

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palynziq 2,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Palynziq 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Palynziq 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita da 2,5 mg contiene 2,5 mg di pegvaliase (*pegvaliasum*) in 0,5 mL di soluzione.

Ogni siringa preriempita da 10 mg contiene 10 mg di pegvaliase (*pegvaliasum*) in 0,5 mL di soluzione.
Ogni siringa preriempita da 20 mg contiene 20 mg di pegvaliase (*pegvaliasum*) in 1 mL di soluzione.

Il dosaggio indica la quantità della porzione di fenilalanina ammoniaca liasi (rAvPAL) di pegvaliase senza tenere conto della PEGilazione.

Il principio attivo è un coniugato covalente della proteina fenilalanina ammoniaca liasi (rAvPAL)* con NHS-metossipolietilenglicole (NHS-PEG).

* rAvPAL di *Anabaena variabilis* prodotta mediante tecnologia del DNA ricombinante in *Escherichia coli*.

La potenza di questo medicinale non deve essere confrontata con nessun'altra proteina PEGilata o non PEGilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione da incolore a giallo chiaro, da limpida a leggermente opalescente con pH 6,6 - 7,4.

Siringa preriempita da 2,5 mg:

Osmolalità: 260 - 290 mOsm/kg

Siringa preriempita da 10 mg e da 20 mg:

Osmolalità: 285 - 315 mOsm/kg, soluzione viscosa

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Palynziq è indicato per il trattamento di pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU), di età pari e superiore ai 16 anni, che hanno un controllo inadeguato della fenilalanina ematica (livelli ematici di fenilalanina maggiori di 600 micromol/L) nonostante il trattamento precedente con le opzioni terapeutiche disponibili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Palynziq deve essere condotto da medici esperti nella gestione della PKU.

Posologia

Prima di iniziare il trattamento, è necessario misurare il livello ematico di fenilalanina. Si raccomanda di monitorare il livello ematico di fenilalanina una volta al mese.

L'assunzione di fenilalanina alimentare deve rimanere costante fino a quando non sia stata stabilita una dose di mantenimento.

Regimi posologici

Induzione

La dose iniziale raccomandata di Palynziq è 2,5 mg somministrati una volta alla settimana per 4 settimane.

Titolazione

La dose deve essere aumentata gradualmente in base alla tollerabilità fino alla dose di mantenimento giornaliera necessaria per raggiungere un livello ematico di fenilalanina compreso tra 120 e 600 micromol/L, secondo la Tabella 1.

Mantenimento

La dose di mantenimento è personalizzata per raggiungere il controllo della fenilalanina ematica del paziente (ovvero un livello di fenilalanina compreso tra 120 e 600 micromol/L), tenendo conto della tollerabilità del paziente a Palynziq e dell'apporto proteico alimentare (vedere Tabella 1).

Tabella 1. Regime posologico raccomandato

	Dose¹ somministrata per via sottocutanea	Durata prima del successivo aumento della dose
Induzione	2,5 mg una volta alla settimana	4 settimane ²
Titolazione	2,5 mg due volte alla settimana	1 settimana ²
	10 mg una volta alla settimana	1 settimana ²
	10 mg due volte alla settimana	1 settimana ²
	10 mg quattro volte alla settimana	1 settimana ²
	10 mg al giorno	1 settimana ²
Mantenimento ³	20 mg al giorno	Da 12 settimane a 24 settimane ²
	40 mg al giorno (2 iniezioni consecutive con siringa preriempita da 20 mg) ⁴	16 settimane ²
	60 mg al giorno (3 iniezioni consecutive con siringa preriempita da 20 mg) ⁴	Dose massima raccomandata

¹ Se i livelli ematici di fenilalanina sono inferiori a 30 micromol/L, l'apporto proteico alimentare deve essere aumentato fino a livelli appropriati e quindi, se necessario, la dose di Palynziq deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.4, Ipofenilalaninemia).

² Potrebbe essere necessario più tempo prima di ciascun aumento della dose, in base alla tollerabilità del paziente a Palynziq.

³ La dose di mantenimento è personalizzata per raggiungere livelli ematici di fenilalanina compresi tra 120 e 600 micromol/L.

⁴ Se sono necessarie più iniezioni per una singola dose, devono essere somministrate alla stessa ora del giorno e le sedi di iniezione devono essere ad almeno 5 cm di distanza l'una dall'altra. Le dosi non devono essere suddivise nel corso della giornata (vedere Modo di somministrazione).

Aggiustamenti posologici

Durante la titolazione e il mantenimento del trattamento con Palynziq, i pazienti potrebbero sviluppare livelli ematici di fenilalanina inferiori a 30 micromol/L. Per gestire l'ipofenilalaninemia, l'apporto proteico alimentare deve essere aumentato fino a livelli appropriati e quindi, se necessario, la dose di Palynziq deve essere ridotta. Nei pazienti che manifestano ipofenilalaninemia nonostante livelli appropriati di apporto proteico, si prevede che le riduzioni della dose siano la misura più efficace per gestire l'ipofenilalaninemia (vedere paragrafo 5.2, Relazione esposizione-effetto). I pazienti devono essere monitorati ogni 2 settimane fino a quando i livelli ematici di fenilalanina non rientrano in un intervallo clinicamente accettabile (vedere paragrafo 4.4, Ipofenilalaninemia).

Se si sviluppa ipofenilalaninemia prima che venga raggiunta la posologia giornaliera, la dose di Palynziq può essere ridotta a quella di titolazione precedente. Se si sviluppa ipofenilalaninemia dopo che è stata raggiunta la posologia giornaliera, la dose può essere ridotta con decrementi di almeno 10 mg per ottenere e mantenere livelli ematici di fenilalanina compresi nell'intervallo clinicamente accettabile. Nei pazienti che manifestano ipofenilalaninemia alla dose di 10 mg/giorno, la dose può essere ridotta a 5 mg/giorno.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Palynziq in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 16 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

I dati attualmente disponibili relativi ai pazienti di età compresa tra 16 e 18 anni sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1. In questi pazienti la posologia è la stessa degli adulti.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo. Ogni siringa preriempita è esclusivamente monouso.

In considerazione della possibilità di una reazione da ipersensibilità sistemica acuta, prima di ogni dose è necessaria una premedicazione durante l'induzione e la titolazione (periodo precedente al raggiungimento di livelli ematici di fenilalanina inferiori a 600 micromol/L durante la somministrazione di una dose stabile; vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere istruiti ad assumere una premedicazione con un antagonista dei recettori H1, un antagonista dei recettori H2 e un antipiretico. Durante il mantenimento, potrà essere rivalutata la premedicazione per le iniezioni successive, in base alla tollerabilità del paziente a Palynziq.

La somministrazione o le somministrazioni iniziali devono essere eseguite sotto la supervisione di un operatore sanitario e i pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione per almeno 60 minuti dopo ciascuna di queste iniezioni iniziali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Prima della prima dose di Palynziq, il paziente deve essere istruito a riconoscere i segni e i sintomi di una reazione da ipersensibilità sistemica acuta, a cercare immediatamente assistenza medica nel caso in cui si verifichi una reazione e addestrato alla somministrazione corretta di adrenalina con un dispositivo di iniezione (auto-iniettore o siringa/penna preriempita).

I pazienti devono essere istruiti a portare un dispositivo di iniezione di adrenalina sempre con sé durante il trattamento con Palynziq.

Per almeno i primi 6 mesi di trattamento, quando il paziente si auto-inietta il medicinale (ovvero quando la somministrazione non avviene sotto la supervisione di un operatore sanitario), deve essere presente un osservatore durante ogni somministrazione e per almeno i 60 minuti successivi. Un osservatore è qualcuno che:

- resti insieme al paziente durante e dopo la somministrazione di Palynziq,
- che sia in grado di riconoscere i segni e i sintomi di una reazione da ipersensibilità sistemica acuta, che, se necessario, sia in grado di chiamare l'assistenza medica di emergenza e somministrare l'adrenalina.

Dopo 6 mesi di trattamento con Palynziq, la necessità di un osservatore potrà essere rivalutata.

Prima dell'auto-iniezione indipendente, un operatore sanitario deve:

- istruire il paziente e valutarne la competenza ad auto-somministrarsi correttamente questo medicinale.
- istruire l'osservatore a riconoscere i segni e i sintomi di una reazione da ipersensibilità sistemica acuta, a cercare immediatamente assistenza medica nel caso in cui si verifichi una reazione e a somministrare correttamente l'adrenalina con un dispositivo di iniezione (auto-iniettore o siringa/penna preriempita).

Risomministrazione in seguito a reazioni da ipersensibilità sistemica acuta da lievi a moderate: il medico prescrittore deve tenere conto dei rischi e dei benefici della risomministrazione del medicinale dopo la risoluzione della prima reazione da ipersensibilità sistemica acuta da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). La risomministrazione della prima dose deve essere effettuata sotto la supervisione di un operatore sanitario in grado di gestire le reazioni da ipersensibilità sistemica acuta.

Le sedi di iniezione raccomandate nel corpo sono: la parte anteriore centrale delle cosce e la parte inferiore dell'addome, eccetto i 5 cm immediatamente intorno all'ombelico. Se l'iniezione è somministrata da una persona che presta le cure, anche la parte superiore dei glutei e la parte posteriore superiore delle braccia sono sedi di iniezione appropriate.

Palynziq non deve essere iniettato in nei, cicatrici, voglie, lividi, eruzioni cutanee o aree in cui la cute sia indurita, dolorante, arrossata, danneggiata, bruciata, infiammata o tatuata. Verificare eventuale arrossamento, tumefazione o dolorabilità nella sede di iniezione.

I pazienti o la persona che presta le cure devono essere istruiti ad alternare le sedi delle iniezioni sottocutanee. Se è necessaria più di una iniezione per una singola dose, le sedi di iniezione devono essere almeno a 5 cm di distanze le une dalle altre.

Palynziq è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro. La soluzione non deve essere utilizzata in presenza di alterazione del colore, torbidità o particelle visibili.

4.3 Controindicazioni

Reazione da ipersensibilità sistemica severa o recidiva di una reazione da ipersensibilità sistemica acuta da lieve a moderata a peggiorata, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a un altro medicinale PEGilato (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni da ipersensibilità

L'espressione reazioni da ipersensibilità copre un gruppo di termini che comprende reazioni da ipersensibilità sistemica acuta, altre reazioni da ipersensibilità sistemica, quali angioedema e malattia da siero che potrebbero avere una presentazione acuta o cronica, e reazioni da ipersensibilità locale, quali reazioni in sede di iniezione o altre reazioni cutanee. Nei pazienti trattati con Palynziq sono state segnalate reazioni da ipersensibilità, inclusa l'anafilassi, che possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. Palynziq può inoltre aumentare l'ipersensibilità ad altri medicinali iniettabili PEGilati (vedere Effetto di Palynziq su altri medicinali iniettabili PEGilati). Il rischio di una reazione da ipersensibilità è 2,6 volte più elevato nella fase di induzione/titolazione rispetto alla fase di mantenimento.

La gestione delle reazioni da ipersensibilità deve essere basata sulla severità della reazione; nelle sperimentazioni cliniche, ciò ha comportato aggiustamento della dose, interruzione o sospensione del trattamento, integrazione di antistaminici, antipiretici, corticosteroidi, adrenalina e/o ossigeno (vedere paragrafi 4.2, Modo di somministrazione, e 4.8).

