

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar PALYNZIQ de forma segura y eficaz. Consulte la información prescriptiva completa sobre PALYNZIQ.

PALYNZIQ (pegvaliasa-pqppz) inyectable, para uso subcutáneo
Aprobación inicial en EE. UU.: 2018

ADVERTENCIA: RIESGO DE ANAFILAXIA

Consulte en la información prescriptiva completa todo el recuadro de advertencia.

- Tras la administración de Palynziq se han observado casos de anafilaxia, las cual puede presentarse en cualquier momento durante el tratamiento. (5.1)
- Administre la dosis inicial de Palynziq bajo la supervisión de un profesional de atención médica equipado para manejar la anafilaxia, y observe atentamente a los pacientes durante al menos 60 minutos después de la inyección. Antes de que el paciente se administre la inyección por su cuenta, confirme que domine la técnica de autoinyección y verifique su capacidad y la del observador (si corresponde) para reconocer los signos y síntomas de la anafilaxia y de administrar la epinefrina autoinyectable en caso necesario. (2.4)
- Recete epinefrina autoinyectable. Antes de la primera dosis, informe al paciente y al observador (si corresponde) sobre su uso adecuado. Indique al paciente que consiga atención médica de inmediato luego de usarla. Indique a los pacientes que lleven consigo epinefrina autoinyectable en todo momento durante el tratamiento con Palynziq. (2.4, 5.1)
- Palynziq está disponible únicamente de forma restringida a través del Programa REMS de Palynziq. (5.2)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Posología y forma de administración (2.1) 10/2020

INDICACIONES Y USO

Palynziq es una enzima metabolizadora de la fenilalanina (Phe) indicada para reducir las concentraciones sanguíneas de Phe en pacientes adultos que tienen fenilcetonuria y concentraciones sanguíneas de Phe no controladas por encima de 600 micromol/l con su manejo actual. (1)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología (2.1)

- Obtenga el valor inicial de la concentración sanguínea de Phe antes de dar comienzo al tratamiento.
- La dosis inicial recomendada es de 2.5 mg por vía subcutánea una vez por semana durante 4 semanas.
- Ajuste la dosis paulatinamente durante no menos de 5 semanas según la tolerabilidad, hasta lograr una dosis de 20 mg una vez al día. En la información prescriptiva completa encontrará el esquema de ajuste de la dosis.
- Evalúe la tolerabilidad del paciente, su concentración sanguínea de Phe y su consumo de proteína y Phe alimentarias a lo largo del tratamiento.
- Considere aumentar la dosis a 40 mg una vez al día en pacientes que hayan estado recibiendo continuamente 20 mg una vez al día durante al menos 24 semanas y no hayan logrado controlar la concentración sanguínea de Phe (concentración sanguínea de fenilalanina inferior o igual a 600 micromol/l).
- Considere aumentar la dosis a un máximo de 60 mg una vez al día en pacientes que hayan estado recibiendo continuamente 40 mg una vez al día durante al menos 16 semanas y no hayan logrado controlar la concentración sanguínea de Phe.

- Suspnda la administración de Palynziq en pacientes que no hayan logrado una respuesta adecuada tras 16 semanas de tratamiento continuo con la dosis máxima de 60 mg una vez al día.
- Reduzca la dosis y/o modifique el consumo de proteína y Phe alimentarias según sea necesario para mantener las concentraciones sanguíneas de Phe dentro de un intervalo clínicamente aceptable que sea superior a 30 micromol/l.

Monitoreo de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina y la dieta (2.2)

- Obtenga las concentraciones sanguíneas de Phe cada 4 semanas hasta que se establezca una dosis de mantenimiento.
- Monitoree periódicamente las concentraciones sanguíneas de Phe durante el tratamiento de mantenimiento.
- Aconseje a los pacientes que monitoreen el consumo de proteína y Phe alimentarias y que lo ajusten según las indicaciones de su profesional de atención médica.

Premedicación (2.3, 5.1, 5.3)

- Considere premedicar por reacciones de hipersensibilidad.

Instrucciones de administración (2.4)

- Alterne los lugares de las inyecciones Si se necesita más de 1 inyección para una dosis única: los lugares de las inyecciones deben estar a por lo menos 2 pulgadas de distancia entre sí.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 2.5 mg/0.5 ml, 10 mg/0.5 ml y 20 mg/ml en una jeringa precargada con dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad que no son anafiláticas: El manejo deberá basarse en la severidad de la reacción, la recurrencia y el criterio clínico, y podrá comprender ajustes de la dosis, interrupción temporal del medicamento o tratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (al menos un 20% en cualquiera de las fases de tratamiento) son: reacciones en el lugar de la inyección; artralgia; reacciones de hipersensibilidad; dolor de cabeza, reacciones cutáneas generalizadas durante al menos 14 días; náuseas; dolor abdominal; vómitos; tos; dolor orofaríngeo; prurito; diarrea; congestión nasal; fatiga; mareos, y ansiedad. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a BioMarin Pharmaceutical Inc. al 1-866-906-6100 o a la FDA al 1-800-FDA-1088; o bien, visite www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Efecto de Palynziq sobre otros productos PEGilados: Monitoree la aparición de reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxia) ante el tratamiento concomitante. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: Podría producir daños fetales. (8.1)

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Actualizado: 11/2020

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: RIESGO DE ANAFILAXIA

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología
- 2.2 Monitoreo de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina y la dieta
- 2.3 Premedicación
- 2.4 Instrucciones de administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Anafilaxia
- 5.2 Programa REMS de Palynziq
- 5.3 Otras reacciones de hipersensibilidad

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de Palynziq en otros productos PEGilados

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

* No figuran las secciones o subsecciones omitidas de la información prescriptiva completa.

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA COMPLETA

ADVERTENCIA: RIESGO DE ANAFILAXIA

- Tras la administración de Palynziq se han observado casos de anafilaxia, la cual puede presentarse en cualquier momento durante el tratamiento [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Administre la dosis inicial de Palynziq bajo la supervisión de un profesional de atención médica equipado para manejar la anafilaxia, y observe atentamente a los pacientes durante al menos 60 minutos después de la inyección. Antes de que el paciente se administre la inyección por su cuenta, confirme que domine la técnica de autoadministración y verifique su capacidad y la del observador (si corresponde) para reconocer los signos y síntomas de la anafilaxia y de administrar la epinefrina autoinyectable en caso necesario [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*].
- Considere la posibilidad de que haya un observador adulto con los pacientes que puedan necesitar ayuda para reconocer y manejar la anafilaxia durante el tratamiento con Palynziq. Si se requiere un observador adulto, dicha persona deberá estar presente durante la administración de Palynziq y al menos 60 minutos después, además de ser capaz de administrar la epinefrina autoinyectable y llamar para solicitar servicios médicos de emergencia después de usarla [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Recete epinefrina autoinyectable a todos los pacientes tratados con Palynziq. Antes de la primera dosis, enseñe al paciente y al observador (si corresponde) a reconocer los signos y síntomas de la anafilaxia, a administrar debidamente la epinefrina autoinyectable y a solicitar atención médica inmediata luego de usarla. Indique a los pacientes que lleven consigo epinefrina autoinyectable en todo momento durante el tratamiento con Palynziq [*consulte Posología y forma de administración (2.4), Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Tras un episodio de anafilaxia, sopesa los riesgos y los beneficios de reanudar la administración de Palynziq. Si se opta por reanudar la administración de Palynziq, readministre la primera dosis bajo la supervisión de un profesional de atención médica equipado para manejar la anafilaxia y observe atentamente al paciente durante al menos 60 minutos después de la administración [*consulte Posología y forma de administración (2.4), Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Debido al riesgo de anafilaxia, Palynziq está disponible únicamente de forma restringida a través del Programa REMS (Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos) de Palynziq [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

1 INDICACIONES Y USO

Palynziq está indicado para reducir las concentraciones sanguíneas de fenilalanina en pacientes adultos con fenilcetonuria (PKU) que tienen concentraciones sanguíneas de fenilalanina no controladas mayores de 600 micromol/l con su manejo actual.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología

- El tratamiento con Palynziq debe estar a cargo de un profesional de atención médica que tenga experiencia en el manejo de la PKU.
- Obtenga el valor inicial de la concentración sanguínea de fenilalanina antes de dar comienzo al tratamiento.

Inducción

La dosis inicial de inducción recomendada de Palynziq es de 2.5 mg por vía subcutánea una vez por semana durante 4 semanas. Administre la dosis inicial bajo la supervisión de un profesional de atención médica [consulte *Posología y forma de administración (2.4)*].

Ajuste de la dosis

Ajuste la dosis de Palynziq paulatinamente —durante no menos de 5 semanas— según la tolerabilidad, hasta lograr una dosis de 20 mg por vía subcutánea una vez al día (tabla 1).

Mantenimiento

Puede que el paciente no alcance la respuesta terapéutica sino hasta que se logre el ajuste a una dosis de mantenimiento eficaz de Palynziq. Administre la mínima dosis eficaz y tolerada de Palynziq.

Evalúe la tolerabilidad del paciente, sus concentraciones sanguíneas de fenilalanina y su consumo de proteína y fenilalanina alimentarias a lo largo del tratamiento.

Individualice la dosis de mantenimiento para lograr el control de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina (a valores iguales o inferiores a 600 micromol/l), tomando en cuenta la tolerabilidad del paciente a Palynziq y su consumo de proteína alimentaria (tabla 1).

Mantenga la dosis de Palynziq en 20 mg una vez al día durante al menos 24 semanas. Considere aumentar la dosis de Palynziq a 40 mg una vez al día en pacientes que hayan estado recibiendo continuamente 20 mg una vez al día durante al menos 24 semanas y no hayan logrado el control de la concentración sanguínea de fenilalanina. Considere aumentar la dosis de Palynziq a un máximo de 60 mg una vez al día en pacientes que hayan estado recibiendo continuamente 40 mg una vez al día durante al menos 16 semanas y no hayan logrado el control de la concentración sanguínea de fenilalanina.

Suspensión

Suspenda la administración de Palynziq en pacientes que no hayan logrado una respuesta adecuada tras 16 semanas de tratamiento continuo con la dosis máxima de 60 mg una vez al día [consulte *Estudios clínicos (14)*].

Tabla 1: Esquema posológico recomendado

Tratamiento	Dosis de Palynziq	Duración*
Inducción	2.5 mg una vez por semana	4 semanas
Ajuste de la dosis	2.5 mg dos veces por semana	1 semana
	10 mg una vez por semana	1 semana
	10 mg dos veces por semana	1 semana
	10 mg cuatro veces por semana	1 semana
	10 mg una vez al día	1 semana
Mantenimiento [†]	20 mg una vez al día	24 semanas
	40 mg una vez al día	16 semanas
Máximo [‡]	60 mg una vez al día	16 semanas

* Según la tolerabilidad del paciente, podría requerirse un período adicional antes de cualquier aumento de dosis.

