- agarrotamiento muscular;
- erupción cutánea con bultos pequeños;
- vesiculación o pelado de la capa exterior de la piel.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Palynziq

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta de la jeringa, la cubierta de la bandeja y la caja después de “CAD”/“EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Si es necesario, Palynziq se puede conservar fuera de la nevera (a menos de 25 °C), en su bandeja sellada, durante un periodo único de hasta 30 días, alejado de cualquier fuente de calor. Anote en la bandeja del producto sin abrir la fecha en la que lo retiró de la nevera. Una vez que haya retirado de la nevera, el medicamento no se debe volver a guardar en ella.

No utilice este medicamento si la jeringa precargada está dañada o si observa que la solución ha perdido color, está turbia o tiene partículas.

Deseche de forma segura las jeringas. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Palynziq

- El principio activo es pegvaliasa.
Cada jeringa precargada de 2,5 mg contiene 2,5 mg de pegvaliasa en 0,5 ml de solución.
Cada jeringa precargada de 10 mg contiene 10 mg de pegvaliasa en 0,5 ml de solución.
Cada jeringa precargada de 20 mg contiene 20 mg de pegvaliasa en 1 ml de solución.
- Los demás componentes son trometamol, clorhidrato de trometamol, cloruro de sodio (vea la sección 2 para obtener más información), ácido *trans*cinámico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Palynziq y contenido del envase

Palynziq solución inyectable (inyectable) es una solución transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido. La jeringa precargada incluye un protector de aguja automático.

Jeringa precargada de 2,5 mg (émbolo blanco):

Cada caja de 2,5 mg contiene 1 jeringa precargada.

Jeringa precargada de 10 mg (émbolo verde):

Cada caja de 10 mg contiene 1 jeringa precargada.

Jeringa precargada de 20 mg (émbolo azul):

Cada caja de 20 mg contiene 1 o 10 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/YYYY.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

7. Instrucciones de uso

ANTES DE EMPEZAR

Lea estas instrucciones de uso antes de empezar a usar la jeringa precargada Palynziq y cada vez le receten algo nuevo. Puede haber información nueva. Además, consulte a su profesional sanitario sobre su afección médica o su tratamiento.

Siga con atención estas instrucciones cuando utilice Palynziq. Si su profesional sanitario decide que usted o su cuidador pueden administrar las inyecciones de Palynziq en casa, se les formará acerca de cómo hacerlo antes de realizar la primera inyección. **No** se inyecte Palynziq hasta que su profesional sanitario les haya enseñado a usted o a su cuidador cómo hacerlo.

Consulte a su profesional sanitario si tiene alguna pregunta sobre cómo inyectarse Palynziq de forma correcta.

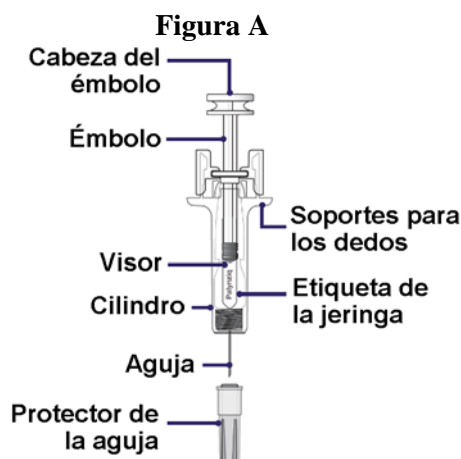
No comparta las jeringas precargadas con nadie.

Para ver las instrucciones de conservación, consulte la sección 5 “*Conservación de Palynziq*” de este prospecto.

Cosas importantes que debe saber sobre el uso de la jeringa precargada Palynziq:

- Use cada jeringa precargada Palynziq una sola vez. **No** use una jeringa Palynziq más de una vez.
- **Nunca** tire del émbolo.
- **No** quite el protector de la aguja hasta que esté listo para administrar la inyección.

La figura A a continuación muestra el aspecto de la jeringa precargada antes de su uso.

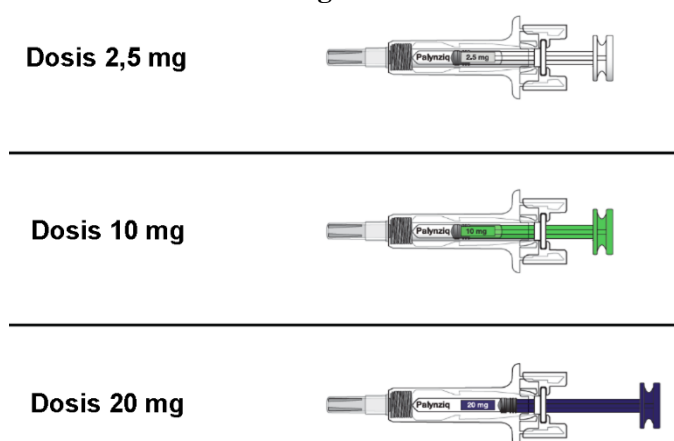


Seleccione las jeringas precargadas Palynziq correctas para su dosis:

Cuando reciba sus jeringas precargadas Palynziq, compruebe que aparece el nombre “Palynziq” en las cajas.