Reazioni da ipersensibilità sistemica acuta (tipo III)

Il meccanismo alla base delle reazioni da ipersensibilità sistemica acuta osservate nelle sperimentazioni cliniche era una ipersensibilità di tipo III non mediata da IgE (mediata da immunocomplessi) (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Le manifestazioni da reazioni da ipersensibilità sistemica acuta hanno incluso una combinazione dei seguenti segni e sintomi acuti: sincope, ipotensione, ipossia, dispnea, respiro sibilante, fastidio al torace/costrizione toracica, tachicardia, angioedema (gonfiore di volto, labbra, occhi e lingua), rossore, eruzione cutanea, orticaria, prurito e sintomi gastrointestinali (vomito, nausea e diarrea). Le reazioni da ipersensibilità sistemica acuta sono state considerate severe in base alla presenza di cianosi o saturazione d'ossigeno (SpO₂) inferiore o pari al 92%, ipotensione (pressione arteriosa sistolica inferiore a 90 mm Hg negli adulti) o sincope. Quattro pazienti su 16 (1%, 4/285) hanno manifestato complessivamente 5 episodi di reazioni da ipersensibilità sistemica acuta che sono stati considerati severi. Il rischio che si verifichi una reazione da ipersensibilità sistemica acuta è 6 volte più elevato nella fase di induzione/titolazione rispetto alla fase di mantenimento.

Le reazioni da ipersensibilità sistemica acuta necessitano di trattamento con adrenalina e immediato intervento medico. Ai pazienti trattati con questo medicinale deve essere prescritto un dispositivo di iniezione di adrenalina (auto-iniettore o siringa/penna preimpilata). I pazienti devono essere istruiti a portare un dispositivo di iniezione di adrenalina sempre con sé durante il trattamento con Palynziq. I pazienti e l'osservatore devono essere istruiti a riconoscere i segni e i sintomi delle reazioni da ipersensibilità sistemica acuta, addestrati all'uso di emergenza corretto del dispositivo di iniezione di adrenalina e informati della necessità di cercare immediatamente assistenza medica. Quando si prescrive Palynziq, si devono rivalutare i rischi associati all'uso di adrenalina. Per informazioni complete, vedere il foglio illustrativo dell'adrenalina. In caso di recidiva di una reazione da ipersensibilità sistemica acuta da lieve a moderata, i pazienti devono cercare immediatamente assistenza medica e Palynziq deve essere sospeso definitivamente (vedere paragrafo 4.3).

In considerazione della possibilità di reazioni da ipersensibilità sistemica acuta, prima di ogni dose è necessaria una premedicazione durante l'induzione e la titolazione (vedere paragrafo 4.2, Modo di somministrazione). I pazienti devono essere istruiti ad assumere una premedicazione con un antagonista dei recettori H₁, un antagonista dei recettori H₂ e un antipiretico. Durante il mantenimento, si potrebbe valutare la premedicazione per le iniezioni successive, in base alla tollerabilità del paziente a Palynziq. Per almeno i primi 6 mesi di trattamento, quando il paziente si auto-inietta il medicinale (ovvero quando la somministrazione non avviene sotto la supervisione di un operatore sanitario), deve essere presente un osservatore durante ogni somministrazione e per almeno i 60 minuti successivi (vedere paragrafo 4.2, Modo di somministrazione).

Altre reazioni da ipersensibilità sistemica

In caso di altre severe reazioni da ipersensibilità sistemica (per es. anafilassi, angioedema severo e malattia da siero severa), i pazienti devono cercare immediatamente assistenza medica e Palynziq deve essere sospeso definitivamente (vedere paragrafo 4.3).

Risomministrazione a seguito di una reazione da ipersensibilità sistemica acuta

Il medico prescrittore deve tenere conto dei rischi e dei benefici della risomministrazione del medicinale dopo la risoluzione della prima reazione da ipersensibilità sistemica acuta da lieve a moderata. In caso di risomministrazione, la prima dose deve essere somministrata con la premedicazione, sotto la supervisione di un operatore sanitario in grado di gestire le reazioni da ipersensibilità sistemica acuta. Il medico prescrittore deve continuare o considerare di riprendere l'uso della premedicazione.

Titolazione della dose e tempo per raggiungere una risposta

Il tempo alla risposta (raggiungimento di livelli ematici di fenilalanina ≤ 600 micromol/L) varia da paziente a paziente. Il tempo per raggiungere una risposta è compreso tra 0,5 e 54 mesi. La maggior parte dei pazienti (67%) ha raggiunto una risposta entro 18 mesi di trattamento totale. Un altro 8% dei pazienti ha risposto a Palynziq dopo 18 mesi di trattamento. Se un paziente non raggiunge una riduzione clinicamente rilevante della fenilalanina ematica dopo 18 mesi di trattamento, la continuazione della terapia deve essere rivalutata. Il medico può decidere, insieme al paziente, di continuare il trattamento con Palynziq in presenza di altri effetti benefici (per es., capacità di aumentare l'apporto proteico da alimenti normali o miglioramento dei sintomi neurocognitivi).

Effetto di Palynziq su altri medicinali iniettabili PEGilati

Le proteine PEGilate hanno il potenziale di suscitare una risposta immunitaria. Poiché gli anticorpi si legano alla porzione PEG di pegvaliase, potrebbe esistere la possibilità di un legame con altri prodotti terapeutici PEGilati e un aumento dell'ipersensibilità ad altri prodotti iniettabili PEGilati. In uno studio con dose singola di Palynziq somministrata a pazienti adulti affetti da PKU, due pazienti trattati con iniezioni concomitanti di sospensione di medrossiprogesterone acetato contenente PEG hanno manifestato reazioni da ipersensibilità. Uno dei due pazienti ha manifestato una reazione da ipersensibilità nel 15° giorno dopo una singola somministrazione di Palynziq, entro 15 minuti dalla somministrazione di medrossiprogesterone acetato, e successivamente ha manifestato una reazione da ipersensibilità sistemica acuta nel giorno 89, entro 30 minuti dalla dose successiva di sospensione iniettabile di medrossiprogesterone acetato. Il secondo paziente ha manifestato una reazione da ipersensibilità nel 40° giorno dopo una singola somministrazione di Palynziq, entro 10 minuti dalla somministrazione della sospensione iniettabile di medrossiprogesterone acetato. Nelle sperimentazioni cliniche su Palynziq, la maggior parte dei pazienti ha sviluppato anticorpi IgM e IgG anti-PEG dopo il trattamento con Palynziq (vedere paragrafo 4.8). L'impatto degli anticorpi anti-PEG sugli effetti clinici di altri medicinali contenenti PEG non è noto.

Ipofenilalaninemia

Nelle sperimentazioni cliniche, il 46% dei pazienti ha sviluppato ipofenilalaninemia (livelli ematici di fenilalanina inferiori a 30 micromol/L in due misurazioni consecutive). Il rischio che si verifichi ipofenilalaninemia è 2,1 volte più elevato nella fase di mantenimento rispetto alla fase di induzione/titolazione (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di monitorare il livello ematico di fenilalanina una volta al mese. In caso di ipofenilalaninemia, l'apporto proteico alimentare deve essere aumentato fino a livelli appropriati e quindi, se necessario, il dosaggio di Palynziq deve essere ridotto (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti che manifestano ipofenilalaninemia nonostante livelli appropriati di apporto proteico, si prevede che le riduzioni della dose siano la misura più efficace per gestire l'ipofenilalaninemia. I pazienti che sviluppano ipofenilalaninemia devono essere monitorati ogni 2 settimane fino a quando i livelli

ematici di fenilalanina non rientrano in un intervallo clinicamente accettabile. Le conseguenze cliniche a lungo termine dell'ipofenilalaninemia cronica non sono note.

In base agli studi sugli animali, l'ipofenilalaninemia nelle donne in gravidanza affette da PKU, trattate con Palynziq, può essere associata a esiti avversi per il feto (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). I livelli ematici di fenilalanina devono essere monitorati con maggiore frequenza prima e durante la gravidanza.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per siringa preriempita, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Palynziq in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva nella madre, associata a riduzioni delle concentrazioni ematiche di fenilalanina al di sotto dei livelli normali (vedere paragrafo 5.3).

Livelli ematici non controllati di fenilalanina (iperfenilalaninemia) prima e durante la gravidanza sono associati a un aumento del rischio di aborto spontaneo, difetti alla nascita maggiori (tra cui microcefalia e malformazioni cardiache maggiori), ritardo di crescita fetale intrauterina e futura disabilità intellettiva con basso QI. In caso di ipofenilalaninemia durante la gravidanza, esiste il rischio di ritardo di crescita fetale intrauterina. L'ulteriore rischio per il feto dovuto all'ipofenilalaninemia non è stato stabilito.

I livelli ematici materni di fenilalanina devono essere rigorosamente compresi tra 120 e 360 micromol/L prima e durante la gravidanza. Palynziq non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che la condizione clinica della donna non richieda il trattamento con pegvaliase e siano state esaurite le strategie alternative per controllare i livelli di fenilalanina.

Allattamento

Non è noto se pegvaliase venga escreto nel latte umano. I dati tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato escrezione di pegvaliase nel latte. Nei piccoli di questi animali non è stata rilevata un'esposizione sistemica a pegvaliase. Il rischio per i bambini non può essere escluso. In considerazione della mancanza di dati relativi alla specie umana, Palynziq deve essere somministrato alle donne che allattano al seno solo se si ritiene che il possibile beneficio superi il rischio potenziale per il neonato.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi alla specie umana. Dopo la somministrazione di Palynziq sono stati osservati impianti ridotti in femmine di ratto normali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Palynziq altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Le reazioni da ipersensibilità che includono sintomi quali capogiro o sincope possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nelle sperimentazioni cliniche, la maggior parte dei pazienti ha manifestato reazioni in sede di iniezione (93%), artralgia (86%) e reazioni da ipersensibilità (75%). Le reazioni da ipersensibilità clinicamente più significative comprendono reazione da ipersensibilità sistemica acuta (6%), angioedema (7%) e malattia da siero (2%) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Nelle sperimentazioni cliniche, i tassi di reazioni avverse erano massimi nelle fasi di induzione e titolazione (periodo precedente al raggiungimento di livelli ematici di fenilalanina inferiori a 600 micromol/L durante la somministrazione di una dose stabile), che sono coincise con il periodo in cui sono stati osservati i titoli di anticorpi IgM e anti-PEG più elevati. I tassi sono diminuiti nel tempo con la maturazione della risposta immunitaria (vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate).