[†] Individualice el tratamiento a la mínima dosis eficaz y tolerada. Considere aumentar la dosis a 40 mg una vez al día en pacientes que no hayan logrado una respuesta con un tratamiento continuo con 20 mg una vez al día administrado durante al menos 24 semanas. Considere aumentar la dosis a un máximo de 60 mg una vez al día en pacientes que no hayan logrado una respuesta con un tratamiento continuo con 40 mg una vez al día administrado durante al menos 16 semanas [consulte *Estudios clínicos (14)*].

[‡] Suspenda la administración de Palynziq en pacientes que no hayan logrado una respuesta adecuada tras 16 semanas de tratamiento continuo con la dosis máxima de 60 mg una vez al día.

Reducción de la dosis en casos de bajas concentraciones de fenilalanina

Durante el ajuste y el mantenimiento del tratamiento con Palynziq, los pacientes podrían presentar concentraciones sanguíneas de fenilalanina inferiores a 30 micromol/l. En casos de concentraciones sanguíneas de fenilalanina inferiores a 30 micromol/l, podrá reducirse la dosis de Palynziq y/o modificarse el consumo de proteína y fenilalanina alimentarias para mantener las concentraciones sanguíneas de fenilalanina dentro de un intervalo clínicamente aceptable que sea superior a 30 micromol/l [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].

Readministración tras la anafilaxia

Si se opta por reanudar la administración de Palynziq después de un episodio de anafilaxia, administre la primera dosis posterior a dicho episodio bajo la supervisión de un profesional de atención médica equipado para manejar la anafilaxia y observe atentamente al paciente durante al menos 60 minutos después de la administración. El ajuste subsiguiente de la dosis deberá basarse en la tolerabilidad y respuesta terapéutica del paciente [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Dosis omitida

Si se omite una dosis, indique a los pacientes que se inyecten la dosis siguiente según el horario programado y adviértales que no deberán administrarse dos dosis de Palynziq para compensar la dosis omitida.

2.2 Monitoreo de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina y la dieta

Después del comienzo del tratamiento con Palynziq, obtenga las concentraciones sanguíneas de Phe cada 4 semanas hasta que se establezca una dosis de mantenimiento. Una vez establecida la dosis de mantenimiento, se recomienda hacer un monitoreo periódico para evaluar el control de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina.

Monitoree el consumo de proteína y fenilalanina alimentarias de los pacientes a lo largo del tratamiento con Palynziq, y aconséjeles cómo ajustar su consumo alimentario, según la necesidad y en función de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina.

2.3 Premedicación

Para las reacciones de hipersensibilidad, considere administrar premedicación con un antagonista de los receptores H₁ o H₂ y/o un antipirético antes de administrar Palynziq, en función de la tolerabilidad específica de cada paciente [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.3)*].

2.4 Instrucciones de administración

- Cada jeringa precargada de Palynziq está diseñada para administrarse en forma de una única inyección subcutánea.
- Antes de la administración, inspeccione visualmente Palynziq en busca de partículas y cambios de color. Palynziq es una solución de transparente a ligeramente opalescente y entre incolora y amarilla clara; si el producto tiene un color extraño, está turbio o contiene partículas, deséchelo.
- Antes de la primera dosis de Palynziq, recete epinefrina autoinyectable y enseñe al paciente y al observador (si corresponde) a reconocer los signos y síntomas de la anafilaxia, a administrar debidamente la epinefrina autoinyectable y a solicitar atención médica inmediata luego de usarla.
- Realice las administraciones iniciales y/o la readministración (después de un episodio de anafilaxia) bajo la supervisión de un profesional de atención médica equipado para manejar la anafilaxia, y observe atentamente a los pacientes durante al menos 60 minutos después de la inyección [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. Antes de que el paciente se administre la inyección por su cuenta, confirme que domine la técnica de autoadministración.

- Considere la posibilidad de que haya un observador adulto con los pacientes que puedan necesitar ayuda para reconocer y manejar la anafilaxia durante el tratamiento con Palynziq. Si se requiere un observador adulto, dicha persona debe permanecer en presencia del paciente durante cada administración de Palynziq y al menos 60 minutos después, además de ser capaz de administrar la epinefrina autoinyectable y llamar para solicitar servicios médicos de emergencia después de usarla [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Los lugares recomendados para las inyecciones de Palynziq son el centro de la parte frontal de los muslos y el abdomen (dejando al menos 2 pulgadas [5 cm] del ombligo). Si un cuidador va a administrar la inyección: la parte superior de las nalgas y la parte posterior superior de los brazos también son lugares de inyección adecuados.
- No inyecte Palynziq en lunares, cicatrices, marcas de nacimiento, moretones, exantemas o zonas de piel endurecida, sensible, enrojecida, dañada, quemada, inflamada o tatuada. Revise el lugar de la inyección por si estuviera enrojecido, hinchado o sensible al tacto.
- Alterne los lugares de las inyecciones subcutáneas de Palynziq. Si se necesita más de 1 inyección para una dosis única de Palynziq: los lugares de las inyecciones deben estar a por lo menos 2 pulgadas de distancia entre sí. El segundo lugar de inyección puede estar en la misma parte del cuerpo o en otra zona.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Palynziq es una solución de transparente a ligeramente opalescente y entre incolora y amarilla clara; está disponible en las siguientes presentaciones:

- Inyección: jeringa precargada con dosis única de 2.5 mg/0.5 ml
- Inyección: jeringa precargada con dosis única de 10 mg/0.5 ml
- Inyección: jeringa precargada con dosis única de 20 mg/ml

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Anafilaxia

En los ensayos clínicos de Palynziq con administración de dosis de inducción/ajuste/mantenimiento, 29 de 285 pacientes (10%) presentaron un total de 42 episodios de anafilaxia [*consulte Reacciones adversas (6.1, 6.2)*]. La tasa de anafilaxia ajustada según la exposición fue máxima durante las fases de inducción y ajuste (0.25 episodios/años-paciente; el 5% de los pacientes sufrieron al menos 1 episodio) y disminuyó en la fase de mantenimiento (0.05 episodios/años-paciente; el 7% de los pacientes sufrieron al menos 1 episodio). Los signos y síntomas de la anafilaxia notificados en los ensayos clínicos de Palynziq comprendieron: síncope; hipotensión; hipoxia; disnea; sibilancias; malestar/opresión del tórax; taquicardia; angioedema (hinchazón de la cara, los labios, los ojos, la lengua); opresión de la garganta; rubor; exantema; urticaria; prurito, y síntomas gastrointestinales (vómitos, náuseas, diarrea). En los ensayos clínicos de Palynziq, la anafilaxia se produjo por lo general en el plazo de 1 hora tras la inyección (81%; 34/42 episodios); sin embargo, también se produjeron episodios tardíos hasta 48 horas después de la administración de Palynziq. La mayoría de los episodios de anafilaxia se produjeron dentro del primer año de la administración (69%, 29/42 episodios), aunque también hubo casos después de un año de la administración y hasta 1604 días (4.4 años) después de haberse iniciado el tratamiento. El manejo de la anafilaxia en los ensayos clínicos de Palynziq comprendió: administración de epinefrina autoinyectable (48%; 20/42 episodios); corticosteroides (55%; 23/42 episodios); antihistamínicos

(57%; 24/42 episodios) y/u oxígeno (5%; 2/42 episodios). A 21 de los 29 pacientes (72%) que presentaron anafilaxia se los volvió a exponer a Palynziq; 6 de los 21 pacientes reexpuestos (29%) tuvieron recurrencias de la anafilaxia. Todos los episodios de anafilaxia se resolvieron sin secuelas.

Considere la posibilidad de que haya un observador adulto con los pacientes que puedan necesitar ayuda para reconocer y manejar la anafilaxia durante el tratamiento con Palynziq. Si se requiere un observador adulto, dicha persona debe estar presente durante la administración de Palynziq y al menos 60 minutos después, además de ser capaz de administrar la epinefrina autoinyectable y llamar para solicitar servicios médicos de emergencia después de usarla.

La anafilaxia requiere un tratamiento inmediato con epinefrina autoinyectable. Recétele epinefrina autoinyectable a todo paciente que vaya a recibir Palynziq y adviértale de que debe llevarla consigo en todo momento durante el tratamiento con Palynziq. Antes de la primera dosis, enseñe al paciente y al observador (si corresponde) a reconocer los signos y síntomas de la anafilaxia, a administrar debidamente la epinefrina autoinyectable y a solicitar atención médica inmediata luego de usarla. Al recetar Palynziq, tome en cuenta los riesgos asociados al uso de epinefrina autoinyectable. Consulte la información prescriptiva de la epinefrina autoinyectable para obtener la información completa.

Tras un episodio de anafilaxia, sopesese los riesgos y los beneficios de reanudar la administración de Palynziq. Si se opta por reanudar la administración de Palynziq, administre la primera dosis bajo la supervisión de un profesional de atención médica equipado para manejar la anafilaxia y observe atentamente al paciente durante al menos 60 minutos después de la administración. El ajuste subsiguiente de la dosis de Palynziq deberá basarse en la tolerabilidad y respuesta terapéutica del paciente [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*].

Considere administrar premedicación con un antagonista de los receptores H₁ o H₂ y/o un antipirético antes de administrar Palynziq, en función de la tolerabilidad específica de cada paciente [*consulte Posología y forma de administración (2.3)*].

Palynziq está disponible únicamente de forma restringida a través de un programa REMS [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

5.2 Programa REMS de Palynziq

Debido al riesgo de anafilaxia, Palynziq está disponible únicamente de forma restringida a través del Programa REMS de Palynziq [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Entre los requisitos destacados del Programa REMS de Palynziq se encuentran los siguientes:

- Los prescriptores deberán estar certificados en el programa; para ello tendrán que inscribirse en el programa y adquirir la capacitación.
- Los prescriptores deberán recetar epinefrina autoinyectable junto con Palynziq.
- Las farmacias deberán estar certificadas en el programa y dispensar Palynziq únicamente a pacientes que estén autorizados para recibirlo.
- Los pacientes deberán inscribirse en el programa y recibir instrucción sobre el riesgo de anafilaxia por parte de un prescriptor certificado, para garantizar que entiendan los riesgos y beneficios del tratamiento con Palynziq.
- Los pacientes deberán tener a la disposición epinefrina autoinyectable en todo momento durante el tratamiento con Palynziq.

Se ofrece más información (incluida una lista de farmacias certificadas) en www.PALYNZIQREMS.com o por teléfono: 1-855-758-REMS (1-855-758-7367).