- Las jeringas precargadas Palynziq vienen en 3 dosis diferentes: 2,5 mg, 10 mg y 20 mg.
- Es posible que necesite más de una jeringa precargada para completar la dosis recetada. Su profesional sanitario le indicará qué jeringa, o qué combinación de jeringas, debe usar. Si tiene alguna duda, consulte a su profesional sanitario.
- Antes de inyectarse Palynziq, compruebe cada caja y jeringa para asegurarse de que tiene la jeringa precargada adecuada para la dosis prescrita.

Figura B



PREPARACIÓN PARA LA INYECCIÓN

Paso 1: Reúna todo lo necesario:

Reúna lo necesario para la inyección y colóquelo sobre una superficie plana y limpia. Retire de la nevera la cantidad de cajas que necesite para su dosis.

Esto es lo que necesitará para la inyección de Palynziq:

- jeringa(s) precargada(s) Palynziq en bandeja(s) sellada(s); cada bandeja contiene 1 jeringa;
- gasas o bola de algodón;
- 1 toallita impregnada en alcohol;
- 1 tirita;
- 1 contenedor para desechar objetos punzantes o resistente a los pinchazos.

Paso 2: Retire la(s) bandeja(s) de Palynziq de la caja y compruebe la fecha de caducidad:

- Retire de la nevera la cantidad de cajas que necesite para su dosis. Compruebe la fecha de caducidad en la caja. Si ya ha pasado la fecha de caducidad, no utilice la jeringa precargada de esa caja.
- Abra cada caja y retire la bandeja sellada que necesite para su dosis.
- Coloque cada bandeja sellada sobre una superficie plana y limpia lejos del alcance de los niños y las mascotas.
- Guarde la caja con las bandejas restantes en la nevera. Si no tiene una nevera, vea la sección 5 “*Conservación de Palynziq*” de este prospecto.

Paso 3: Antes de abrir la(s) bandeja(s) de Palynziq, dejarla(s) a temperatura ambiente durante 30 minutos:

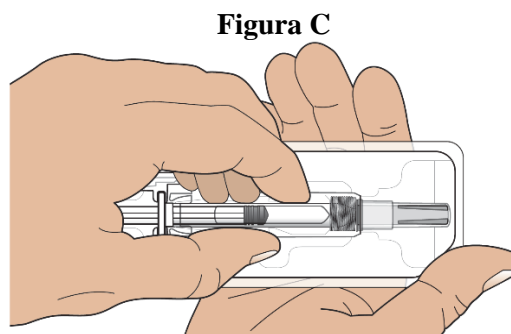
Dejar la(s) bandeja(s) sellada(s) a temperatura ambiente durante **al menos 30 minutos**. Si se inyecta Palynziq cuando aún está frío, puede resultarle incómodo.

- **No** caliente la jeringa precargada de ninguna otra forma. **No** la caliente en el microondas ni en agua caliente.

Paso 4: Retire la jeringa de la bandeja:

Retire la cubierta de la bandeja. Sujete la jeringa precargada por el medio del cilindro y retírela de la bandeja (ver figura C).

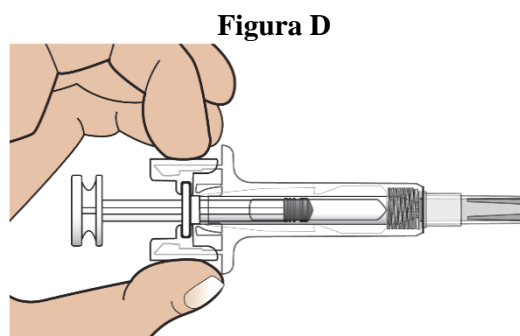
- **No** use la jeringa precargada si parece dañada o usada. Use una jeringa precargada nueva para la inyección.
- **No** retire el protector de aguja de la jeringa precargada.
- **No** agite ni haga rodar la jeringa en las manos.



Paso 5: Compruebe la dosis de la jeringa y la presencia de partículas:

Compruebe la etiqueta de la jeringa para asegurarse de que tiene la dosis correcta para la dosis recetada. Observe el líquido a través del visor (ver figura D). El líquido debe tener un aspecto transparente y de incoloro a amarillo pálido. Es normal que haya una burbuja de aire.