Elenco tabulare delle reazioni avverse

Nella Tabella 2 sono riportate le reazioni avverse manifestatesi nelle sperimentazioni cliniche nei pazienti trattati con Palynziq.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Reazioni avverse manifestatesi nei pazienti trattati con Palynziq

Classificazione per sistemi e organi	Reazione/i avversa/e	Induzione/Titolazione¹	Mantenimento
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfoadenopatia	Comune (9,8%)	Molto comune (16%)
Disturbi del sistema immunitario	Reazione da ipersensibilità ²	Molto comune (65%)	Molto comune (60%)
	Reazione da ipersensibilità sistemica acuta ³	Comune (4,6%)	Comune (1,7%)
	Angioedema ³	Comune (5,6%)	Comune (2,8%)
	Malattia da siero ³	Comune (2,1%)	Non comune (0,6%)
	Anafilassi ⁴	Non nota	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune (42%)	Molto comune (47%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse ²	Molto comune (19%)	Molto comune (24%)
	Dispnea ²	Comune (4,2%)	Comune (7,3%)
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale ^{2,5}	Molto comune (19%)	Molto comune (30%)
	Nausea	Molto comune (25%)	Molto comune (28%)
	Vomito	Molto comune (19%)	Molto comune (27%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Comune (6,7%)	Molto comune (21%)

Classificazione per sistemi e organi	Reazione/i avversa/e	Induzione/Titolazione¹	Mantenimento
	Orticaria	Molto comune (25%)	Molto comune (24%)
	Eruzione cutanea	Molto comune (33%)	Molto comune (24%)
	Prurito	Molto comune (25%)	Molto comune (23%)
	Eritema	Molto comune (11%)	Comune (6,7%)
	Esfoliazione cutanea	Non comune (0,4%)	Comune (1,7%)
	Eruzione maculo-papulare	Comune (3,5%)	Comune (1,79%)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia ³	Molto comune (79%)	Molto comune (67%)
	Mialgia	Molto comune (11%)	Molto comune (12%)
	Tumefazione articolare	Comune (6,0%)	Comune (3,9%)
	Rigidità muscoloscheletrica	Comune (4,2%)	Comune (5,6%)
	Rigidità articolare	Comune (6,3%)	Comune (2,2%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione ³	Molto comune (93%)	Molto comune (66%)
Esami diagnostici	Ipfenilalaninemia	Molto comune (15%)	Molto comune (65%)
	Fattore del complemento C3 ridotto ⁶	Molto comune (66%)	Molto comune (73%)
	Fattore del complemento C4 ridotto ⁶	Molto comune (64%)	Molto comune (39%)
	Livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità aumentati ⁷	Molto comune (17%)	Molto comune (13%)

¹ La fase di induzione e di titolazione riflette il periodo precedente al raggiungimento di livelli ematici di fenilalanina inferiori a 600 micromol/L durante la somministrazione di una dose stabile. Dopo aver raggiunto livelli ematici di fenilalanina inferiori a 600 micromol/L durante la somministrazione di una dose stabile, i pazienti sono stati successivamente considerati nella fase di mantenimento.

² L'espressione reazioni da ipersensibilità copre un gruppo di termini, incluse le reazioni da ipersensibilità sistemica acuta, che possono manifestarsi sotto forma di una gamma di sintomi, tra cui angioedema, capogiro, dispnea, eruzione cutanea, malattia da siero e orticaria.

³ Vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

⁴ La frequenza dell'anafilassi nel contesto post-marketing non può essere definita.

⁵ L'espressione dolore addominale riflette i seguenti termini: dolore addominale, dolore addominale superiore e fastidio addominale.

⁶ La riduzione del fattore del complemento C3/C4 è definita dal cambiamento da un valore basale normale o elevato del complemento a un valore post-basale basso.

⁷ Riflette livelli di PCR ad alta sensibilità (hs-PCR) al di sopra del limite superiore della norma (maggiore di 0,287 mg/dL) in un periodo di 6 mesi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Artralgia e altri segni e sintomi correlati alle articolazioni

Nelle sperimentazioni cliniche l'86% dei pazienti ha manifestato episodi compatibili con artralgia (tra cui dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, dolore a un arto e dolore al collo). L'artralgia si è verificata già con la prima dose e può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. Il rischio che si verifichi artralgia è 3,1 volte più elevato nella fase di induzione/titolazione rispetto alla fase di mantenimento.

Il 5% dei pazienti ha manifestato artralgia severa (dolore severo che limita le attività di cura personale della vita quotidiana). Gli episodi di artralgia sono stati gestiti con medicinali concomitanti (per es. farmaci antinfiammatori non steroidei, glucocorticoidi e/o antipiretici), riduzione della dose, interruzione del trattamento o ritiro dal trattamento e il 97% degli episodi di artralgia si è risolto entro il periodo di completamento dello studio.

Si è verificata artralgia persistente (durata almeno 6 mesi) nel 7% dei pazienti. La dose non è stata modificata per il 96% degli episodi e tutti gli episodi di artralgia persistente si sono risolti senza conseguenze.

Reazioni in sede di iniezione

Sono state segnalate reazioni in sede di iniezione nel 93% dei pazienti. Le reazioni in sede di iniezione più comuni (verificatisi in almeno il 10% dei pazienti) sono state reazione, eritema, lividura, prurito, dolore, tumefazione, eruzione cutanea, indurimento e orticaria. Il rischio che si verifichino reazioni in sede di iniezione è 5,2 volte più elevato nella fase di induzione/titolazione rispetto alla fase di mantenimento.

Le reazioni in sede di iniezione si sono verificate già con la prima dose e possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. La durata media delle reazioni in sede di iniezione è stata di 10 giorni e il 99% delle reazioni in sede di iniezione si è risolto entro il periodo di completamento dello studio.

Sono state segnalate tre reazioni in sede di iniezione compatibili con lesioni cutanee granulomatose (ciascuna reazione si è verificata in un paziente): dermatite granulomatosa (verificatasi 15 mesi dopo il trattamento con Palynziq e durata 16 giorni), xantogranuloma (verificatasi 12 mesi dopo il trattamento con Palynziq e durata 21 mesi) e necrobiosi lipoidica diabetorum (verificatasi 9 mesi dopo il trattamento con Palynziq e durata 9 mesi). La necrobiosi lipoidica diabetorum è stata trattata con iniezioni di steroidi ed è stata complicata da infezione da *Pseudomonas*. Tutte le reazioni in sede di iniezione si sono risolte. Un paziente ha segnalato infezione del tessuto molle associata a pannicolite mesenterica, che ha determinato la sospensione del trattamento.

Reazioni cutanee (non limitate alla sede di iniezione) di durata ≥ 14 giorni

Nelle sperimentazioni cliniche, il 47% dei pazienti trattati con Palynziq ha manifestato reazioni cutanee (non limitate alla sede di iniezione) durate almeno 14 giorni. Il rischio che si verifichino reazioni cutanee della durata di almeno 14 giorni è 1,5 volte più elevato nella fase di induzione/titolazione rispetto alla fase di mantenimento.

Le reazioni cutanee più comuni (almeno il 5% dei pazienti) segnalate sono state prurito, eruzione cutanea, eritema e orticaria. Altre reazioni segnalate hanno incluso esfoliazione cutanea, eruzione cutanea generalizzata, eruzione eritematosa, eruzione maculo-papulare ed esantema pruriginoso. La durata media (DS) di queste reazioni è stata di 63 (76) giorni e l'86% di queste reazioni si è risolto entro il periodo di completamento dello studio.

Immunogenicità

Tutti i pazienti trattati con Palynziq hanno sviluppato una risposta sostenuta dell'anticorpo totale anti-pegvaliase (TAb) con quasi tutti i pazienti diventati positivi entro la Settimana 4. I titoli medi di TAb sono stati mantenuti per l'intero trattamento a lungo termine (oltre 3 anni dopo l'inizio del

trattamento). Sono state rilevate IgM anti-fenilalanina ammoniacale (PAL) in quasi tutti i pazienti trattati entro 2 mesi dopo l'inizio del trattamento, con incidenza e titoli medi che sono gradualmente diminuiti nel tempo. Sono state rilevate IgG anti-PAL in quasi tutti i pazienti entro 4 mesi e i titoli medi sono rimasti relativamente stabili per l'intero trattamento a lungo termine. In quasi tutti i pazienti sono state rilevate risposte di IgM e IgG anti-PEG indotte da pegvaliase; i titoli medi hanno raggiunto il valore di picco da 1 a 3 mesi dopo l'inizio del trattamento e sono tornati ai livelli basali nella maggior parte dei pazienti da 6 a 9 mesi dopo l'inizio del trattamento. Nella maggioranza dei pazienti, sono stati rilevati anticorpi neutralizzanti (NAb) in grado di inibire l'attività enzimatica di PAL entro un anno dopo l'inizio del trattamento e i titoli medi sono rimasti relativamente stabili per l'intero trattamento a lungo termine.

Tutti i 16 pazienti che hanno manifestato reazioni da ipersensibilità sistemica acuta sono risultati negativi alle IgE pegvaliase-specifiche al momento o intorno al momento dell'episodio di reazione da ipersensibilità sistemica acuta. Queste reazioni erano compatibili con un meccanismo di ipersensibilità di tipo III mediata da immunocomplessi e sono state più frequenti nelle prime fasi del trattamento (durante i periodi di induzione e di titolazione), quando la risposta immunitaria iniziale era dominata da risposte PEG IgM, PEG IgG e PAL IgM e i livelli di C3/C4 erano al minimo. Le reazioni da ipersensibilità sono diminuite nel tempo durante il mantenimento, man mano che è diminuita l'incidenza di questi anticorpi, e i livelli di C3/C4 sono tornati verso i valori basali. La presenza di titoli anticorpali non era predittiva di reazioni da ipersensibilità.

Nelle sperimentazioni cliniche, è stata osservata una correlazione diretta tra l'esposizione plasmatica a pegvaliase e la riduzione della fenilalanina ematica. L'esposizione plasmatica a pegvaliase dipendeva principalmente dalla risposta immunitaria a pegvaliase. I pazienti con titoli anticorpali inferiori per tutti gli analiti anticorpali, incluso NAb, presentavano concentrazioni di pegvaliase più elevate a causa di una minore clearance immuno-mediata di pegvaliase. Di conseguenza, questi pazienti avevano una maggiore probabilità di sviluppare ipofenilalaninemia. I pazienti con titoli anticorpali più elevati avevano necessità di dosi maggiori per superare la clearance e ottenere una riduzione della fenilalanina ematica. Tuttavia, in considerazione della notevole variabilità dei titoli anticorpali tra i pazienti, nessun titolo anticorpale specifico era predittivo della dose di pegvaliase necessaria per raggiungere una riduzione sostanziale della fenilalanina ematica o per lo sviluppo di ipofenilalaninemia. Durante le fasi iniziali del trattamento (meno di 6 mesi dalla somministrazione di Palynziq), quando la clearance immuno-mediata era elevata e le dosi erano basse, i pazienti con titoli anticorpali più elevati hanno ottenuto una riduzione inferiore della fenilalanina ematica. Dopo la maturazione della risposta immunitaria iniziale (oltre 6 mesi dopo la somministrazione di Palynziq) e l'aggiustamento posologico per la gestione del controllo della fenilalanina ematica nel trattamento a lungo termine, i livelli ematici medi di fenilalanina hanno continuato a diminuire nei pazienti che hanno proseguito il trattamento (vedere paragrafo 5.1). I titoli anticorpali sono rimasti stabili con il trattamento a lungo termine e gli incrementi della dose non sono stati associati a un aumento dei titoli anticorpali. Quindi, anche i livelli posologici medi si sono stabilizzati con il trattamento a lungo termine, con un effetto terapeutico duraturo.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili relativi a pazienti pediatrici di età inferiore ai 16 anni.

Dodici pazienti (11 pazienti dello Studio 301) di età compresa tra 16 e 18 anni sono stati trattati con Palynziq. Le reazioni avverse sono state simili, per tipo e frequenza, a quelle dei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nelle sperimentazioni cliniche, sono state valutate dosi di pegvaliase fino a 150 mg/giorno senza che a seguito di queste dosi più elevate venissero identificati segni o sintomi specifici. Non sono state osservate differenze nel profilo di sicurezza. Per la gestione delle reazioni avverse, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti del tratto alimentare e del metabolismo, enzimi, codice ATC: A16AB19

Pegvaliase è un rAvPAL coniugato con NHS-PEG lineare da 20 kDa a un grado di sostituzione di 28 - 44 moli di polimero/moli di proteina. La massa molecolare media è di circa 1.000 kDa, di cui la porzione proteica costituisce circa 248 kDa.