5.3 Otras reacciones de hipersensibilidad

En 204 de 285 (72%) pacientes tratados con Palynziq se notificaron reacciones de hipersensibilidad no anafilácticas [*consulte Advertencias y precauciones (5.1), Reacciones adversas (6.1, 6.2)*]. La tasa de otras reacciones de hipersensibilidad ajustada según la exposición fue máxima durante las fases de inducción y ajuste (4.3 episodios/años-paciente; el 50% de los pacientes sufrieron al menos 1 reacción adversa) y disminuyó en la fase de mantenimiento (1.3 episodios/años-paciente; el 61% de los pacientes sufrieron al menos 1 reacción adversa).

Considere administrar premedicación con un antagonista de los receptores H₁ o H₂ y/o un antipirético antes de administrar Palynziq, en función de la tolerabilidad específica de cada paciente [*consulte Posología y forma de administración (2.3)*]. El manejo de las reacciones de hipersensibilidad deberá basarse en la severidad de la reacción, su recurrencia y el criterio clínico del profesional de atención médica, y podrá comprender ajustes de la dosis, interrupción temporal del medicamento o tratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se analizan a continuación y en otras secciones del etiquetado:

- Anafilaxia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Otras reacciones de hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento, y quizás no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan una exposición total al tratamiento de 789 años-paciente por 285 pacientes que recibieron Palynziq en un esquema de inducción/ajuste/mantenimiento en ensayos clínicos [*consulte Estudios clínicos (14)*]. De los 285 pacientes, 229 estuvieron expuestos a Palynziq durante 24 semanas; 209, durante 1 año; 181, durante 2 años, y 160, durante 3 años o más. La población de pacientes estaba distribuida por igual entre hombres y mujeres; la media de edad era de 29 años (intervalo: 16 a 56 años), y el 98% de los pacientes eran de raza blanca.

Las reacciones adversas más frecuentes (al menos un 20% de los pacientes en cualquiera de las fases de tratamiento) fueron: reacciones en el lugar de la inyección; artralgia; reacciones de hipersensibilidad; dolor de cabeza, reacciones cutáneas generalizadas durante al menos 14 días; náuseas; dolor abdominal; vómitos; tos; dolor orofaríngeo; prurito; diarrea; congestión nasal; fatiga; mareos, y ansiedad.

De los 285 pacientes expuestos a Palynziq en un esquema de inducción/ajuste/mantenimiento en ensayos clínicos, 44 (15%) pacientes suspendieron el tratamiento por reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron: reacciones de hipersensibilidad (6% de los pacientes), incluida anafilaxia (3% de los pacientes); angioedema (1% de los pacientes); artralgia (4% de los pacientes); reacciones cutáneas generalizadas durante al menos 14 días (2% de los pacientes), y reacciones en el lugar de la inyección (1% de los pacientes).

Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la reducción de la dosis fueron: artralgia (15% de los pacientes); reacciones de hipersensibilidad (9% de los pacientes); reacciones en el lugar de la inyección (4% de los pacientes); alopecia (3% de los pacientes), y reacciones cutáneas generalizadas durante al menos 14 días (2% de los pacientes).

Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción temporal del tratamiento fueron: reacciones de hipersensibilidad (14% de los pacientes); artralgia (13% de los pacientes); anafilaxia (4% de los pacientes), y reacciones en el lugar de la inyección (4% de los pacientes).

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas notificadas en al menos el 15% de los pacientes tratados con Palynziq en un esquema posológico de inducción/ajuste/mantenimiento en ensayos clínicos; también se ilustran las tasas de reacciones adversas con el tiempo, por fase de tratamiento. En la tabla 3 se presentan las anomalías en los datos de laboratorio notificadas en al menos el 10% de los pacientes tratados con Palynziq en un esquema posológico de inducción/ajuste/mantenimiento en ensayos clínicos.

Para estos análisis, la fase de inducción/ajuste se definió como el tiempo transcurrido antes de que se alcanzara una dosis estable (es decir, una fase de 8 semanas recibiendo el mismo nivel de dosis). Una vez alcanzada una dosis estable, se consideró que los pacientes se encontraban en la fase de mantenimiento a partir de ese momento. Los datos de seguridad de los pacientes que alcanzaron la fase de mantenimiento se incluyen dentro de las fases de inducción/ajuste o de mantenimiento, según la fecha de comienzo de la reacción adversa. Los datos de seguridad de los pacientes que no alcanzaron la fase de mantenimiento se incluyen en la fase de inducción/ajuste. La fase de mantenimiento incluye datos para pacientes tratados previamente con Palynziq que se cambiaron al placebo durante el período de abstinencia aleatorizada del estudio 302 [*consulte Estudios clínicos (14)*].

Por lo general, las tasas de reacciones adversas (ajustadas según la duración de la exposición) disminuyeron con el tiempo y en algunos casos se mantuvieron relativamente estables. En los pacientes que alcanzaron la fase de mantenimiento, se obtuvieron tasas de reacciones adversas (ajustadas según la duración de la exposición) similares con las distintas dosis evaluadas. Los tipos y tasas de reacciones adversas notificados durante la fase de mantenimiento en pacientes que recibieron 20 mg una vez al día, 40 mg una vez al día y 60 mg una vez al día fueron similares. La tasa de reacciones adversas ajustada según la exposición disminuyó durante el tratamiento a largo plazo (más de 36 meses).

Las tasas de anomalías en los datos de laboratorio (ajustadas según la duración de la exposición) se mantuvieron relativamente estables con el tiempo, con la excepción del factor C4 del complemento —por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN)— y el hs-CRP —por encima de 0.287 mg/dl en un período de 6 meses— (ambos disminuyeron con el tiempo), y la hipofenilalaninemia (concentración sanguínea de fenilalanina por debajo de 30 micromol/l) en una única determinación (aumentó con el tiempo). Durante la fase de mantenimiento no se observaron tendencias relacionadas con la dosis en cuanto al tipo o la tasa de anomalías en los datos de laboratorio (ajustadas según la duración de la exposición) en pacientes que recibieron 20 mg una vez al día, 40 mg una vez al día o 60 mg una vez al día.

Tabla 2: Reacciones adversas* notificadas en al menos el 15% de los pacientes con PKU tratados con Palynziq en un esquema de inducción/ajuste/mantenimiento en ensayos clínicos: Tasas de incidencia y ajustadas por exposición

Fase de tratamiento	Fase de inducción/ajuste (N = 285)		Fase de mantenimiento (N = 225)	
Duración del tratamiento	141 años-persona Media: 188 días Mediana: 116 días Intervalo: de 1 a 2266 días		652 años-persona Media: 1087 días Mediana: 1158 días Intervalo: de 5 a 2017 días	
Reacción adversa	N (%) [†]	Episodios (tasa) [†]	N (%) [†]	Episodios (tasa) [†]
Reacciones en el lugar de la inyección [‡]	252 (88%)	2965 (21)	166 (74%)	2169 (3.3)
Artralgia [§]	211 (74%)	1049 (7.4)	154 (68%)	893 (1.4)
Reacciones de hipersensibilidad [¶]	153 (54%)	634 (4.5)	145 (64%)	845 (1.3)
Dolor de cabeza [#]	102 (36%)	214 (1.5)	126 (56%)	1049 (1.6)
Reacción cutánea generalizada durante al menos 14 días ^b	61 (21%)	97 (0.7)	93 (41%)	186 (0.3)
Náuseas	52 (18%)	68 (0.5)	69 (31%)	141 (0.2)
Dolor abdominal ^b	39 (14%)	54 (0.4)	67 (30%)	162 (0.3)
Vómitos	36 (13%)	53 (0.4)	68 (30%)	139 (0.2)
Tos	27 (9%)	33 (0.2)	67 (30%)	100 (0.2)
Dolor orofaríngeo	38 (13%)	45 (0.3)	65 (29%)	108 (0.2)
Prurito	58 (20%)	102 (0.7)	61 (27%)	424 (0.7)
Diarrea	26 (9%)	32 (0.2)	61 (27%)	116 (0.2)
Congestión nasal	12 (4%)	16 (0.1)	61 (27%)	87 (0.1)
Cansancio	37 (13%)	81 (0.6)	55 (24%)	110 (0.2)
Mareo	47 (16%)	65 (0.5)	48 (21%)	100 (0.2)
Ansiedad	14 (5%)	23 (0.2)	48 (21%)	100 (0.2)
Alopecia	13 (5%)	14 (0.1)	43 (19%)	62 (0.1)

* Incidencia $\geq 15\%$ en cualquiera de las fases de tratamiento

[†] N (%): número de pacientes que presentaron al menos 1 reacción adversa (%); tasa: tasa de reacciones adversas ajustada según la exposición (reacciones adversas/años-persona)

[‡] Incluye las siguientes reacciones adversas en el lugar de la inyección: eritema; prurito; dolor; equimosis; exantema; hinchazón; urticaria; induración; hemorragia; edema; masa; inflamación; nódulo; coloración extraña; sensación de calor; hematoma; irritación; vesículas; hipersensibilidad; pápula; malestar; cicatriz; parestesia; hipertrofia; extravasación; sequedad; costra

[§] Incluye: artralgia; dolor en extremidad; dolor de espalda; dolor musculoesquelético; dolor de cuello

[¶] Incluye: exantema; urticaria; anafilaxia; exantema generalizado; hipersensibilidad; exantema eritematoso; exantema maculopapuloso; exantema pruriginoso; enfermedad del suero; hinchazón de la cara; dermatitis por contacto; hinchazón de la lengua; hinchazón de los labios; exantema maculoso; edema faríngeo; hipersensibilidad en el lugar de la inyección; eczema; exantema medicamentoso; dermatitis alérgica; dermatitis; edema lingual; edema palatino; edema bucal; alergias múltiples; edema labial; edema ocular; exantema exfoliativo; hipersensibilidad medicamentosa; dermatitis atópica; dermatitis acneiforme; prurito alérgico; hinchazón bucal; exantema en el lugar de implantación; hinchazón gingival; edema facial; edema palpebral; hinchazón ocular; dermatitis psoriasiforme; dermatitis infectada; conjuntivitis alérgica; broncoespasmo; angioedema; sinusitis alérgica; tos alérgica; eczema numular; rinitis alérgica

[#] Incluye: dolor de cabeza, migraña, dolor de cabeza sinusal

^b Incluye: prurito; exantema; urticaria; sequedad de la piel; exantema eritematoso; eritema; celulitis; exantema maculoso; prurito generalizado; petequias; dermatitis alérgica; infección cutánea; induración cutánea; exantema maculopapuloso; exantema generalizado; edema faríngeo; mácula; dermatitis granulomatosa; exantema exfoliativo; exantema medicamentoso; dermatitis atópica; dermatitis; xantogranuloma; placa cutánea; masa cutánea; lesión cutánea; hipopigmentación cutánea; hiperpigmentación cutánea; exfoliación cutánea; paniculitis septal; cicatriz; exantema prurítico; exantema papuloso; artropatía psoriásica; prurito alérgico; pápula; necrobiosis lipóidica *diabeticorum*; furúnculo; eczema; equimosis; dermatitis psoriasiforme; dermatitis infectada; ampolla; eczema numular; granuloma; quiste dérmico infectado; lipohipertrofia; psoriasis; irritación cutánea