- **No** sacuda la jeringa ni intente expulsar la burbuja.
- **No** utilice la jeringa precargada si el líquido está turbio o ha cambiado de color o si contiene grumos o partículas. Use una jeringa precargada nueva para la inyección.



INYECCIÓN DE PALYNZIQ

Paso 6: Elija la zona de administración de la inyección.

Las zonas recomendadas para administrar las inyecciones son:

- parte media delantera de los muslos;
- parte baja del abdomen, dejando una distancia de 5 centímetros alrededor del ombligo.

Si el cuidador le pone la inyección, también se pueden usar la parte superior de las nalgas y la parte superior posterior de los brazos (ver figura E).

Nota:

- **No** inyecte el medicamento en zonas que tengan lunares, cicatrices, marcas de nacimiento, cardenales o erupciones cutáneas ni en zonas en las que la piel esté dura, sensible, roja, dañada, quemada, inflamada o tatuada.
- Si necesita más de una inyección para completar su dosis diaria, debe dejar al menos 5 centímetros entre cada zona de inyección (ver figuras E y F).
- Cambie (rote) la zona de inyección cada día. Elija una zona de inyección que se encuentre a una distancia de al menos 5 centímetros de la que haya utilizado el día anterior. Puede ser en la misma parte del cuerpo o en otra (ver figuras E y F).

Paso 7: Lávese bien las manos con agua y jabón (ver figura G).

Paso 8: Limpie el lugar elegido con una toallita impregnada en alcohol. Deje que la piel se seque al aire durante al menos 10 segundos antes de administrar la inyección (ver figura H).

- **No** toque la zona de inyección limpia.
- **No** retire la cubierta de la aguja hasta que esté listo para inyectar Palynziq.
- Antes de administrar la inyección, asegúrese de que la aguja no está dañada ni doblada.

Figura E

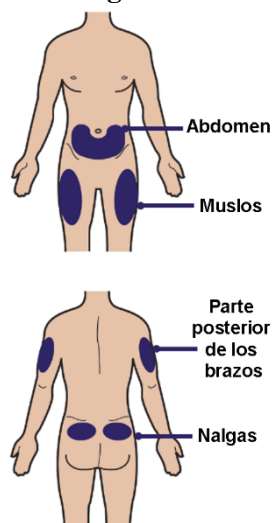


Figura F

Administre la inyección a una distancia de al menos 5 cm

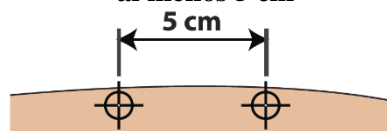
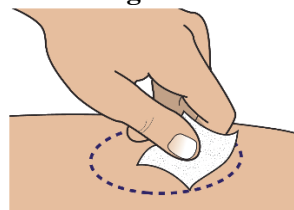


Figura G



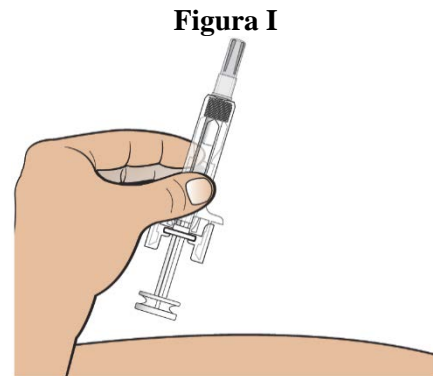
Figura H



Inyecte Palynziq

Paso 9: Sujete el cilindro de la jeringa precargada con una mano, con la aguja en dirección contraria a su cuerpo (ver figura I).

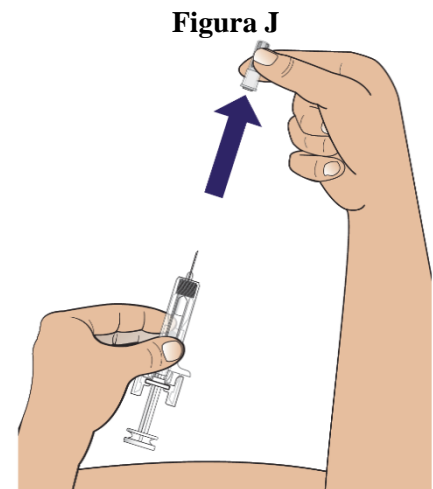
- **No** use la jeringa precargada si se ha caído. Use una jeringa precargada nueva para la inyección.



Paso 10: Retire el protector de la aguja tirando de él en línea recta (ver figura J).

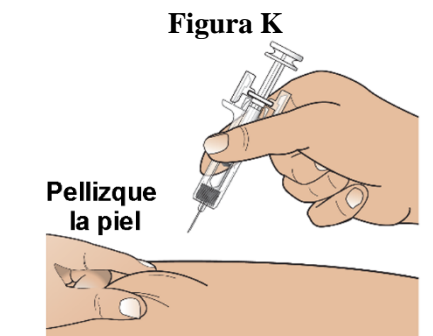
- **No** tuerza el protector de la aguja al quitarlo.
- **No** sujete la jeringa precargada por el émbolo o por la cabeza del émbolo al retirar el protector de la aguja.