Meccanismo d'azione

Pegvaliase è un enzima fenilalanina ammoniacica liasiPEGilato ricombinante che converte la fenilalanina in ammoniaca e acido *trans*-cinnamico, che vengono prevalentemente eliminati dal metabolismo epatico.

Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti di Palynziq nel trattamento della PKU nei pazienti affetti da fenilchetonuria sono stati dimostrati nello Studio 301, uno studio in aperto per iniziare il trattamento con Palynziq, e nello Studio 302, uno studio di follow-on per la valutazione dell'efficacia.

Studio 301: inizio del trattamento (induzione e titolazione)

Lo Studio 301 è uno studio in aperto randomizzato (1:1), multicentrico, condotto su pazienti affetti da PKU per valutare la sicurezza e la tollerabilità di Palynziq auto-somministrato in un regime di trattamento di induzione/titolazione/mantenimento. I 261 pazienti arruolati erano di età compresa tra 16 e 55 anni (media: 29 anni) e avevano una fenilalanina ematica media basale di 1.233 micromol/L. All'inizio del trattamento, 253 (97%) pazienti avevano un controllo inadeguato della fenilalanina ematica (livelli ematici di fenilalanina superiori a 600 micromol/L) e 8 pazienti avevano livelli ematici di fenilalanina inferiori o pari a 600 micromol/L. I pazienti precedentemente trattati con sapropterina dovevano sospendere il trattamento almeno 14 giorni prima della prima dose di Palynziq. Al basale, 149 (57%) pazienti stavano ricevendo parte dell'apporto proteico totale da alimenti medici e 41 pazienti su 261 (16%) seguivano un'alimentazione a contenuto limitato di fenilalanina (definiti come soggetti che ricevevano oltre il 75% dell'apporto proteico totale da alimenti medici). I pazienti hanno iniziato il trattamento con Palynziq con un regime di induzione (2,5 mg una volta alla settimana per 4 settimane) e sono stati titolati in maniera graduale (aumento della dose e della frequenza) fino a raggiungere la dose bersaglio randomizzata di 20 mg una volta al giorno o 40 mg una volta al giorno. La durata della titolazione è stata variabile tra i pazienti ed era basata sulla tollerabilità dei singoli pazienti (fino a 30 settimane). Per questo studio, il periodo di mantenimento era definito come almeno 3 settimane di somministrazione alla dose randomizzata di 20 mg o 40 mg una volta al giorno.

Dei 261 pazienti arruolati, 195 (75%) hanno raggiunto la dose di mantenimento randomizzata (103 pazienti nel braccio di 20 mg una volta al giorno, 92 pazienti nel braccio di 40 mg una volta al giorno). I pazienti nel braccio randomizzato di 20 mg una volta al giorno hanno raggiunto la dose di mantenimento dopo un periodo di tempo mediano di 10 settimane (intervallo: da 9 a 29 settimane) e i pazienti nel braccio di 40 mg una volta al giorno hanno raggiunto la dose di mantenimento dopo un periodo di tempo mediano di 11 settimane (intervallo: da 10 a 33 settimane). Dei 261 pazienti arruolati nello Studio 301, 152 pazienti hanno proseguito fino al periodo di eleggibilità dello Studio 302, mentre 51 pazienti sono passati direttamente dallo Studio 301 al periodo di estensione a lungo termine dello Studio 302.

Studio 302: valutazione dell'efficacia

Lo Studio 302 era uno studio di follow-on (dello Studio 301) e comprendeva: un periodo di eleggibilità in aperto; un periodo di sperimentazione con sospensione randomizzata (RDT) in doppio cieco, controllata con placebo e un periodo di estensione in aperto a lungo termine.

Periodo di eleggibilità

Complessivamente, 164 pazienti trattati in precedenza con Palynziq (152 pazienti nello Studio 301 e 12 pazienti in altre sperimentazioni su Palynziq) hanno continuato il trattamento fino a 13 settimane.

Dei 164 pazienti inclusi nel periodo di eleggibilità dello Studio 302, 86 hanno soddisfatto il criterio di eleggibilità (raggiungimento di almeno il 20% di riduzione della fenilalanina ematica media dal basale pre-trattamento alla dose randomizzata entro 13 settimane) e sono passati alla RDT, 12 pazienti hanno sospeso il trattamento e 57 pazienti non sono stati inclusi nella RDT e hanno continuato il trattamento con Palynziq nel periodo di estensione a lungo termine dello Studio 302, dove hanno potuto aumentare la dose.

Periodo di sperimentazione con sospensione randomizzata (RDT)

Nella RDT in doppio cieco, controllata con placebo, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a continuare il trattamento alla posologia randomizzata (20 mg/giorno o 40 mg/giorno) oppure a ricevere un placebo corrispondente per 8 settimane.

L'endpoint primario era la variazione dei livelli ematici di fenilalanina dal basale della RDT alla Settimana 8 della RDT. I pazienti trattati con Palynziq sono stati in grado di mantenere le riduzioni della fenilalanina ematica rispetto ai pazienti trattati con placebo, i cui livelli ematici di fenilalanina sono tornati ai livelli basali pre-trattamento dopo 8 settimane ($p < 0,0001$, vedere Tabella 3).

Tabella 3. Variazione della media dei minimi quadrati della concentrazione ematica di fenilalanina (micromol/L) dal basale della RDT alla Settimana 8 della RDT in pazienti affetti da PKU (Studio 302)

Braccio dello studio randomizzato	Concentrazione ematica di fenilalanina (micromol/L) Media (DS)			Variazione della media dei minimi quadrati dal basale della RDT/Studio 302 alla Settimana 8 (IC al 95%)	Differenza del trattamento nella variazione della media dei minimi quadrati (IC al 95%) Valore P ²
	Basale pre-trattamento ¹	Studio 302 Basale della RDT	Studio 302 Settimana 8 della RDT		
Palynziq 20 mg una volta al giorno 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 volta al giorno 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 volta al giorno 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 volta al giorno 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 Livello ematico di fenilalanina prima dell'inizio del trattamento con Palynziq.

² In base al metodo del modello misto per misure ripetute (MMRM), con braccio di trattamento, visita e interazione braccio di trattamento-visita (il profilo temporale delle variazioni della fenilalanina ematica viene valutato separatamente per ciascun braccio di trattamento) come fattori di aggiustamento della concentrazione ematica basale di fenilalanina.

³ Nove pazienti dei bracci di trattamento con Palynziq (20 mg/giorno o 40 mg/giorno) sono stati esclusi dall'analisi della Settimana 8: 4 pazienti non hanno portato a termine la RDT a causa di eventi avversi (1 paziente ha sospeso il trattamento e 3 pazienti sono passati al periodo di estensione a lungo termine) e gli altri 5 pazienti non sono stati sottoposti alla valutazione della fenilalanina entro la finestra per la Settimana 8 (dal Giorno 43 al Giorno 56).

⁴ Cinque pazienti dei bracci di trattamento con placebo (20 mg/giorno o 40 mg/giorno) sono stati esclusi dall'analisi della Settimana 8:

1 paziente non ha portato a termine la RDT a causa di evento avverso ed è passato al periodo di estensione a lungo termine e gli altri 4 pazienti non sono stati sottoposti alla valutazione della fenilalanina entro la finestra per la Settimana 8 (dal Giorno 43 al Giorno 56).

Durante questo periodo sono stati valutati anche i sintomi di disattenzione e umore. Durante questo periodo di 8 settimane, non sono state osservate differenze nell'attenzione e nell'umore tra i pazienti randomizzati al placebo e quelli randomizzati a Palynziq.

Periodo di estensione a lungo termine

I pazienti hanno continuato il trattamento con Palynziq nel periodo di estensione in aperto a lungo termine e la dose è stata aggiustata (5, 10, 20, 40 e 60 mg/giorni) dal medico per ottenere ulteriori riduzioni di fenilalanina ematica e mantenere i livelli di fenilalanina raggiunti in precedenza.

Esperienza di trattamento generale dello Studio 301 e Studio 302

Alla data di completamento degli studi, 188 pazienti su 261 sono stati trattati per almeno 1 anno, 4 pazienti hanno portato a termine il trattamento e 69 lo hanno sospeso nel primo anno. Di questi 188 pazienti, 165 sono stati trattati per almeno 2 anni, 22 pazienti hanno sospeso il trattamento nel secondo anno e 9 lo hanno sospeso dopo 2 anni. Dei 100 pazienti che hanno sospeso il trattamento, 40 lo hanno sospeso a causa di un evento avverso, 29 pazienti per propria decisione, 10 per decisione del medico e 21 per altri motivi (per es. perdita al follow-up, gravidanza o deviazione dal protocollo).

I risultati di efficacia nel tempo sono presentati nella Tabella 4 e nella Figura 1.

Livelli di fenilalanina nel tempo

I livelli ematici medi di fenilalanina si sono ridotti da 1.233 micromol/L al basale a 565 micromol/L al Mese 12 (n=164) e a 333 micromol/L al Mese 24 (n=89); queste riduzioni dei livelli ematici medi di fenilalanina sono stati mantenuti fino al Mese 36 (371 micromol/L; n=84) (vedere Tabella 4 e Figura 1). La variazione mediana rispetto al basale è risultata di -634 micromol/L al Mese 12, -968 micromol/L al Mese 24 e - 895 micromol/L al Mese 36.

Disattenzione di ADHD e confusione di PKU-POMS nel tempo

I sintomi di disattenzione sono stati valutati utilizzando la sottoscala di disattenzione della scala di classificazione del disturbo di deficit d'attenzione e iperattività (ADHD-RS IV) valutata dallo sperimentatore. La sottoscala di disattenzione ADHD-RS IV va da 0 a 27, dove i punteggi più elevati indicano un grado maggiore di compromissione e un valore inferiore a 9 indica che il paziente è asintomatico (ovvero ha un punteggio che rientra nell'intervallo normale). I risultati della sottoscala di disattenzione di ADHD nel tempo sono riportati nella Tabella 4. La riduzione media (che suggerisce un miglioramento) rispetto alla disattenzione valutata al basale con la scala ADHD-RS è risultata superiore alla differenza minima clinicamente importante (MCID) per gli adulti con ADHD (definita come una riduzione di almeno 5,2) al Mese 18 (n=168; una riduzione di 5,3), al Mese 24 (n=159; una riduzione di 5,9) e al Mese 36 (n=142; una riduzione di 6,6). Nei pazienti con punteggi basali di disattenzione di ADHD >9 (che suggeriscono sintomi di disattenzione al basale), la riduzione media del punteggio di disattenzione di ADHD rispetto al basale (che suggerisce un miglioramento) è risultata superiore alla MCID stimata per gli adulti affetti da ADHD al Mese 12 (n=80; una riduzione di 7,8), al Mese 18 (n=78; una riduzione di 8,9), al Mese 24 (n=76; una riduzione di 9,6) e al Mese 36 (n=66; una riduzione di 10,7).