^b Incluye: dolor abdominal; dolor abdominal superior; malestar abdominal

Tabla 3: Anomalías en los datos de laboratorio notificadas en al menos el 10% de los pacientes con PKU tratados con Palynziq en un esquema de inducción/ajuste/mantenimiento en ensayos clínicos: Tasas de incidencia y ajustadas por exposición

Fase de tratamiento	Fase de inducción/ajuste (N = 285) 141 años-persona Media: 188 días Mediana: 116 días Intervalo: de 1 a 2266 días		Fase de mantenimiento (N = 225) 652 años-persona Media: 1087 días Mediana: 1158 días Intervalo: de 5 a 2017 días	
Parámetro de laboratorio	N (%) [*]	Episodios (tasa) [*]	N (%) [*]	Episodios (tasa) [*]
Duración del tratamiento				
Factor C3 del complemento por debajo del LIN	195 (68%)	453 (3.2)	188 (84%)	2259 (3.5)
Proteína C reactiva (CRP) por encima del LSN	182 (64%)	359 (2.5)	160 (71%)	1414 (2.2)
Hipofenilalaninemia [†] en una sola determinación	53 (19%)	216 (1.5)	147 (65%)	1553 (2.4)
Factor C4 del complemento por debajo del LIN	177 (62%)	318 (2.3)	111 (49%)	714 (1.1)
Hipofenilalaninemia [†] en 2 o más determinaciones consecutivas	45 (16%)	62 (0.4)	111 (49%)	204 (0.3)
Concentración sanguínea de creatina fosfocinasa (CPK) por encima del LSN	50 (18%)	88 (0.6)	108 (48%)	377 (0.6)
Hs-CRP por encima de 0.287 mg/dl en un período de 6 meses	34 (12%)	34 (0.4)	36 (16%)	46 (0.1)

^{*} N (%): número de pacientes que presentaron al menos 1 alteración en los datos de laboratorio (%); tasa: tasa de anomalías en los datos de laboratorio ajustada según la exposición (anomalías en los datos de laboratorio/años-persona)

[†] Concentración sanguínea de fenilalanina por debajo de 30 micromol/l

LIN: límite inferior de la normalidad

LSN: límite superior de la normalidad

Hs: alta sensibilidad

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Artralgia

En ensayos clínicos, 245 de 285 (86%) pacientes experimentaron episodios indicativos de artralgia (que abarca dolor de espalda, dolor musculoesquelético, dolor en extremidad y dolor de cuello).

Los episodios de artralgia fueron más frecuentes durante la fase de inducción/ajuste (7.4 episodios/años-paciente) y disminuyeron con el tiempo (1.4 episodios/años-paciente en la fase de mantenimiento).

Cuarenta y cuatro de 285 (15%) pacientes presentaron 1 episodio de artralgia; 32 (11%) pacientes, 2 episodios de artralgia; 18 (6%) pacientes, 3 episodios de artralgia, y 146 (51%) pacientes, 4 o más episodios de artralgia. La artralgia se manifestó ya después de la primera dosis de Palynziq y se produjo en cualquier momento durante el tratamiento. La duración media de la artralgia fue de 16 días (mediana: 3 días; intervalo: de 1 a 936 días); el 19% de los episodios de artralgia duraron al menos 14 días. Once (4%) pacientes notificaron artralgia severa (dolor intenso limitante de actividades cotidianas de autocuidado). Además de la artralgia, los otros signos y síntomas articulares notificados fueron: hinchazón articular (24 pacientes; 8%), rigidez articular (22 pacientes; 8%), y rigidez musculoesquelética (20 pacientes; 7%). Los episodios de artralgia se manejaron con medicamentos (p. ej., antiinflamatorios no esteroides, glucocorticoides y acetaminofeno); reducción de la dosis de Palynziq (4% de los episodios), interrupción de Palynziq (4% de los episodios), o retiro de Palynziq (0.6% de los episodios). Se notificó que el 97% de los episodios de artralgia se habían resuelto para el momento de la última observación (hasta 77 meses de seguimiento).

Reacciones en el lugar de la inyección

Se registraron reacciones en el lugar de la inyección ya después de la primera dosis de Palynziq y en cualquier momento durante el tratamiento. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes durante la fase de inducción/ajuste (21 episodios/años-paciente) y disminuyeron con el tiempo (3 episodios/años-paciente en la fase de mantenimiento). La duración media de la reacción en el lugar de la inyección fue de 10 días (mediana: 2 días; intervalo: de 1 a 1612 días); el 8% de las reacciones en el lugar de la inyección duraron al menos 14 días. Se notificó que el 99% de las reacciones en el lugar de la inyección se habían resuelto para el momento de la última observación (hasta 77 meses de seguimiento).

Se notificaron tres reacciones en el lugar de la inyección indicativas de lesiones cutáneas granulomatosas (cada reacción se produjo en 1 paciente): dermatitis granulomatosa (surgió tras 464 días de tratamiento con Palynziq y duró 16 días); xantogranuloma (surgió tras 378 días de tratamiento con Palynziq y duró 638 días), que se trató con un antihistamínico tópico y un corticosteroide y dio lugar a la suspensión del tratamiento con Palynziq, y necrobiosis lipoídica *diabeticorum* (surgió tras 281 días de tratamiento con Palynziq y duró 281 días). La necrobiosis lipoídica *diabeticorum* se trató con inyecciones de esteroides y estuvo complicada por infección por *Pseudomonas*. Las tres reacciones en el lugar de la inyección se resolvieron.

Un paciente refirió una infección de tejidos blandos (surgió tras 196 días de tratamiento con Palynziq y duró 8 días) asociada a paniculitis mesentérica tratada con antibióticos; esta reacción ocasionó la suspensión del tratamiento.

Reacciones cutáneas generalizadas (no limitadas al lugar de la inyección) durante al menos 14 días

En ensayos clínicos, 134 de 285 (47%) pacientes tratados con Palynziq presentaron reacciones cutáneas generalizadas (no limitadas al lugar de la inyección) durante al menos 14 días. La duración media de estas reacciones fue de 63 días (mediana: 37 días; intervalo: de 14 a 638 días). Las reacciones cutáneas generalizadas fueron más frecuentes durante la fase de inducción/ajuste (0.7 episodios/años-paciente) y disminuyeron con el tiempo (0.3 episodios/años-paciente en la fase de mantenimiento).

La media del tiempo desde la primera dosis de Palynziq hasta el comienzo de las reacciones cutáneas fue de 373 días (mediana: 213 días; intervalo: de 2 a 1970 días). El 5% de estas reacciones persistieron durante al menos 180 días; se notificó que el 86% de estas reacciones se habían resuelto para el momento de la última observación (hasta 77 meses de seguimiento).

Angioedema

En ensayos clínicos, 22 de 285 (8%) pacientes sufrieron 45 episodios de angioedema (los síntomas comprendieron: edema faríngeo; hinchazón lingual; hinchazón labial; hinchazón bucal; edema palpebral, y edema facial) independientemente de la anafilaxia. Los episodios de angioedema (incluidos bajo "Hipersensibilidad" en la tabla 2) fueron más frecuentes durante la fase de inducción/ajuste (0.14 episodios/años-paciente) y disminuyeron con el tiempo (0.04 episodios/años-paciente en la fase de mantenimiento). Tres pacientes suspendieron el tratamiento. Todos los episodios se resolvieron. El angioedema puede manifestarse como un síntoma de la anafilaxia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Enfermedad del suero

En los ensayos clínicos se notificaron casos de enfermedad del suero en 7 de 285 (2%) pacientes. Los episodios de enfermedad del suero fueron más frecuentes durante la fase de inducción/ajuste (0.04 episodios/años-paciente) y disminuyeron con el tiempo (menos de 0.01 episodios/años-paciente durante la fase de mantenimiento). Todas las reacciones de enfermedad del suero se resolvieron sin secuelas y duraron de 1 a 8 días. De los 7 pacientes que sufrieron episodios de enfermedad del suero, 5 continuaron el tratamiento sin recurrencias y manejaron dicha enfermedad interrumpiendo la administración del medicamento, reduciendo la dosis y/o usando medicación concomitante. Dos pacientes suspendieron el tratamiento.

6.2 Inmunogenicidad

Todas las proteínas terapéuticas acarrearán la posibilidad de producir inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de un anticuerpo (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo podría verse afectada por varios factores, entre ellos: el método analítico, el manejo de las muestras, el momento en que se obtuvieron las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, comparar la incidencia de anticuerpos contra Palynziq en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos podría llevar a conclusiones erróneas.

Todos los pacientes tratados con Palynziq presentaron una respuesta sostenida de anticuerpos totales (AcT) contra el medicamento; la mayoría de los pacientes (91%; N = 235/258) habían presentado tal respuesta para la semana 4 del tratamiento. La media de los títulos de AcT fue máxima 2 semanas tras el comienzo de Palynziq y se mantuvo elevada a lo largo del tratamiento (más de 3 años después del comienzo del tratamiento). En la mayoría de los pacientes (98%; N = 265/270) se detectaron anticuerpos IgM anti-fenilalanina amonio-liasa (PAL) a los 2 meses del comienzo del tratamiento; la incidencia disminuyó con el tiempo, a 67% a los 36 meses (N = 114/171). En casi todos los pacientes (N = 226/227) se detectaron anticuerpos IgG anti-PAL a los 4 meses del comienzo del tratamiento. Las medias de los títulos de IgM e IgG anti-PAL fueron máximas aproximadamente a los 3 y 6 meses, respectivamente, del comienzo del tratamiento, y se mantuvieron elevadas a lo largo del tratamiento (más de 3 años después del comienzo del tratamiento). El medicamento indujo anticuerpos IgM e IgG anti-PEG detectables en la mayoría de los pacientes (98%; N = 277/284 para IgM, y 278/284 para IgG); las medias de los títulos de ambos fueron máximas entre 1 y 3 meses tras el comienzo del tratamiento [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*]. Con el tiempo, en la mayoría de los pacientes se detectaron —en al menos una determinación— anticuerpos neutralizantes (AcN) capaces de inhibir la actividad enzimática de PAL (89%; N = 253/284). Las medias de los títulos de AcN fueron máximas y alcanzaron una meseta entre las 16 y las 20 semanas de tratamiento; los AcN se mantuvieron presentes a lo largo del tratamiento (más de 3 años tras el comienzo del tratamiento).