Es posible que vea una gota de líquido en la punta de la aguja. Esto es normal. **No** la elimine. Deseche el protector de la aguja en un recipiente para objetos punzantes o resistente a los pinchazos.



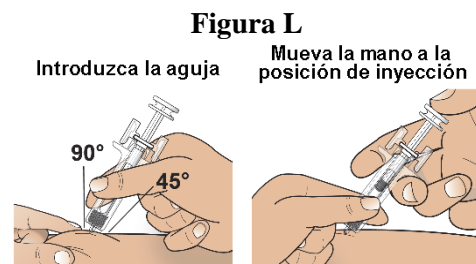
Paso 11: Sujete el cilindro de la jeringa precargada con una mano, entre los dedos pulgar e índice. Con la otra mano, pellizque la piel alrededor de la zona de inyección. Sujete la piel con firmeza (ver figura K).

- **No** toque la cabeza del émbolo al introducir la aguja en la piel.

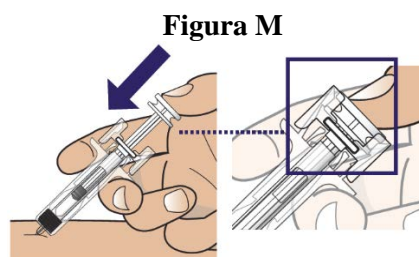


Paso 12: Con un movimiento rápido, introduzca a fondo la aguja en la piel pellizcada en un ángulo de 45 a 90 grados (ver figura L).

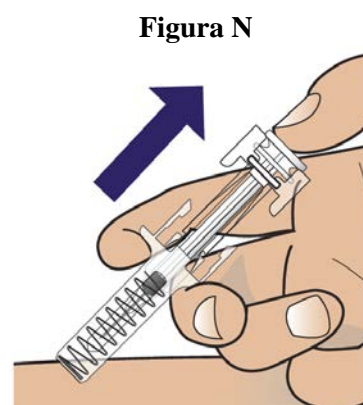
Suelte la piel. Con esa mano, sujete con firmeza la parte inferior de la jeringa. Coloque el dedo pulgar de la otra mano sobre la cabeza del émbolo (ver figura L).



Paso 13: Con el dedo pulgar, empuje el émbolo de forma lenta pero constante hasta que deje de desplazarse para inyectar todo el medicamento (ver figura M). Con las dosis de 10 mg y 20 mg puede ser necesario aplicar más presión para inyectar todo el medicamento.



Paso 14: Mueva lentamente el dedo pulgar hacia arriba para liberar el émbolo y permitir que la aguja se cubra automáticamente con el cilindro de la jeringa (ver figura N).



Trate la zona de inyección

Paso 15: Trate la zona de inyección (si es necesario).

Si observa gotas de sangre en la zona de inyección, presiónela con una bola de algodón o una gasa durante 10 segundos, aproximadamente. Puede cubrir la zona de inyección con una tirita, si es necesario.

Si se necesita más de una jeringa:

Paso 16: Si el profesional sanitario le indica que utilice más de una jeringa para su dosis, repita para cada jeringa que use los pasos del 4 al 15.

- **Nota:** No administre varias inyecciones en el mismo lugar. Debe dejar una distancia de al menos 5 centímetros entre cada zona de inyección. Vea el paso 6 para elegir una zona de inyección.
- Si se necesitan varias jeringas para completar una sola dosis, deben inyectarse en el mismo momento del día. Las dosis no se deben dividir a lo largo del día.

Si su dosis requiere más de una jeringa, repita los pasos del 4 al 15 de manera inmediata para cada jeringa que utilice.

DESPUÉS DE LA INYECCIÓN

Deseche las jeringas usadas.

Coloque las agujas y las jeringas usadas en un recipiente para desechar objetos punzantes o resistente a los pinchazos inmediatamente después de su uso. Consulte al médico, farmacéutico o enfermero sobre la forma adecuada de desechar el envase. Desechar de forma segura las jeringas.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para pegvaliasa, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre diarrea y fatiga procedentes de ensayos clínicos, la literatura y notificaciones espontáneas, que incluyen en algunos casos una relación temporal cercana, el Ponente del PRAC considera que la existencia de una relación causal entre la pegvaliasa, fatiga y la diarrea es, cuando menos, una posibilidad razonable. El Ponente del PRAC ha concluido que la información del producto de medicamentos que contienen pegvaliasa debe modificarse en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para pegvaliasa, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) pegvaliasa no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.