I sintomi relativi all'umore (domini di confusione, stanchezza, depressione, tensione-ansia, vigore e collera) sono stati valutati utilizzando lo strumento POMS (Profile of Mood States, profilo degli stati dell'umore) modificato per essere specifico per la PKU (PKU-POMS). La sottoscala di confusione dello strumento PKU-POMS (che va da 0 a 12 punti, dove i punteggi più elevati indicano un grado maggiore di compromissione) è stata considerata più sensibile ai cambiamenti dei livelli ematici di fenilalanina. I risultati della sottoscala di confusione dello strumento PKU-POMS nel tempo sono mostrati nella Tabella 4. La variazione media rispetto al punteggio basale sulla sottoscala di confusione dello strumento PKU-POMS (che suggerisce un miglioramento) è risultata superiore alla MCID (definita come una riduzione di almeno 1) al Mese 12 (n=130; una riduzione di 1,6), al Mese 18 (n=123; una riduzione di 2), al Mese 24 (n=116; una riduzione di 2,2) e al Mese 36 (n=103; una riduzione di 2,2).

Variazioni nel tempo dell'apporto proteico da alimenti normali

L'apporto proteico mediano da alimenti normali è aumentato al Mese 12 (4 g di aumento rispetto al basale), al Mese 24 (14 g di aumento rispetto al basale) e al Mese 36 (20 g di aumento rispetto al basale).

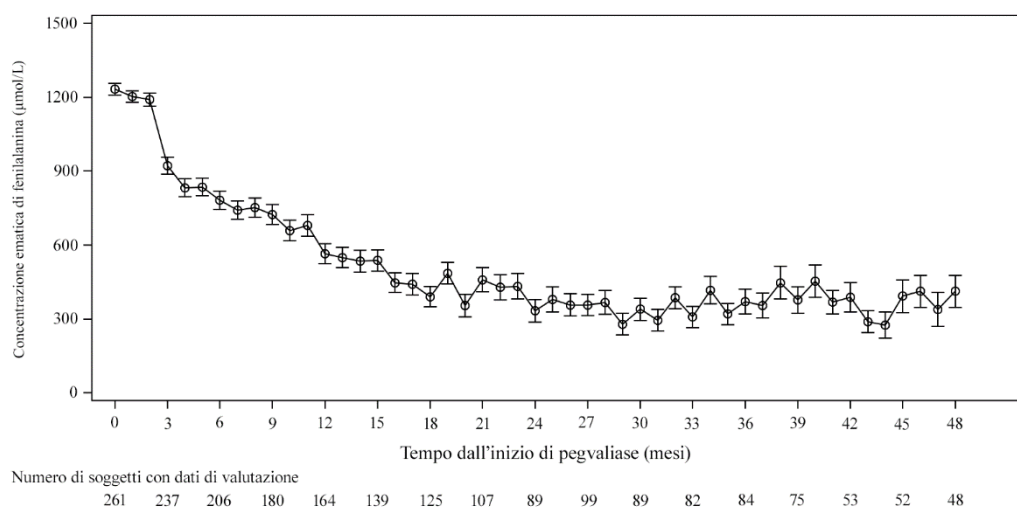


Tabella 4. Risultati di efficacia al Mese 12, al Mese 18, al Mese 24 e al Mese 36 nei pazienti trattati con Palynziq

	Basale	Mese 12	Mese 18	Mese 24	Mese 36
Fenilalanina ematica¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Fenilalanina ematica media (DS) (micromol/L)	1.233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Variazione rispetto al basale (micromol/L)					
Media (DS)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Mediana	-	-634	-920	-968	-895
Sottoscala di disattenzione di ADHD³ (valutata dallo sperimentatore)					
N	253	178	175	166	147
Punteggio di disattenzione medio (DS)	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Variazione dal punteggio di disattenzione basale (n) ⁴	-	n=172	n=168	n=159	n=142
Media (DS)	-	-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,6 (6,1)
Mediana	-	-4	-5	-5	-5
Sottoscala di disattenzione di ADHD³ (valutata dallo sperimentatore) con punteggio basale >9					
N	116	80	78	76	66
Punteggio di disattenzione medio (DS)	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Variazione dal punteggio di disattenzione basale (n) ⁴	-	n=80	n=78	n=76	n=66
Media (DS)	-	-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,7 (6,0)
Mediana	-	-7	-9	-10	-12
Sottoscala di confusione di PKU-POMS³ (auto-valutata)					
N	170	181	178	168	152
Punteggio di confusione medio (DS)	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)

	Basale	Mese 12	Mese 18	Mese 24	Mese 36
Variazione dal punteggio di confusione basale (n) ⁴	-	n=130	n=123	n=116	n=103
Media (DS)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Mediana		-1	-2	-2	-2
Apporto proteico da alimenti normali (g)					
N	250	160	111	83	80
Media (DS)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Variazione dall'apporto proteico basale (n) ⁴	-	n=154	n=106	n=80	n=78
Media (DS)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Mediana		4	9	14	20

¹ I valori post-basali di fenilalanina sono stati mappati alla visita mensile più vicina (ovvero entro una finestra di 1 mese).

² Riflette il numero di pazienti che hanno raggiunto il punto temporale (Mese 12/Mese 18/Mese 24/Mese 36) del trattamento alla data di cut-off dei dati e sono stati sottoposti a una valutazione programmata della fenilalanina per tale punto temporale.

³ I valori post-basali di disattenzione di ADHD/confusione PKU-POMS sono stati mappati alla visita trimestrale più vicina (ovvero entro una finestra di 3 mesi).

⁴ La variazione rispetto al basale è stata basata sui soggetti con misurazioni disponibili in entrambi i punti temporali. Non tutti i soggetti disponevano di un punteggio basale di disattenzione di ADHD e un punteggio di confusione POMS all'inizio dello studio.

Dei 253 pazienti che presentavano un controllo inadeguato della fenilalanina ematica (livelli ematici di fenilalanina superiori a 600 micromol/L al basale nello Studio 301:

- il 54%, il 69% e il 72% hanno raggiunto un livello ematico di fenilalanina ≤ 600 micromol/L rispettivamente entro 12 mesi, 24 mesi e 36 mesi;
- il 44%, il 62% e il 67% hanno raggiunto un livello ematico di fenilalanina ≤ 360 micromol/L rispettivamente entro 12 mesi, 24 mesi e 36 mesi.

Impatto della riduzione della fenilalanina ematica sulla disattenzione di ADHD e sulla confusione PKU-POMS

Un'analisi delle sottoscale di disattenzione di ADHD e di confusione PKU-POMS per quanto riguarda la variazione della fenilalanina ematica rispetto ai quartili basali ha mostrato che i pazienti con le riduzioni più marcate della fenilalanina hanno presentato i miglioramenti maggiori nelle sottoscale di disattenzione di ADHD e di confusione PKU-POMS.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili relativi a pazienti pediatrici di età inferiore ai 16 anni.

Dei 261 pazienti inclusi nello Studio 301, 11 erano di età compresa tra 16 e 18 anni alla data dell'arruolamento. Tutti gli 11 pazienti presentavano un controllo inadeguato della fenilalanina ematica (livelli ematici di fenilalanina superiori a 600 micromol/L) al basale. Questi pazienti sono stati trattati in questo studio con lo stesso regime di induzione/titolazione/mantenimento dei pazienti di età pari e superiore a 18 anni. La variazione media (DS) rispetto al basale è risultata di 20 (323) micromol/L al Mese 12 (n=9), -460 (685) micromol/L al Mese 24 (n=5) e -783 (406) micromol/L al Mese 36 (n=5). Degli 11 pazienti inizialmente arruolati nello Studio 301, 3 pazienti hanno raggiunto livelli ematici di fenilalanina ≤ 600 micromol/L entro 12 mesi, 7 pazienti hanno raggiunto questa soglia entro 24 mesi e 8 pazienti l'hanno raggiunta entro 36 mesi.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Palynziq in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Pegvaliase è un enzima fenilalanina ammoniaca liasiPEGilato ricombinante (rAvPAL), derivato dal cianobatterio *Anabaena variabilis* espresso nell'*Escherichia coli*. La PEGilazione di rAvPAL ha lo scopo di ridurre il riconoscimento immunitario della proteina batterica rAvPAL e di aumentare l'emivita.

La farmacocinetica di pegvaliase mostra un'elevata variabilità inter-paziente e intra-paziente a causa dell'eterogeneità della risposta immunitaria nei pazienti adulti affetti da PKU. La risposta immunitaria influisce sulla clearance e sul tempo di raggiungimento dello stato stazionario. La risposta immunitaria si stabilizza in 6 - 9 mesi di trattamento totale.

Assorbimento

Dopo una singola dose sottocutanea (0,01, 0,03 o 0,1 mg/kg), pegvaliase viene assorbito lentamente con un t_{max} mediano di 3,5 - 4 giorni (intervallo individuale da 2,5 a 7 giorni). Le diverse sedi di iniezione nel corpo (vedere paragrafo 4.2) non influiscono sulla biodisponibilità. La biodisponibilità assoluta nell'uomo non è nota.

Distribuzione

La media (DS) del volume di distribuzione apparente (V_z/F) allo stato stazionario dopo dosi da 20 mg e da 40 mg era rispettivamente di 26,4 L (64,8 L) e 22,2 L (19,7 L).

Biotrasformazione

Si prevede che, dopo la captazione cellulare, il metabolismo della fenilalanina ammoniaca liasi (PAL) avvenga attraverso vie cataboliche e l'enzima venga degradato in piccoli peptidi e aminoacidi; la molecola PEG è stabile dal punto di vista metabolico e si prevede che venga separata dalla proteina PAL ed eliminata primariamente per filtrazione renale.

Eliminazione

Dopo dosi ripetute, pegvaliase viene eliminato primariamente da meccanismi immuno-mediati. Negli studi clinici, gli anticorpi anti-PAL, anti-PEG e anti-pegvaliase sono stati identificati prevalentemente come IgG e IgM. Sono stati inoltre osservati titoli relativamente bassi di IgE. Nella fase di mantenimento del trattamento, si prevede che lo stato stazionario venga raggiunto da 4 a 24 settimane dopo l'inizio della dose di mantenimento. L'emivita media (DS) a 20 mg e a 40 mg è stata rispettivamente di 47,3 ore (41,6 ore) e 60,2 ore (44,6 ore). I singoli valori dell'emivita variano da 14 a 132 ore. Si prevede che la molecola PEG venga eliminata primariamente per filtrazione renale.

Linearità/Non linearità

Durante l'aumento della dose da 20 mg/giorno a 40 mg/giorno e da 40 mg/giorno a 60 mg/giorno, è stato osservato un maggiore aumento dell'esposizione, proporzionale alla dose.

Popolazioni particolari

L'analisi dei dati relativi alla concentrazione di pegvaliase ottenuti dalle sperimentazioni cliniche hanno indicato che il peso corporeo, il sesso e l'età non determinavano un effetto degno di nota sulla farmacocinetica di pegvaliase. Non sono stati effettuati studi clinici per valutare l'effetto della compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di pegvaliase.