Veintisiete de los 29 pacientes que presentaron anafilaxia fueron evaluados para detectar anticuerpos IgE anti-pegvaliasa-pqpz, que reconocen el producto proteínico PEGilado; de estos 27 pacientes, 26 dieron negativo. El único paciente que dio positivo en la prueba de detección de anticuerpos IgE anti-pegvaliasa-pqpz no tenía una muestra suficiente para confirmar la positividad de IgE. Este paciente dio negativo en una prueba de IgE anti-pegvaliasa-pqpz en las visitas habituales previas y posteriores al episodio de anafilaxia (no al momento de la anafilaxia). Sesenta y siete de 285 pacientes en ensayos clínicos fueron evaluados para detectar anticuerpos IgE anti-PAL (que reconocen la proteína PAL recombinante) y anticuerpos IgE anti-pegvaliasa-pqpz durante las visitas habituales del estudio (no al momento de los episodios de anafilaxia) o durante otras visitas por reacciones de hipersensibilidad. De esos 67 pacientes, 5 (8%) dieron positivo al menos una vez en las pruebas de anticuerpos IgE anti-PAL pero negativo en las de anticuerpos IgE anti-pegvaliasa-pqpz.

La máxima frecuencia de reacciones de hipersensibilidad (indicativas de un mecanismo de hipersensibilidad mediado por inmunocomplejos de tipo III) se produjo en los primeros 6 meses de tratamiento con Palynziq, cuando las medias de las concentraciones de inmunocomplejos circulantes (ICC) eran máximas y las medias de las concentraciones de los complementos C3 y C4 eran mínimas. Las medias de las concentraciones de ICC disminuyeron y las de los complementos aumentaron con el tiempo, conforme disminuyó la tasa de reacciones de hipersensibilidad ajustada según la exposición. Las concentraciones de ICC de IgG e IgM sobrepasaron el límite superior de la normalidad en el 63% (N = 164/259) y el 42% de los pacientes (N = 109/259), respectivamente, a las 12 semanas de tratamiento con Palynziq, y se acercaron a sus valores iniciales con el tratamiento a largo plazo (más de 3 años tras el comienzo del tratamiento). El 61% de los pacientes (N = 110/180) tenían concentraciones del complemento C3 por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) al cabo de 6 meses del comienzo del tratamiento; el 38% de los pacientes (N = 94/248) tenían concentraciones del complemento C4 por debajo del LIN al cabo de 3 meses del comienzo del tratamiento. La incidencia de bajas concentraciones de los complementos C3 y C4 disminuyó con el tiempo, pero aproximadamente el 35% (N = 34/96) y el 12% (N = 11/96) de los pacientes tuvieron bajas concentraciones de C3 y C4, respectivamente, al cabo de 36 meses del comienzo del tratamiento.

Las respuestas de mayores concentraciones de anticuerpos para todos los analitos de anticuerpos (incluidos los AcN) estuvieron asociadas a medias más bajas de las concentraciones mínimas de pegvaliasa-pqpz y a concentraciones sanguíneas de fenilalanina más elevadas. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron con más frecuencia en pacientes que tenían títulos de anticuerpos más elevados de algunos de (pero no todos) los analitos de anticuerpos. Los pacientes que tenían medias más altas de la variación de las concentraciones de ICC de IgG respecto al valor inicial pretratamiento tendieron a presentar mayores tasas de suspensión que los pacientes cuyas medias de la variación de tales concentraciones eran más bajas. Las medias de los títulos de anticuerpos IgG e IgM, AcT y AcN anti-PAL se mantuvieron relativamente estables con el tratamiento a largo plazo.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de Palynziq en otros productos PEGilados

En un estudio de dosis únicas de Palynziq en pacientes adultos con PKU, dos pacientes que recibieron inyecciones concomitantes de acetato de medroxiprogesterona en suspensión (una formulación que contenía PEG 3350) experimentaron una reacción de hipersensibilidad. Uno de los dos pacientes experimentó una reacción de hipersensibilidad el día 15 tras una única administración de Palynziq de 0.67 mg, en los 15 minutos de haber recibido el acetato de medroxiprogesterona en suspensión inyectable; posteriormente experimentó anafilaxia el día 89, en los 30 minutos tras recibir la siguiente dosis de acetato de medroxiprogesterona en suspensión inyectable. El otro paciente presentó una reacción de hipersensibilidad el día 40 tras una única dosis de Palynziq de 0.08 mg, en los 10 minutos de haber recibido el acetato de medroxiprogesterona en suspensión inyectable. Ambos pacientes tenían títulos elevados de anticuerpos IgG anti-PEG cuando surgieron las reacciones de hipersensibilidad (o alrededor de ese momento).

En los ensayos clínicos de Palynziq, la mayoría de los pacientes presentaron anticuerpos IgM e IgG anti-PEG después del tratamiento con Palynziq [*consulte Reacciones adversas (6.2)*]. Se desconocen los efectos clínicos del tratamiento concomitante con distintos productos PEGilados. Monitoree a los pacientes tratados con Palynziq que reciban simultáneamente otros productos PEGilados, para detectar reacciones de hipersensibilidad (incluida anafilaxia).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Según las observaciones de los estudios de hembras de animales sin PKU preñadas que recibieron tratamiento con pegvaliasa-pqpz, Palynziq podría causar daños fetales si se lo administra a mujeres embarazadas. Los escasos datos disponibles sobre el uso de la pegvaliasa-pqpz en mujeres embarazadas no son suficientes como para determinar si existen riesgos de anomalías del desarrollo asociados al medicamento. Hay riesgos fetales asociados al control deficiente de las concentraciones de fenilalanina durante el embarazo de mujeres con PKU, tales como: mayor riesgo de aborto espontáneo; defectos congénitos importantes (tales como microcefalia, malformaciones cardíacas importantes); retraso del crecimiento fetal intrauterino, y futura discapacidad intelectual con bajo cociente intelectual. Por lo tanto, deberán monitorearse estrechamente las concentraciones de fenilalanina durante el embarazo de mujeres con PKU [*consulte Consideraciones clínicas y Datos*]. Advierta a las mujeres embarazadas del posible riesgo al feto.

En un estudio de la reproducción realizado con conejas preñadas tratadas con pegvaliasa-pqpz, se demostró una alta incidencia de malformaciones fetales a lo largo del esqueleto y en los riñones, los pulmones y los ojos. También se observó toxicidad embrionaria-fetal (mayor número de reabsorciones y reducción del peso fetal). Estos efectos se produjeron con dosis 5 veces la máxima dosis diaria recomendada y estuvieron asociados a marcados signos de toxicidad materna, incluidas muertes y reducciones pronunciadas en el aumento de peso y el consumo de alimentos. En un estudio de la reproducción realizado con ratas preñadas tratadas con pegvaliasa-pqpz se demostró un aumento en las variaciones esqueléticas, pero no se observaron malformaciones. Los efectos en ratas se produjeron en dosis 2.8 veces la máxima dosis diaria recomendada. En un estudio del desarrollo pre/posnatal en ratas, la pegvaliasa-pqpz produjo disminuciones de la supervivencia de las crías durante la lactancia, disminuciones del peso de las crías y el tamaño de la camada y retraso en la maduración sexual de las crías al ser administrada todos los días en dosis 13 veces la máxima dosis diaria recomendada. Los efectos del desarrollo embrionario-fetal y posnatal en ratas también estuvieron asociados a toxicidad materna.

Todos los embarazos conllevan un riesgo de fondo de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos u otros desenlaces adversos del embarazo. En la población estadounidense general, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente. El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en mujeres embarazadas con PKU que mantengan concentraciones sanguíneas de fenilalanina superiores a 600 micromol/l durante el embarazo es mayor que el correspondiente riesgo de fondo en mujeres embarazadas que no tienen PKU.

Hay un programa de vigilancia del embarazo para Palynziq. Si Palynziq se administra durante el embarazo, o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Palynziq o en el mes siguiente a su última dosis de Palynziq, los profesionales de atención médica deberán notificar la exposición a Palynziq llamando al 1-866-906-6100.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embrionario-fetal asociado a la enfermedad

La presencia de concentraciones sanguíneas no controladas de fenilalanina antes del embarazo o en su transcurso está asociada a un mayor riesgo de desenlaces adversos del embarazo y efectos adversos en el feto. Para reducir el riesgo de efectos adversos fetales inducidos por la hiperfenilalaninemia, las concentraciones sanguíneas de fenilalanina deberán mantenerse entre 120 y 360 micromol/l durante el embarazo y en los 3 meses previos a la concepción [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].

Ajustes de dosis durante el embarazo y el período posparto

La presencia de concentraciones de fenilalanina inferiores a 30 micromol/l en mujeres embarazadas con PKU tratadas con Palynziq podría dar lugar a desenlaces adversos en el feto. Monitoree las concentraciones sanguíneas de fenilalanina durante el embarazo, y ajuste la dosis de Palynziq o modifique el consumo de proteína y fenilalanina alimentarias para evitar que dichas concentraciones desciendan a menos de 30 micromol/l [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].

Datos

Datos en seres humanos

PKU materna no controlada: Los datos disponibles del Estudio Colaborativo de Fenilcetonuria Materna (*Maternal Phenylketonuria Collaborative Study*) de 468 embarazos y 331 nacidos vivos en mujeres embarazadas con PKU demostraron que, en presencia de concentraciones no controladas de fenilalanina superiores a 600 micromol/l, aumenta el riesgo de aborto espontáneo, defectos congénitos importantes (tales como microcefalia, malformaciones cardíacas importantes), retraso del crecimiento fetal intrauterino y futura discapacidad intelectual con bajo cociente intelectual.

Los escasos datos disponibles sobre el uso de Palynziq en mujeres embarazadas no son suficientes como para determinar si existen riesgos de anomalías del desarrollo asociados al medicamento.

Datos en animales

Todos los estudios de toxicidad del desarrollo se llevaron a cabo con animales (ratas y conejos) sin PKU, en los que el tratamiento con pegvaliasa-pqpz produjo una reducción dependiente de la dosis en las concentraciones sanguíneas de fenilalanina de las madres. En dosis que produjeron toxicidad materna y/o efectos del desarrollo embrionario-fetal, las concentraciones plasmáticas de fenilalanina de las madres eran notablemente inferiores a las del grupo de control. No se evaluó la contribución del agotamiento de fenilalanina en las madres a la incidencia de efectos embrionario-fetales del desarrollo.