Relazione esposizione-effetto

Un'analisi farmacocinetica/farmacodinamica condotta in base ai dati della Fase III ha dimostrato una relazione inversa tra esposizione a pegvaliase e risposta a fenilalanina, che potrebbe essere influenzata dall'apporto di fenilalanina alimentare. Con concentrazioni plasmatiche C_{trough} di pegvaliase < 10.000 ng/mL, i pazienti con una maggiore assunzione di fenilalanina alimentare tendono a mostrare livelli ematici di fenilalanina più elevati rispetto ai pazienti con la stessa concentrazione C_{trough} e una minore assunzione di fenilalanina alimentare, a suggerire una saturazione dell'enzima (ovvero rAvPAL). Con concentrazioni C_{trough} ≥ 10.000 ng/mL, la maggior parte dei livelli ematici di fenilalanina (97%) è ≤ 30 micromol/L anche quando l'assunzione di fenilalanina alimentare è elevata. Pertanto è necessario valutare una riduzione della dose di pegvaliase in pazienti che manifestano ipofenilalaninemia nonostante livelli appropriati di assunzione di proteine (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Riduzioni dose-dipendenti del guadagno ponderale, attribuite a livelli plasmatici di fenilalanina ridotti fino a livelli inferiori alla norma in animali normali (scimmie, ratti e conigli), sono state osservate in studi di tossicità a dosi singole e a dosi ripetute, nonché in studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo condotti con pegvaliase. La riduzione della fenilalanina plasmatica e la riduzione del guadagno ponderale sono risultate reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Nelle scimmie cynomolgus, l'incidenza e la gravità dell'infiammazione arteriosa erano dose-dipendenti e sono state osservate in un'ampia gamma di organi e tessuti alle esposizioni clinicamente rilevanti negli studi di tossicità a dosi ripetute di 4 e 39 settimane. L'infiammazione arteriosa osservata in questi studi ha interessato piccole arterie e arteriole in un'ampia gamma di organi e tessuti e nelle sedi di iniezione sottocutanea. L'arterite è stata attribuita alla risposta immuno-mediata associata alla somministrazione cronica della proteina estranea agli animali. L'infiammazione vascolare osservata in questi studi è risultata reversibile con l'interruzione del trattamento.

Nei ratti è stata osservata vacuolizzazione dose-dipendente attribuita al trattamento con pegvaliase a esposizioni clinicamente rilevanti in più organi e tessuti negli studi di tossicità a dosi ripetute di 4 e 26 settimane condotti nei ratti, ma non nelle scimmie cynomolgus. Non è stata osservata vacuolizzazione nel cervello. I vacuoli sviluppatasi in tutti i tessuti, fatta eccezione per i reni, si sono risolti o si sono ridotti entro la fine del periodo di recupero, a suggerire una reversibilità parziale. La vacuolizzazione osservata in questi studi non era associata a nessuna tossicità d'organo correlata, come determinato dall'analisi chimico-clinica/esame delle urine e dall'analisi istopatologica. La significatività clinica di queste osservazioni e delle conseguenze funzionali non è nota.

Gli effetti avversi di pegvaliase sulla riproduzione e sullo sviluppo dei ratti e dei conigli sono stati dose-dipendenti e hanno incluso tasso di impianto ridotto, dimensione inferiore della cucciolata, minore peso fetale e aumento delle alterazioni fetali. Ulteriori osservazioni nei conigli hanno incluso aumento degli aborti spontanei, malformazioni fetali e mortalità embrio-fetale. Questi effetti si sono verificati in presenza di tossicità nella madre (riduzione del peso corporeo, riduzione del peso ovarico e riduzione del consumo di cibo) ed erano associati a una fenilalanina ematica marcatamente ridotta nella madre, fino a livelli inferiori alla norma in animali senza PKU. Il contributo della deplezione materna di fenilalanina all'incidenza di effetti sullo sviluppo embrio-fetale non è stato valutato.

Nello studio peri/post-natale, pegvaliase ha determinato una riduzione del peso dei piccoli, della dimensione della cucciolata e della sopravvivenza della prole durante l'allattamento e ha ritardato la maturazione sessuale della prole quando è stato somministrato giornalmente ai ratti a una dose sottocutanea di 20 mg/kg. Gli effetti sulla prole erano associati alla tossicità nella madre.

Non sono stati condotti studi a lungo termine per valutare il potenziale cancerogeno o studi per valutare il potenziale mutageno di pegvaliase. In base al suo meccanismo d'azione, non si prevede che pegvaliase sia tumorigeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo
Trometamolo cloridrato
Sodio cloruro
Acido *trans*-cinnamico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Palyzinq può essere conservato nel suo vassoio sigillato fuori dal frigorifero (a temperatura inferiore a 25 °C) per un singolo periodo massimo di 30 giorni, proteggendolo dalle fonti di calore. Dopo essere stato tolto dal frigorifero, il prodotto non deve essere nuovamente refrigerato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Per ulteriori informazioni sulla conservazione fuori dal frigorifero (a temperatura inferiore a 25 °C), vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita da 1 mL, in vetro borosilicato di Tipo I, dotata di un ago in acciaio inossidabile da 26 gauge, dispositivo di protezione dell'ago, asta dello stantuffo in polipropilene e tappo della siringa in gomma clorobutilica o bromobutilica con rivestimento in fluoropolimero. La protezione automatica dell'ago è costituita da una protezione dell'ago in policarbonato trasparente e una molla in acciaio inossidabile all'interno della protezione dell'ago. Dopo l'iniezione, la molla si espande determinando la copertura dell'ago da parte della sua protezione.

Siringa preriempita da 2,5 mg (stantuffo bianco):

Ogni scatola contiene 1 siringa preriempita.

Siringa preriempita da 10 mg (stantuffo verde):

Ogni scatola contiene 1 siringa preriempita.

Siringa preriempita da 20 mg (stantuffo azzurro):

Ogni scatola contiene 1 o 10 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Dopo l'iniezione, l'ago si ritrae automaticamente nella sua protezione che lo copre in modo sicuro.

Le istruzioni per la preparazione e la somministrazione di Palynziq sono riportate nel foglio illustrativo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1362/001 1 x siringa preriempita da 2,5 mg
EU/1/19/1362/002 1 x siringa preriempita da 10 mg
EU/1/19/1362/003 1 x siringa preriempita da 20 mg
EU/1/19/1362/004 10 x siringhe preriempite da 20 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 maggio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/YYYY

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive
Novato
CA 94949
Stati Uniti

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell’immissione in commercio in ogni Stato Membro, il titolare dell’AIC deve concordare con l’autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell’AIC garantirà che in ogni Stato Membro in cui verrà commercializzato Palynziq, tutti gli operatori sanitari, i pazienti, le persone che prestano le cure e gli osservatori che si prevede prescrivano, utilizzino o supervisionino la somministrazione di Palynziq abbiano accesso/ricevano il seguente materiale educativo:

- Materiale educativo per il medico
- Pacchetto informativo per il paziente
- **Il materiale educativo per il medico** deve contenere:
 - Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto
 - La guida per gli operatori sanitari
- **La guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi principali:
 - Informazioni sul rischio di reazioni da ipersensibilità sistemica acuta e dettagli delle misure di minimizzazione del rischio necessarie a minimizzare il rischio (ovvero premedicazione, osservatore addestrato, prescrizione di un dispositivo di iniezione di adrenalina)
 - Gestione delle reazioni da ipersensibilità sistemica acuta e informazioni sul ri-trattamento
 - Messaggi principali che devono essere comunicati e aspetti che devono essere discussi prima dell’auto-iniezione del paziente, in particolare:
 - addestramento dei pazienti a riconoscere i segni e i sintomi delle reazioni da ipersensibilità sistemica acuta e spiegazione dell’azione da intraprendere nel caso in cui si verifichi una reazione
 - prescrizione di un dispositivo di iniezione di adrenalina e addestramento al suo utilizzo
 - requisiti di premedicazione
 - comunicazione di istruzioni appropriate per l’auto-somministrazione di pegvaliase
 - valutazione della competenza del paziente nell’auto-iniezione
 - necessità di un osservatore addestrato per almeno i primi 6 mesi di trattamento
 - addestramento dell’osservatore a riconoscere i segni e i sintomi delle reazioni da ipersensibilità sistemica acuta, a rivolgersi immediatamente a un medico nel caso in cui si verifichi una reazione e a somministrare correttamente l’adrenalina con un dispositivo di iniezione
 - consegna della guida per i pazienti e gli osservatori addestrati e la scheda di allerta per il paziente
 - Informazioni sullo studio osservazionale di valutazione della sicurezza a lungo termine e importanza del contributo a tale studio, ove opportuno

- **Il pacchetto informativo per il paziente** deve contenere:
 - Il foglio illustrativo per il paziente
 - La guida per i pazienti e gli osservatori addestrati
 - La scheda di allerta per il paziente

- **La guida per i pazienti e gli osservatori addestrati** deve contenere i seguenti messaggi principali:
 - Descrizione dei segni e dei sintomi delle reazioni allergiche severe
 - Informazioni sull'azione da intraprendere da parte del paziente e/o dell'osservatore addestrato nel caso in cui si verifichi una reazione allergica severa
 - Descrizione delle misure di minimizzazione del rischio necessarie a minimizzare il rischio di reazioni allergiche severe, in particolare:
 - Requisiti di premedicazione
 - Necessità di portare sempre con sé un dispositivo di iniezione di adrenalina
 - Necessità di un osservatore addestrato per almeno i primi 6 mesi di trattamento
 - Necessità di rivolgersi al medico prescrittore prima di continuare il trattamento in caso di una reazione allergica severa
 - Importanza di portare con sé la scheda di allerta per il paziente

- **La scheda di allerta per il paziente** deve contenere i seguenti messaggi principali:
 - Un messaggio di avvertenza rivolto agli operatori sanitari che trattano il paziente in qualsiasi momento, che informi che il paziente sta utilizzando Palynziq e che a questo prodotto sono state associate reazioni allergiche severe
 - Segni o sintomi delle reazioni allergiche severe e azione da intraprendere nel caso in cui si verifichi una reazione
 - Importanza di portare sempre con sé il dispositivo di iniezione di adrenalina e la scheda di allerta per il paziente
 - Recapiti di emergenza per il paziente e recapiti del medico prescrittore

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DA 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palynziq 2,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
pegvaliase

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 2,5 mg di pegvaliase in 0,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: trometamolo, trometamolo cloridrato, sodio cloruro, acido *trans*-cinnamico, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Può essere conservato fuori dal frigorifero (a temperatura inferiore a 25 °C) per un singolo periodo massimo di 30 giorni.

Data di estrazione dal frigorifero: ____/____/____

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1362/001 siringa preriempita da 2,5 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Palynziq 2,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DA 10 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palynziq 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
pegvaliase

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 10 mg di pegvaliase in 0,5 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: trometamolo, trometamolo cloridrato, sodio cloruro, acido *trans*-cinnamico, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Può essere conservato fuori dal frigorifero (a temperatura inferiore a 25 °C) per un singolo periodo massimo di 30 giorni.

Data di estrazione dal frigorifero: ____/____/____

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1362/002 siringa preriempita da 10 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Palynziq 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palynziq 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
pegvaliase

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di pegvaliase in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: trometamolo, trometamolo cloridrato, sodio cloruro, acido *trans*-cinnamico, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita
10 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Può essere conservato fuori dal frigorifero (a temperatura inferiore a 25 °C) per un singolo periodo massimo di 30 giorni.

Data di estrazione dal frigorifero: ____/____/____

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1362/003 1 x siringa preriempita da 20 mg
EU/1/19/1362/004 10 x siringhe preriempite da 20 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Palynziq 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

COPERTURA DEL VASSOIO DA 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palynziq 2,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
pegvaliase

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

BioMarin International Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso sottocutaneo

Data di estrazione dal frigorifero: ____/____/____

Aprire qui

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

COPERTURA DEL VASSOIO DA 10 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palynziq 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
pegvaliase

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

BioMarin International Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso sottocutaneo

Data di estrazione dal frigorifero: ____/____/____

Aprire qui

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

COPERTURA DEL VASSOIO DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palynziq 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
pegvaliase

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

BioMarin International Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso sottocutaneo

Data di estrazione dal frigorifero: ____/____/____

Aprire qui

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA DA 2,5 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Palynziq 2,5 mg preparazione iniettabile
pegvaliase
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 ml

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA DA 10 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Palynziq 10 mg preparazione iniettabile
pegvaliase
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 ml

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA DA 20 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Palynziq 20 mg preparazione iniettabile
pegvaliase
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Palynziq 2,5 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Palynziq 10 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Palynziq 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Pegvaliase
(*pegvaliasum*)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Palynziq e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Palynziq
3. Come usare Palynziq
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Palynziq
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Palynziq e a cosa serve

Palynziq contiene il principio attivo pegvaliase, un enzima che può degradare nell'organismo una sostanza chiamata fenilalanina. Palynziq è un trattamento per pazienti di età pari e superiore ai 16 anni affetti da fenilchetonuria (PKU), un raro disturbo ereditario che causa nell'organismo un accumulo di fenilalanina dalle proteine presenti nel cibo. Le persone che soffrono di PKU hanno livelli alti di fenilalanina e questo può causare gravi problemi di salute. Palynziq riduce i livelli di fenilalanina nel sangue dei pazienti affetti da PKU i cui livelli di fenilalanina nel sangue non possono essere mantenuti al di sotto di 600 micromol/L con altri mezzi, per esempio l'alimentazione.

2. Cosa deve sapere prima di usare Palynziq

Non usi Palynziq

- se ha una grave allergia a pegvaliase o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale oppure a un altro medicinale che contiene glicole polietilenico (PEG) (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Palynziq.

Reazioni allergiche

Lei potrebbe avere delle reazioni allergiche durante il trattamento con Palynziq. Il medico le dirà come gestire le reazioni allergiche in base alla loro gravità e le prescriverà ulteriori medicinali per trattarle.

Prima di usare Palynziq, informi il medico se non può o non desidera usare un dispositivo di iniezione di adrenalina per trattare una reazione allergica grave a Palynziq.

Palynziq può causare reazioni allergiche gravi che possono mettere in pericolo di vita e possono verificarsi in qualsiasi momento dopo un'iniezione di Palynziq.

- ***Smetta di iniettarsi Palynziq se si verifica uno qualsiasi dei seguenti sintomi.***
 - Gonfiore di viso, occhi, labbra, bocca, gola, lingua, mani e/o piedi
 - Difficoltà a respirare o respiro sibilante
 - Tensione della gola o sensazione di soffocamento
 - Difficoltà a deglutire o a parlare
 - Sensazione di capogiro o mancamento
 - Perdita di controllo delle urine o delle feci
 - Battito cardiaco rapido
 - Orticaria (come un'eruzione cutanea pruriginosa, in rilievo) che si diffonde rapidamente
 - Rossore
 - Gravi crampi o dolore allo stomaco, vomito o diarrea

- ***Usi il dispositivo di iniezione di adrenalina secondo le istruzioni del medico e si rivolga urgentemente a un medico.***

Il medico le prescriverà un dispositivo di iniezione di adrenalina da usare in caso di una reazione allergica grave. Il medico la istruirà, e istruirà qualcuno che la aiuti, a usare l'adrenalina e a capire quando usarla. Tenga il dispositivo di iniezione di adrenalina sempre con sé.

Per almeno i primi 6 mesi di trattamento, qualcuno dovrà restare con lei quando si auto-inietta Palynziq. Questa persona dovrà restare con lei per almeno 1 ora dopo l'iniezione per verificare se si manifestano segni e sintomi di una reazione allergica grave e, se necessario, somministrarle un'iniezione di adrenalina e chiamare l'assistenza medica di emergenza.

Se ha una reazione allergica grave, non continui a usare Palynziq finché non avrà parlato con il medico che le prescrive il medicinale. Informi il medico se ha avuto una reazione allergica grave. Il medico le dirà se può continuare il trattamento con Palynziq.

Tempo necessario a ridurre i livelli di fenilalanina nel sangue

Il medico le prescriverà inizialmente Palynziq a una dose bassa, che aumenterà lentamente. Sarà necessario un certo periodo di tempo per stabilire la dose migliore per ridurre i suoi livelli di fenilalanina nel sangue. La maggior parte delle persone risponde entro 18 mesi, ma talvolta possono essere necessari fino a 30 mesi.

Iniezione di altri medicinali che contengono PEG durante l'uso di Palynziq

Palynziq contiene un componente chiamato glicole polietilenico (PEG). Se si inietta Palynziq con un altro medicinale iniettabile contenente PEG, come il medrossiprogesterone acetato PEGilato, potrebbe avere una reazione allergica. Informi il medico o il farmacista se si sta iniettando, si è recentemente iniettato o potrebbe iniettarsi qualsiasi altro medicinale.

Livelli eccessivamente bassi di fenilalanina nel sangue

Durante l'uso di Palynziq, lei potrebbe avere livelli eccessivamente bassi di fenilalanina nel sangue. Il medico le controllerà i livelli di fenilalanina nel sangue a cadenza mensile. Se i livelli di fenilalanina nel sangue sono eccessivamente bassi, il medico potrebbe chiederle di cambiare alimentazione e/o le ridurrà la dose di Palynziq. Il medico controllerà i livelli di fenilalanina nel sangue ogni 2 settimane fino a quando non torneranno normali.

Bambini e adolescenti

Non è noto se Palynziq sia sicuro ed efficace nei bambini e negli adolescenti affetti da PKU, di età inferiore ai 16 anni, pertanto non deve essere utilizzato nelle persone di età inferiore ai 16 anni.

Altri medicinali e Palynziq

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Palynziq non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che la sua condizione clinica non richieda il trattamento con Palynziq e gli altri metodi per controllare livelli di fenilalanina nel sangue non funzionino. Livelli di fenilalanina eccessivamente alti o eccessivamente bassi durante la gravidanza potrebbero causare danni a lei o al bambino. Lei e il medico deciderete il modo migliore per gestire i livelli di fenilalanina nel sangue. È molto importante mantenere i livelli di fenilalanina sotto controllo prima e durante la gravidanza.

Non è noto se Palynziq passi nel latte materno o se abbia effetti sul bambino. Si rivolga all'operatore sanitario per conoscere il modo migliore di alimentare il bambino se lei usa Palynziq.

Non è noto se Palynziq abbia effetti sulla fertilità. Gli studi sugli animali suggeriscono che le donne potrebbero avere difficoltà a iniziare una gravidanza se i loro livelli di fenilalanina sono anormalmente bassi.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Palynziq può alterare la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari se si sviluppa una reazione allergica grave.

Palynziq contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per siringa preriempita, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Palynziq

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Palynziq viene somministrato come iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

Dose

- Inizierà Palynziq alla dose minima. Userà la siringa da 2,5 mg una volta alla settimana per almeno le prime 4 settimane. La siringa da 2,5 mg ha uno stantuffo bianco.
- Il medico le aumenterà quindi lentamente la dose e/o la frequenza di iniezione di Palynziq. Il medico le dirà per quanto tempo usare ogni dose. Aumentare lentamente la dose nel corso del tempo permette all'organismo di adattarsi al medicinale.
- L'obiettivo è quello di raggiungere una dose giornaliera che riduca i livelli di fenilalanina nel sangue fino all'intervallo desiderato di 120 - 600 micromol/L e che non causi eccessivi effetti indesiderati. I pazienti in genere hanno necessità di una dose giornaliera di 20 mg, 40 mg o 60 mg per raggiungere il livello di fenilalanina desiderato nel sangue.

Esempi di incrementi per raggiungere l'obiettivo di fenilalanina nel sangue

Dose e frequenza di Palynziq	Colore della siringa
2,5 mg una volta alla settimana	Stantuffo bianco
2,5 mg due volte alla settimana	
10 mg una volta alla settimana	Stantuffo verde
10 mg due volte alla settimana	
10 mg quattro volte alla settimana	
10 mg al giorno	
20 mg al giorno	Stantuffo azzurro
40 mg al giorno (2 iniezioni con siringa preriempita da 20 mg) ¹	
60 mg al giorno (3 iniezioni con siringa preriempita da 20 mg) ¹	

¹ Se è necessaria più di un'iniezione per somministrarsi la dose giornaliera, tutte le iniezioni dovranno essere eseguite alla stessa ora del giorno e le sedi di iniezione dovranno essere ad almeno 5 cm di distanza l'una dall'altra. Non suddivida la dose giornaliera nell'arco della giornata.

- Il medico continuerà a controllare i livelli di fenilalanina nel sangue durante il trattamento e potrebbe modificare la dose di Palynziq o chiederle di cambiare alimentazione.
- Il medico dovrà controllare la fenilalanina nel sangue a cadenza mensile per verificare che il medicinale sia efficace per lei.

Inizio di Palynziq

- L'operatore sanitario le somministrerà l'iniezione di Palynziq fino a quando lei (o una persona che presta le cure) non saprà farlo autonomamente.
- Il medico le prescriverà dei medicinali da prendere prima dell'iniezione di Palynziq, quali paracetamolo, fexofenadina e/o ranitidina. Questi medicinali aiutano a ridurre i sintomi di una reazione allergica.
- Un operatore sanitario la terrà sotto osservazione per almeno 1 ora dopo la somministrazione di Palynziq, per verificare se si manifestano segni o sintomi di una reazione allergica.
- Il medico le prescriverà inoltre un dispositivo di iniezione di adrenalina da usare in caso di reazioni allergiche gravi. L'operatore sanitario le dirà anche a quali segni e sintomi prestare attenzione e cosa fare in caso di una reazione allergica grave.
- Il medico le mostrerà come e quando usare il dispositivo di iniezione di adrenalina. Lo tenga sempre con sé.

Continuazione di Palynziq

- Questo medicinale è fornito in siringhe preriempite a 3 diversi dosaggi (2,5 mg con stantuffo bianco, 10 mg con stantuffo verde o 20 mg con stantuffo azzurro). Per la dose prescritta potrebbe essere necessaria più di una siringa preriempita. L'operatore sanitario le dirà quale siringa o combinazione di siringhe usare e le mostrerà (o mostrerà a una persona che presta le cure) come iniettare Palynziq.
- Le "Istruzioni per l'uso" (paragrafo 7 di questo foglio illustrativo) mostrano:
 - come preparare e iniettare Palynziq, e
 - come smaltire correttamente le siringhe di Palynziq dopo averle usate
- Il medico le dirà per quanto tempo continuare a prendere i medicinali quali paracetamolo, fexofenadina e/o ranitidina prima di usare Palynziq.

- Per almeno i primi 6 mesi di trattamento con Palynziq, dovrà avere qualcuno con sé quando si auto-inietta Palynziq e per almeno 1 ora dopo l'iniezione, per verificare se si manifestano segni e sintomi di una reazione allergica grave e, se necessario, somministrarle un'iniezione di adrenalina e chiamare l'assistenza medica di emergenza.
 - Il medico istruirà questa persona a riconoscere i segni e i sintomi di una reazione allergica grave e a praticare un'iniezione di adrenalina.
 - Il medico le dirà se lei avrà bisogno di un osservatore per più di 6 mesi.
- Non modifichi il suo apporto proteico a meno che non glielo dica il medico.

Se usa più Palynziq di quanto deve

Se usa più Palynziq di quanto deve, informi il medico. Vedere paragrafo 4 per informazioni su come agire in base ai sintomi.

Se dimentica di usare Palynziq

Se salta una dose, inietti quella successiva all'orario abituale. Non usi due dosi di Palynziq per compensare una dose saltata.