La administración subcutánea de pegvaliasa-pqpz en dosis de 5 mg/kg/día (5 veces la máxima dosis diaria recomendada sobre la base del peso corporal [mg/kg]) a conejas preñadas durante el período de organogénesis causó letalidad embrionaria (aumento en las reabsorciones), reducción pronunciada del peso fetal y malformaciones fetales. Las malformaciones comprendieron: múltiples anomalías externas de la cabeza, el cuerpo y las extremidades; múltiples malformaciones de los tejidos blandos (riñones ausentes o de tamaño reducido; hernia diafragmática; opacidad corneal; ojos de tamaño reducido o con coloración extraña, y pulmones de tamaño reducido) y múltiples malformaciones esqueléticas de los huesos craneofaciales, vértebras, esternones, costillas, pelvis, extremidades y dedos. También se observó un aumento en las variaciones y retraso de la osificación en todas las regiones esqueléticas. Los efectos adversos en el desarrollo estuvieron asociados a toxicidad materna, evidenciada por una notable deficiencia en el aumento de peso y el consumo de alimentos. En el 8% de las conejas preñadas tratadas con dosis de 5 mg/kg/día de pegvaliasa-pqpz se produjeron muertes asociadas a disminuciones del peso y abortos.

La administración subcutánea de pegvaliasa-pqpz en dosis de 2 mg/kg/día (2 veces la máxima dosis diaria recomendada sobre la base del peso corporal [mg/kg]) a conejas preñadas no tuvo ningún efecto adverso en el desarrollo embrionario-fetal. Se detectó exposición sistémica a la pegvaliasa-pqpz en fetos de conejas tratadas con 2 o 5 mg/kg/día.

La pegvaliasa-pqpz aumentó las alteraciones fetales cuando se administró todos los días a ratas preñadas en dosis subcutáneas de 8 mg/kg y más altas (2.8 veces el área bajo la curva [ABC] en equilibrio en los seres humanos a la máxima dosis diaria recomendada) durante un período de 28 días previo al apareamiento, en el transcurso del apareamiento y a lo largo del período de la organogénesis. Las alteraciones fetales estuvieron limitadas a variaciones esqueléticas como costillas cervicales; retraso en la osificación de las vértebras lumbares y torácicas, y osificación incompleta de huesos escamosos, huesos frontales, el arco de las vértebras lumbares y las costillas. La administración diaria de 20 mg/kg por vía subcutánea (13 veces el ABC en equilibrio en seres humanos a la máxima dosis diaria recomendada) a ratas preñadas produjo reducciones en el tamaño de las camadas y pesos fetales, asociadas a toxicidad materna (disminución del peso corporal, el peso de los ovarios y el consumo de alimentos). La disminución del tamaño de las camadas con 20 mg/kg por vía subcutánea fue secundaria a las reducciones del número de cuerpos lúteos e implantaciones. Se detectó exposición sistémica a la pegvaliasa-pqpz en fetos de ratas tratadas con 20 mg/kg de pegvaliasa-pqpz (13 veces el ABC en equilibrio en seres humanos a la máxima dosis diaria recomendada). La administración subcutánea de pegvaliasa-pqpz en dosis de 2 mg/kg/día (inferiores al ABC en equilibrio en seres humanos a la máxima dosis diaria recomendada) en ratas preñadas no produjo ningún efecto adverso sobre el desarrollo embrionario-fetal.

La pegvaliasa-pqpz redujo el peso de las crías, el tamaño de las camadas y la supervivencia de las crías durante la lactancia, y retrasó la maduración sexual de las crías cuando fue administrada todos los días a ratas en dosis de 20 mg/kg por vía subcutánea (13 veces el ABC en equilibrio en seres humanos a la máxima dosis diaria recomendada), desde antes del apareamiento hasta la lactancia (inclusive). Los efectos en las crías estuvieron asociados a toxicidad materna. No se observaron efectos en las crías con 8 mg/kg/día por vía subcutánea (2.8 veces el ABC en equilibrio en seres humanos a la máxima dosis diaria recomendada). En un estudio de seguimiento con el mismo diseño se evaluaron otros parámetros del desarrollo físico y neuroconductual en las crías; no se observó ningún efecto de la pegvaliasa-pqpz con la dosis sin efecto adverso observado de 8 mg/kg/día.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de pegvaliasa-pqpz en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. En un estudio pre/posnatal en ratas se demostró que la pegvaliasa-pqpz está presente en la leche de ratas y que la administración de pegvaliasa-pqpz durante la lactancia disminuyó el peso y la supervivencia de las crías [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Sin embargo, no se detectó absorción sistémica de pegvaliasa-pqpz en las crías de rata. Palynziq podría causar bajas concentraciones de fenilalanina en la leche humana. Deben sopesarse los beneficios para el desarrollo y la salud del amamantamiento junto con la necesidad clínica de la madre de recibir Palynziq, frente a cualquier posible efecto adverso de Palynziq o de la afección subyacente en el lactante amamantado (consulte *Consideraciones clínicas*).

Consideraciones clínicas

Monitoree las concentraciones sanguíneas de fenilalanina en mujeres lactantes tratadas con Palynziq.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Palynziq en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Palynziq no incluyeron a pacientes mayores de 65 años.

11 DESCRIPCIÓN

La pegvaliasa-pqpz es una enzima metabolizadora de la fenilalanina compuesta por fenilalanina amonio-liasa recombinante (rAvPAL) conjugada a NHS-PEG (N-hidroxisuccinimida-metoxipolietilenglicol). La rAvPAL se elabora en bacterias *Escherichia coli* transformadas con un plásmido que contiene el gen de la fenilalanina amonio-liasa (PAL) derivado de *Anabaena variabilis*. Durante el proceso de fabricación de la rAvPAL, la fermentación se realiza en medio nutritivo que contiene el antibiótico kanamicina. Sin embargo, la kanamicina se elimina en el proceso de fabricación y no es detectable en el producto final. La rAvPAL es una proteína homotetramérica que tiene un peso molecular de 62 kD/monómero. Para producir la pegvaliasa-pqpz, se enlazan en promedio nueve (9) moléculas de PEG de 20 kD de forma covalente (o conjugada) a cada monómero de rAvPAL. El peso molecular total de la pegvaliasa-pqpz (rAvPAL-PEG) es de aproximadamente 1000 kD.

Palynziq (pegvaliasa-pqpz) inyectable, indicado para inyección subcutánea, es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente y entre incolora y amarilla clara, formulada a un pH de entre 6.6 y 7.4.

Palynziq se suministra en jeringas precargadas con dosis únicas disponibles en tres presentaciones: 2.5 mg/0.5 ml, 10 mg/0.5 ml y 20 mg/ml. En la tabla 4 se resume el contenido de Palynziq en cada presentación.

Tabla 4: Contenido de Palynziq

Concentración	Contenido total por jeringa precargada
Palynziq 2.5 mg/0.5 ml en jeringa precargada	2.5 mg de pegvaliasa-pqpz (expresada en función de la cantidad de rAvPAL conjugada con 7.25 mg de PEG de 20 kD en 0.5 ml de agua para inyección, USP); contiene los siguientes ingredientes inactivos: cloruro de sodio (para ajuste de la tonicidad), ácido <i>trans</i> -cinámico (0.07 mg), y trometamina y clorhidrato de trometamina (para ajuste del pH).
Palynziq 10 mg/0.5 ml en jeringa precargada	10 mg de pegvaliasa-pqpz (expresada en función de la cantidad de rAvPAL conjugada con 29 mg de PEG de 20 kD en 0.5 ml de agua para inyección, USP); contiene los siguientes ingredientes inactivos: cloruro de sodio (para ajuste de la tonicidad), ácido <i>trans</i> -cinámico (0.07 mg), y trometamina y clorhidrato de trometamina (para ajuste del pH).
Palynziq 20 mg/ml en jeringa precargada	20 mg de pegvaliasa-pqpz (expresada en función de la cantidad de rAvPAL conjugada con 58 mg de PEG de 20 kD en 1 ml de agua para inyección, USP); contiene los siguientes ingredientes inactivos: cloruro de sodio (para ajuste de la tonicidad), ácido <i>trans</i> -cinámico (0.15 mg), y trometamina y clorhidrato de trometamina (para ajuste del pH).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La pegvaliasa-pqpz es una fenilalanina amonio-liasas (PAL) PEGilada que convierte la fenilalanina en amoníaco y ácido *trans*-cinámico; compensa la actividad enzimática deficiente de la fenilalanina hidroxilasa (PAH) en pacientes con PKU y reduce las concentraciones sanguíneas de fenilalanina.

12.2 Farmacodinámica

El tratamiento con Palynziq de pacientes adultos con PKU redujo las concentraciones sanguíneas de fenilalanina respecto al valor inicial pretratamiento [*consulte Estudios clínicos (14)*]. La reducción de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina disminuyó conforme se redujeron las concentraciones plasmáticas de pegvaliasa-pqpz.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de la pegvaliasa-pqpz muestra una alta variabilidad inter e intrapaciente a causa de la heterogeneidad de la respuesta inmunitaria de pacientes adultos con PKU. La presencia de mayores títulos de anticuerpos guardó una correlación con una mayor depuración aparente de pegvaliasa-pqpz. En las primeras ocho semanas del tratamiento de inducción/ajuste, las concentraciones plasmáticas de pegvaliasa-pqpz fueron bajas o indetectables. En condiciones de equilibrio durante el tratamiento de mantenimiento con Palynziq 20 mg, 40 mg y 60 mg por vía subcutánea una vez al día, las medias \pm DE (intervalo) de las concentraciones plasmáticas mínimas de pegvaliasa-pqpz fueron: 11.2 ± 9.0 (0.21 a 29.6) mg/l, 10.4 ± 12.7 (0.18 a 43.1) mg/l y 4.8 ± 10.7 (0 a 39.7) mg/l, respectivamente. Se observaron los siguientes parámetros farmacocinéticos en pacientes adultos con PKU tratados con Palynziq en dosis de mantenimiento de 20 mg una vez al día y 40 mg una vez al día.

Absorción

La mediana del $T_{\text{máx}}$ fue de aproximadamente 8 horas. Las medias \pm DE (intervalo) de la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) en equilibrio fueron: 14.0 ± 16.3 (0.26 a 68.5) mg/l y 16.7 ± 19.5 (0.24 a 63.8) mg/l, respectivamente.

Distribución

Las medias \pm DE (intervalo) del volumen de distribución aparente fueron de 26.4 ± 64.8 (1.8 a 241) l y 22.2 ± 19.7 (3.1 a 49.5) l, respectivamente.

Eliminación

Las medias \pm DE (intervalo) de la depuración aparente en equilibrio fueron de 0.39 ± 0.87 (0.018 a 3.66) l/h y 1.25 ± 2.46 (0.034 a 8.88) l/h, respectivamente. Las medias \pm DE (intervalo) de la semivida fueron de 47 ± 42 (14 a 132) horas y 60 ± 45 (14 a 127) horas, respectivamente.

Metabolismo

Está previsto que la fenilalanina amonio-liasa sea metabolizada a través de vías catabólicas y se descomponga en pequeños péptidos y aminoácidos.

Excreción

No se ha estudiado la vía de eliminación de la pegvaliasa-pqpz en seres humanos.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad y genotoxicidad con la pegvaliasa-pqpz. Dado el mecanismo de acción de la pegvaliasa-pqpz, no se prevé que sea oncógena.

La pegvaliasa-pqpz afectó la fertilidad de ratas hembra en dosis de 20 mg/kg/día por vía subcutánea (13 veces el ABC en equilibrio en seres humanos a la máxima dosis diaria recomendada), evidenciado por las disminuciones de cuerpos lúteos, implantaciones y tamaño de las camadas. Estos efectos estuvieron asociados a toxicidad materna (disminución del peso corporal, el peso de los ovarios y el consumo de alimentos). No se observaron efectos en el apareamiento o la fertilidad de ratas hembra con dosis de 8 mg/kg/día por vía subcutánea (2.8 veces el ABC en equilibrio en seres humanos a la máxima dosis diaria recomendada) ni en ratas macho con dosis de 20 mg/kg/día por vía subcutánea.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

En ratas sin PKU tratadas con pegvaliasa-pqpz, se observó vacuolación dependiente de la dosis en múltiples órganos y tejidos en los estudios de toxicidad de dosis múltiples de 4 y 26 semanas, con dosis de 8 mg/kg por vía subcutánea o más administradas dos veces por semana (menos del ABC en equilibrio en seres humanos a la máxima dosis diaria recomendada). La vacuolación se produjo en células de túbulo renales y en células histiocíticas del hígado, el bazo, los testículos, la corteza suprarrenal, el ganglio linfático mesentérico y el ganglio linfático mandibular. La vacuolación en los histiocitos de los órganos y tejidos afectados persistió tras el cese del tratamiento. La vacuolación observada en estos estudios no estuvo asociada a toxicidades relacionadas con los órganos, según lo evidenciaron los análisis bioquímicos/urinarios y el examen histopatológico. Se desconocen la importancia clínica de estos hallazgos y sus consecuencias funcionales.

En el estudio de toxicidad de dosis múltiples de 39 semanas con monos, la pegvaliasa-pqpz administrada en dosis de 3 mg/kg por vía subcutánea dos veces por semana (2 veces el ABC en equilibrio en seres humanos a la máxima dosis diaria recomendada) produjo arteritis sistémica que afectó pequeñas arterias y arteriolas en una amplia gama de órganos y tejidos (riñón; vejiga urinaria; páncreas; vesícula biliar; esófago; estómago; duodeno; yeyuno; íleon; ciego; colon; recto; pulmón; corazón; nervio ciático; glándula lagrimal; ganglio linfático mandibular; epidídimo; vesícula seminal; ovario; útero; cuello uterino, y vagina) y en los lugares de las inyecciones subcutáneas. La arteritis se produjo probablemente a causa de la respuesta inmunomediada (p ej., depósito del inmunocomplejo en los vasos sanguíneos) asociada a la administración crónica de proteínas ajenas a los animales. La incidencia y severidad de la arteritis sistémica fue dependiente de la dosis. La inflamación vascular observada en este estudio no estuvo asociada a toxicidades relacionadas con los órganos, según lo evidenciaron los parámetros de patología clínica (hematología, bioquímica clínica y análisis de orina) y el examen histopatológico.

No se han llevado a cabo estudios más prolongados en ratas y monos tratados con pegvaliasa-pqpz.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio 301: tratamiento de inducción/ajuste/mantenimiento

El estudio 165-301 (conocido como “estudio 301”; NCT01819727) fue un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico de adultos con PKU para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de Palynziq autoadministrado en un esquema de inducción/ajuste/mantenimiento, con dosis de mantenimiento previstas de 20 mg por vía subcutánea una vez al día o de 40 mg por vía subcutánea una vez al día. Al comienzo del tratamiento con Palynziq, 253 pacientes presentaban un control inadecuado de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina (mayores de 600 micromol/l) con su manejo actual; 8 pacientes tenían concentraciones sanguíneas de fenilalanina inferiores o iguales a 600 micromol/l. Las opciones de manejo existentes comprendían restricción previa o actual del consumo de fenilalanina y proteínas alimentarias, y/o tratamiento previo con diclorhidrato de sapropterina. Los pacientes previamente tratados con diclorhidrato de sapropterina estaban obligados a dejar de usarlo al menos 14 días antes de la primera dosis.

Los 261 pacientes inscritos tenían entre 16 y 55 años (media: 29 años) y una media (intervalo) inicial de la concentración sanguínea de fenilalanina de 1,233 (285, 2330) micromol/l. Ciento cuarenta y nueve de los 261 (57%) pacientes consumían alimentos médicos al inicio; 41 de los 261 pacientes (16%) seguían una dieta restrictiva en proteína al inicio (definida como más del 75% del consumo de proteína total procedente de alimentos médicos). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a una de dos ramas de dosis de mantenimiento previstas: 20 mg una vez al día y 40 mg una vez al día. Se ajustaron las dosis de los pacientes hasta que alcanzaran su valor aleatorizado previsto de 20 mg una vez al día o 40 mg una vez al día. La duración del ajuste varió entre distintos pacientes y se basó en la tolerabilidad del paciente. De los 261 pacientes inscritos, 195 (75%) pacientes alcanzaron su dosis de mantenimiento aleatorizada (103 en la rama de 20 mg una vez al día y 92 en la rama de 40 mg una vez al día). Entre los pacientes que alcanzaron su dosis de mantenimiento aleatorizada, los de la rama aleatorizada para recibir 20 mg una vez al día alcanzaron su dosis de mantenimiento en una mediana de tiempo de 10 semanas (intervalo: de 9 a 29 semanas), y los de la rama de 40 mg una vez al día alcanzaron su dosis de mantenimiento en una mediana de tiempo de 11 semanas (intervalo: de 10 a 33 semanas).

De los 261 pacientes inscritos en el estudio 301: 54 (21%) pacientes suspendieron el tratamiento durante el estudio 301; 4 pacientes completaron el estudio 301 y no continuaron al estudio 165-302 (conocido como “estudio 302”; NCT01889862); 152 continuaron al período de elegibilidad del estudio 302, y 51 continuaron directamente desde el estudio 301 al período de tratamiento a largo plazo del estudio 302.

Estudio 302: evaluación de la eficacia

Un total de 164 pacientes adultos con PKU que habían sido tratados previamente con Palynziq (152 pacientes del estudio 301 y 12 pacientes de otros ensayos con Palynziq) se inscribieron en el estudio 302 y continuaron el tratamiento con Palynziq en el estudio 302 por hasta 13 semanas, para evaluar si cumplían los requisitos del período de abstinencia aleatorizada.

Período de abstinencia aleatorizada

Después de este período de hasta 13 semanas de tratamiento adicional con Palynziq en el estudio 302, se determinó la elegibilidad para ingresar al período de evaluación de la eficacia (período de abstinencia aleatorizada) en función de que un paciente hubiese logrado una reducción mínima del 20% en la concentración sanguínea de fenilalanina respecto al valor inicial pretratamiento (el que tenían en los estudios anteriores). Ochenta y seis de los 164 pacientes (52%) satisficieron este objetivo de respuesta y continuaron al período de abstinencia aleatorizada. En el período doble ciego controlado con placebo de abstinencia aleatorizada, se asignó aleatoriamente a los pacientes en una proporción 2:1 para continuar con su dosis de mantenimiento de Palynziq o para recibir un placebo idéntico durante 8 semanas en total. En la tabla 5 se presenta la diferencia entre tratamientos en la media de la variación minimocuadrática de la concentración sanguínea de fenilalanina entre el valor inicial y la semana 8 del estudio 302 con abstinencia aleatorizada, para cada rama del estudio aleatorizada. También en la tabla 5 se presentan las medias de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina iniciales pretratamiento (estudio 301 u otros ensayos de Palynziq). En la semana 8 del estudio 302 con abstinencia aleatorizada, los pacientes tratados con Palynziq (20 mg una vez al día o 40 mg una vez al día) habían mantenido sus concentraciones sanguíneas de fenilalanina respecto a su valor inicial previo a la abstinencia aleatorizada, mientras que los pacientes asignados aleatoriamente para recibir el placebo idéntico (20 mg una vez al día o 40 mg una vez al día) habían vuelto al valor inicial pretratamiento de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina (fig. 1).

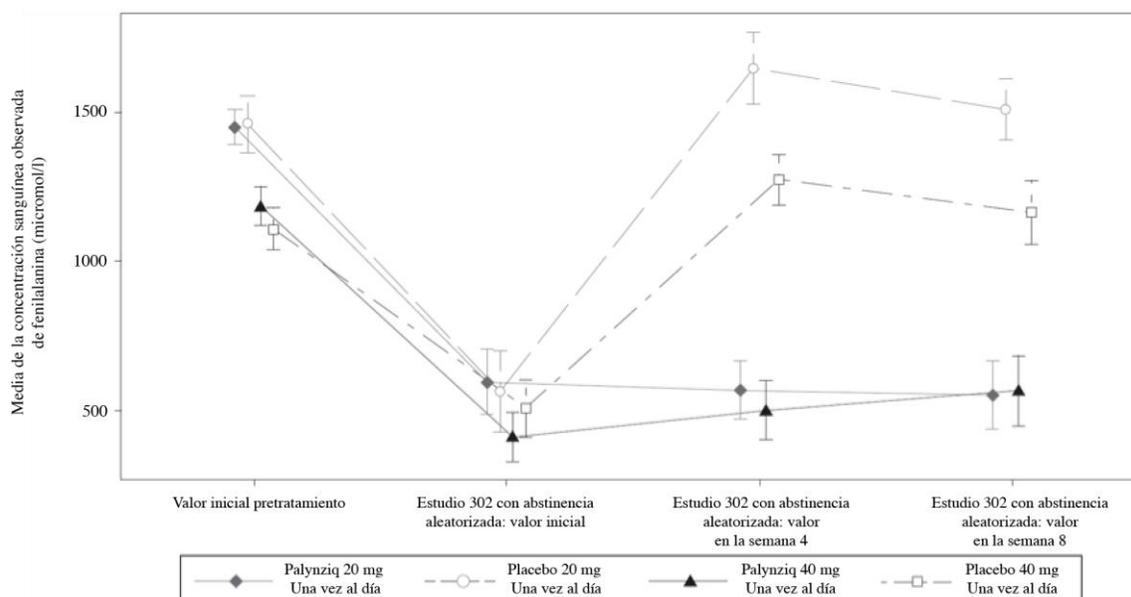
Tabla 5: Criterio principal de evaluación: Media de la variación minimocuadrática en la concentración sanguínea de fenilalanina entre el valor inicial y el valor en la semana 8 del estudio con abstinencia aleatorizada en pacientes adultos con PKU: Evaluación de la eficacia en el estudio 302

Rama del estudio aleatorizada	Concentración sanguínea de fenilalanina (micromol/l) Media (DE)			Media de la variación minimocuadrática entre el valor inicial y el valor en la semana 8 del estudio 302 con abstinencia aleatorizada (CI del 95%)	Diferencia entre tratamientos en la media de la variación minimocuadrática (CI del 95%) Valor de p^*
	Valor inicial pretratamiento	Estudio 302 con abstinencia aleatorizada: valor inicial	Estudio 302 con abstinencia aleatorizada: valor en la semana 8		
Palynziq 20 mg una vez al día	1450.2 (310.5) n = 29	596.8 (582.8) n = 29	553.0 (582.4) n = 26 [†]	-23.3 (-156.2, 109.7)	-973.0 (-1204.2, -741.9) $p < 0.0001$
Placebo 20 mg una vez al día	1459.1 (354.7) n = 14	563.9 (504.6) n = 14	1509.0 (372.6) n = 13 [†]	949.8 (760.4, 1139.1)	
Palynziq 40 mg una vez al día	1185.8 (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	1108.9 (266.8) n = 14	508.2 (363.7) n = 14	1164.4 (343.3) n = 10 [†]	664.8 (465.5, 864.1)	

* Sobre la base del modelo mixto para mediciones repetidas (MMMR), con rama de tratamiento, visita e interacción de rama de tratamiento por visita como factores de ajuste según la concentración sanguínea inicial de fenilalanina.

[†] Se excluyó a los pacientes que no hubiesen completado la evaluación de fenilalanina dentro del intervalo para la semana 8 (días 43 a 56).

Figura 1: Medias (DE) de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina observadas con el tiempo en pacientes adultos con PKU en el estudio 302



Tratamiento continuo en los estudios 301 y 302

De los 118 pacientes del estudio 301 que presentaban una concentración sanguínea de fenilalanina inicial pretratamiento superior a 600 micromol/l, que fueron asignados aleatoriamente y recibieron al menos 1 dosis de 20 mg una vez al día de Palynziq, 107 pacientes, 97 pacientes, 93 pacientes, 86 pacientes y 77 pacientes fueron tratados durante al menos 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses y 36 meses, respectivamente. Durante el período de tratamiento continuo, se permitió a los pacientes (según el criterio del investigador) administrarse hasta 60 mg una vez al día para lograr una reducción de la concentración sanguínea de fenilalanina (a valores, por ejemplo, entre 120 y 360 micromol/l).

De los 118 pacientes, una mayoría (91 pacientes, 77%) alcanzaron su primera respuesta —definida como concentración sanguínea de fenilalanina inferior o igual a 600 micromol/l— en algún momento antes de los 36 meses. De los 91 pacientes: 9 pacientes (10%) lograron su primera respuesta con una dosis inferior a 20 mg una vez al día; 44 pacientes (48%) lograron su primera respuesta con una dosis de 20 mg una vez al día; 26 pacientes (29%) lograron su primera respuesta con una dosis de 40 mg una vez al día, y 12 pacientes (13%) lograron su primera respuesta con una dosis de 60 mg una vez al día. De los 44 pacientes que lograron su primera respuesta con una dosis de 20 mg una vez al día, 36 (82%) la habían logrado a las 24 semanas del tratamiento. De los 26 pacientes que lograron su primera respuesta con una dosis 40 mg una vez al día, 18 (69%) la habían logrado a las 16 semanas del tratamiento. De los 12 pacientes que lograron su primera respuesta con una dosis 60 mg una vez al día, 8 (67%) la habían logrado a las 16 semanas del tratamiento.

De los 107 pacientes tratados durante al menos 6 meses, 28 (26%), 18 (17%) y 11 (10%) presentaron una concentración sanguínea de fenilalanina inferior o igual a 600, 360 y 120 micromol/l, respectivamente, a los 6 meses de tratamiento. De los 97 pacientes tratados durante al menos 12 meses, 47 (48%), 41 (42%) y 31 (32%) presentaron una concentración sanguínea de fenilalanina inferior o igual a 600, 360 y 120 micromol/l, respectivamente, a los 12 meses de tratamiento. De los 93 pacientes tratados durante al menos 18 meses, 64 (69%), 46 (49%) y 36 (39%) presentaron una concentración sanguínea de fenilalanina inferior o igual a 600, 360 y 120 micromol/l, respectivamente, a los 18 meses de tratamiento. De los 86 pacientes tratados durante al menos 24 meses, 65 (76%), 57 (66%) y 43 (50%) presentaron una concentración sanguínea de fenilalanina inferior o igual a 600, 360 y 120 micromol/l, respectivamente, a los 24 meses de tratamiento. De los 77 pacientes tratados durante al menos 36 meses, 58 (75%), 51 (66%) y 37 (48%) presentaron una concentración sanguínea de fenilalanina inferior o igual a 600, 360 y 120 micromol/l, respectivamente, a los 36 meses de tratamiento.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

Presentación

Palynziq (pegvaliasa-pqpz) inyectable se presenta en forma de solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente y entre incolora y amarilla clara. Todas las presentaciones de Palynziq se suministran en jeringas de vidrio de 1 ml equipadas con una aguja calibre 26 de 0.5 pulgadas.

Cada caja contiene 1 o 10 bandeja/s con jeringa/s precargada/s con dosis únicas, la Información prescriptiva, la Guía del medicamento y las Instrucciones de uso. Se ofrecen las siguientes configuraciones de envasado.

Tabla 6: Configuraciones de envasado de Palynziq

Pegvaliasa-pqpz 2.5 mg/0.5 ml	1 jeringa/caja	NDC 68135-058-90
Pegvaliasa-pqpz 10 mg/0.5 ml	1 jeringa/caja	NDC 68135-756-20
Pegvaliasa-pqpz 20 mg/ml	1 jeringa/caja 10 jeringas/caja	NDC 68135-673-40 NDC 68135-673-45

Conservación y manejo

- Conserve el producto en el refrigerador entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C) en su caja original, para protegerlo contra la luz.
- No lo congele ni lo agite.
- *Para los pacientes:* Si es necesario, conserve Palynziq en su caja original a temperatura ambiente (entre 68 °F y 77 °F [20 °C y 25 °C]) durante un máximo de 30 días. Anote en la caja la fecha en que la sacó del refrigerador. Una vez que conserve el producto a temperatura ambiente, no lo vuelva a poner en el refrigerador.
- La vida útil en almacenamiento a temperatura ambiente se vence a los 30 días o después de la fecha de vencimiento impresa en la caja del producto (lo que ocurra primero).

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Indique al paciente que lea la documentación para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad

- Advierta a los pacientes que Palynziq podría causar reacciones de hipersensibilidad (incluida anafilaxia) y que estas pueden aparecer en cualquier momento. Enseñe a los pacientes a reconocer los signos y síntomas de la anafilaxia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.3)*].
- Indique a los pacientes que lleven consigo epinefrina autoinyectable en todo momento durante el tratamiento con Palynziq. Enseñe al paciente y al observador (si corresponde) a administrar debidamente la epinefrina autoinyectable en caso de anafilaxia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Indique a los pacientes que presenten anafilaxia que busquen atención médica de inmediato, suspendan la administración y reanuden el tratamiento únicamente si así lo permite un profesional de atención médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Programa REMS de Palynziq

Palynziq está disponible únicamente de forma restringida a través del programa REMS de Palynziq [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]. Informe al paciente de los siguientes requisitos destacados:

- Los pacientes deben estar inscritos en el Programa REMS de Palynziq.

- Los pacientes deberán recibir instrucción sobre el riesgo de anafilaxia por parte de un prescriptor certificado, para garantizar que entiendan los riesgos y beneficios del tratamiento con Palynziq.
- Los pacientes deberán adquirir la epinefrina autoinyectable recetada y llevarla consigo en todo momento.
- Los pacientes recibirán una tarjeta de bolsillo del paciente de Palynziq, que deberán llevar consigo en todo momento. En esta tarjeta se describen los síntomas que, de presentarse, deberían motivar al paciente y al observador (si corresponde) a buscar atención médica inmediatamente. Indique al paciente que le muestre la tarjeta de bolsillo de Palynziq a cualquier otro profesional de atención médica que le brinde tratamiento.

Palynziq está disponible únicamente en farmacias certificadas participantes en el programa. Por consiguiente, suministre a los pacientes el teléfono y el sitio web para conseguir información sobre cómo obtener el producto.

Administración

- Indique a los pacientes que monitoreen su consumo de proteína y fenilalanina alimentarias a lo largo del tratamiento con Palynziq, y que ajusten el consumo según las indicaciones de su profesional de atención médica a partir de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].
- Imparta instrucción adecuada sobre los métodos de autoinyección, incluida la atenta revisión de la Guía del medicamento y las Instrucciones de uso de Palynziq. Enseñe a los pacientes las técnicas asépticas que deben emplear al administrar Palynziq [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*].
- Informe a los pacientes que, antes de comenzar la autoadministración, un profesional de atención médica les enseñará (a ellos o a sus cuidadores) cómo prepararse para inyectar Palynziq.
- Indique a los pacientes que no inyecten en lunares, cicatrices, marcas de nacimiento, moretones, exantemas o zonas de piel endurecida, sensible, enrojecida, dañada, quemada, inflamada o tatuada.
- Indique a los pacientes que alternen las zonas de inyección con cada dosis. Indique a los pacientes que revisen si el lugar de la inyección presenta enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad al tacto, y que contacten a su profesional de atención médica si tienen una reacción cutánea que no desaparezca o que empeore.
- Indique a los pacientes que sigan las recomendaciones y procedimientos para la eliminación segura de objetos punzocortantes [*consulte Instrucciones de uso*].
- Indique a los pacientes que la vida útil en almacenamiento a temperatura ambiente se vence a los 30 días o después de la fecha de vencimiento impresa en la caja del producto (lo que ocurra primero).

Embarazo

- Advierta a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductora del posible riesgo al feto. Indique a las mujeres que informen a su profesional de atención médica en caso de embarazo confirmado o sospechado [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].
- Informe a las mujeres que estén expuestas a Palynziq durante el embarazo, o que queden embarazadas en el mes siguiente a su última dosis de Palynziq, que existe un programa de vigilancia del embarazo que monitorea los desenlaces de los embarazos. Anime a estas pacientes a notificar su embarazo a BioMarin (1-800-906-6100) [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Fabricado por:

BioMarin Pharmaceutical Inc.

Novato, CA 94949, EE. UU.

N.º de licencia en EE. UU.: 1649