Se interrompe il trattamento con Palynziq

Se interrompe il trattamento con Palynziq, è probabile che i livelli di fenilalanina nel sangue aumentino. Si rivolga al medico prima di interrompere il trattamento con Palynziq.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Le reazioni allergiche si verificano molto comunemente (*possono manifestarsi in più di 1 persona su 10*) e sono di gravità variabile. I sintomi di una reazione allergica possono includere eruzione cutanea, sensazione di prurito, tumefazione alla testa o al volto, prurito agli occhi o lacrimazione, tosse, difficoltà a respirare, respiro sibilante e sensazione di capogiro. Il medico le dirà come gestire le reazioni allergiche in base alla loro gravità e le prescriverà ulteriori medicinali per trattarle. Alcune di queste reazioni allergiche possono essere più gravi e richiedono attenzione immediata, come descritto di seguito.

Gli effetti indesiderati gravi comprendono:

- *Improvvisi reazioni allergiche gravi:(comuni, possono manifestarsi fino a 1 persona su 10).* Smetta di iniettarsi Palynziq se nota qualsiasi grave segno improvviso di allergia o una combinazione dei segni elencati di seguito.
 - Gonfiore di viso, occhi, labbra, bocca, gola, lingua, mani e/o piedi
 - Difficoltà a respirare o respiro sibilante
 - Tensione della gola o sensazione di soffocamento
 - Difficoltà a deglutire o a parlare
 - Sensazione di capogiro o mancamento
 - Perdita di controllo delle urine o delle feci
 - Battito cardiaco rapido
 - Orticaria (come un'eruzione cutanea pruriginosa, in rilievo) che si diffonde rapidamente
 - Rossore
 - Gravi crampi o dolore allo stomaco, vomito o diarrea

Usi il dispositivo di iniezione di adrenalina secondo le istruzioni del medico e si rivolga urgentemente a un medico. Il medico le prescriverà un dispositivo di iniezione di adrenalina da usare in caso di una reazione allergica grave. Il medico la istruirà, e istruirà qualcuno che la aiuti, a usare l'adrenalina e a capire quando usarla. Tenga il dispositivo di iniezione di adrenalina sempre con sé.

Si rivolga **immediatamente** al medico se ha:

- Un tipo di reazione allergica chiamata malattia da siero, che comprende una combinazione di febbre (temperatura elevata), eruzione cutanea, dolori muscolari e articolari (*comune, può manifestarsi fino a 1 persona su 10*)

Altri effetti indesiderati

Molto comuni: possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- Arrossamento cutaneo, gonfiore, lividi, dolorabilità o dolore dove Palynziq viene iniettato
- dolore articolare
- riduzione delle proteine del fattore del complemento C3 e C4 (che fanno parte del sistema immunitario) evidenziata dall'esame del sangue
- reazione allergica
- livelli eccessivamente bassi di fenilalanina evidenziati dagli esami del sangue
- mal di testa
- eruzione cutanea
- dolore di stomaco
- sensazione di star male, definita anche nausea
- vomito
- orticaria (esantema pruriginoso in rilievo sulla pelle)
- prurito
- assottigliamento o perdita di capelli
- tosse
- aumento della proteina C-reattiva (PCR) evidenziato dall'esame del sangue (la PCR è una proteina che indica la presenza di infiammazione)
- ghiandole gonfie nel collo, nelle ascelle o nell'inguine
- arrossamento cutaneo
- dolore muscolare

Comuni: possono manifestarsi fino a 1 persona su 10

- difficoltà a respirare
- rigidità articolare
- gonfiore articolare
- rigidità muscolare
- eruzione cutanea con piccoli pomfi
- vescicole o esfoliazione dello strato esterno della pelle

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Palynziq

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della siringa, sulla copertura del vassoio e sulla scatola dopo "Scad."/"EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Se necessario, Palynziq può essere conservato nel suo vassoio sigillato fuori dal frigorifero (a temperatura inferiore a 25 °C) per un singolo periodo massimo di 30 giorni, lontano dalle fonti di calore. Annotare la data di estrazione dal frigorifero sul vassoio chiuso del prodotto. Dopo essere stato conservato fuori dal frigorifero, il prodotto non deve essere nuovamente refrigerato.

Non usi questo medicinale se la siringa preriempita è danneggiata o se nota che la soluzione è di un colore diverso, è torbida o contiene particelle.

Usi procedure di smaltimento sicure per le siringhe. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come smaltire i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Palynziq

- Il principio attivo è pegvaliase.
Ogni siringa preriempita da 2,5 mg contiene 2,5 mg di pegvaliase in 0,5 mL di soluzione.
Ogni siringa preriempita da 10 mg contiene 10 mg di pegvaliase in 0,5 mL di soluzione.
Ogni siringa preriempita da 20 mg contiene 20 mg di pegvaliase in 1 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono trometamolo, trometamolo cloridrato, sodio cloruro (vedere paragrafo 2 per ulteriori informazioni), acido *trans*-cinnamico, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Palynziq e contenuto della confezione

Palynziq soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro. La siringa preriempita include una protezione automatica dell'ago.

Siringa preriempita da 2,5 mg (stantuffo bianco):

Ogni scatola da 2,5 mg contiene 1 siringa preriempita.

Siringa preriempita da 10 mg (stantuffo verde):

Ogni scatola da 10 mg contiene 1 siringa preriempita.

Siringa preriempita da 20 mg (stantuffo azzurro):

Ogni scatola da 20 mg contiene 1 o 10 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/YYYY.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

7. Istruzioni per l'uso

PRIMA DI INIZIARE

Legga queste istruzioni per l'uso prima di iniziare a usare la siringa preriempita di Palynziq e ogni volta che riceve una nuova prescrizione. Potrebbero esserci nuove informazioni. Inoltre, si rivolga all'operatore sanitario per informazioni sulla sua condizione medica o sul suo trattamento.

Segua attentamente queste istruzioni mentre usa Palynziq. Se l'operatore sanitario decide che lei o la persona che presta le cure può somministrare le iniezioni di Palynziq a casa, le mostrerà o mostrerà alla persona che le presta le cure come iniettare Palynziq prima che lei lo inietti la prima volta. **Non** inietti Palynziq fino a quando l'operatore sanitario non le avrà mostrato o avrà mostrato alla persona che presta le cure come eseguire l'iniezione.

Si rivolga all'operatore sanitario in caso di domande su come iniettare Palynziq nel modo giusto.

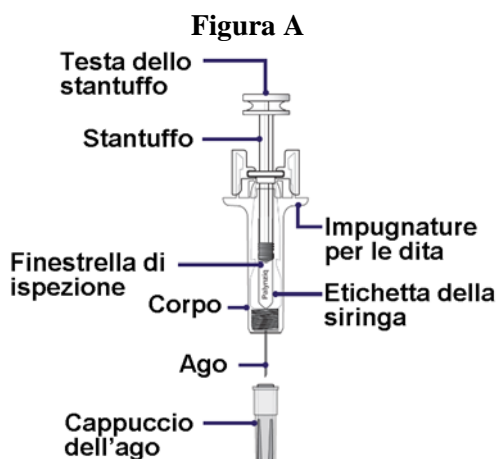
Non condivida le siringhe preriempite con nessun altro.

Per le istruzioni di conservazione, vedere il paragrafo 5 “*Come conservare Palynziq*” in questo foglio illustrativo.

Aspetti importanti da conoscere sull'uso della siringa preriempita di Palynziq:

- Usare ogni siringa preriempita di Palynziq solo una volta. **Non** usare una siringa di Palynziq più di una volta.
- **Non** tirare mai indietro lo stantuffo.
- **Non** togliere il cappuccio dell'ago fino a quando non si è pronti a eseguire l'iniezione.

La Figura A qui sotto mostra l'aspetto della siringa preriempita prima dell'uso.



Selezione della siringa o delle siringhe preriempite di Palynziq corrette per la dose prescritta:

Quando si ricevono la siringa o le siringhe preriempite di Palynziq, controllare che sulla scatola o sulle scatole sia riportato il nome “Palynziq”.

- Le siringhe preriempite di Palynziq sono disponibili in 3 dosaggi diversi: 2,5 mg, 10 mg e 20 mg.
- Per la dose prescritta potrebbe essere necessaria più di una siringa preriempita. L'operatore sanitario comunicherà quale siringa o combinazione di siringhe usare. Per qualsiasi dubbio, rivolgersi all'operatore sanitario.
- Prima di iniettare Palynziq, controllare ogni scatola e siringa per accertarsi di avere la siringa preriempita giusta per la dose prescritta.

Figura B



PREPARAZIONE ALL'INIEZIONE

Fase 1: preparare l'occorrente:

Prendere l'occorrente per l'iniezione e porlo su una superficie piana e pulita. Estrarre dal frigorifero il numero necessario di scatole per la dose prescritta.

Materiali necessari per l'iniezione di Palynziq:

- Siringa o siringhe preriempite di Palynziq nel vassoio o nei vassoi sigillati. Ogni vassoio contiene 1 siringa.
- tampone di garza o batuffolo di cotone
- 1 tampone imbevuto di alcool
- 1 cerotto
- 1 contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti o appuntiti

Fase 2: estrarre il vassoio o i vassoi di Palynziq dalla scatola e controllare la data di scadenza:

- Estrarre dal frigorifero le scatole necessarie per la dose prescritta. Controllare la data di scadenza sulla scatola. Se la data di scadenza è stata superata, non usare la siringa preriempita contenuta in quella scatola.
- Aprire ogni scatola ed estrarre il vassoio sigillato necessario per la dose.
- Porre ogni vassoio sigillato su una superficie piana e pulita, fuori dalla portata dei bambini e degli animali domestici.
- Rimettere in frigorifero la scatola con gli altri vassoi. Se non è disponibile un frigorifero, vedere paragrafo 5 "*Come conservare Palynziq*" in questo foglio illustrativo.

Fase 3: lasciare il vassoio o i vassoi di Palynziq a temperatura ambiente per 30 minuti prima dell'apertura:

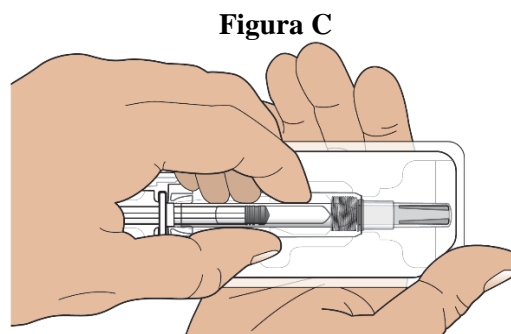
Lasciare il vassoio o i vassoi sigillati a temperatura ambiente per **almeno 30 minuti**. L'iniezione di Palynziq freddo può essere fastidiosa.

- **Non** riscaldare la siringa preriempita in nessun altro modo. **Non** metterla nel microonde o nell'acqua calda.

Fase 4: estrarre la siringa dal vassoio:

Tirare via la copertura del vassoio. Afferrare la parte centrale del corpo della siringa preriempita ed estrarla dal vassoio (vedere Figura C).

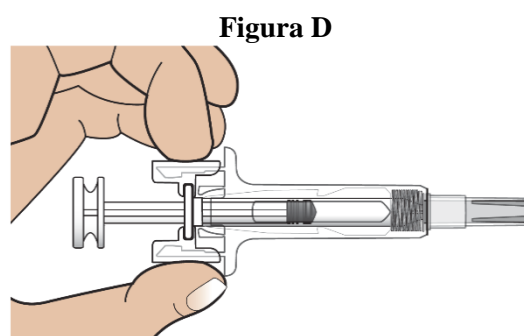
- **Non** usare la siringa preriempita se sembra danneggiata o usata. Usare una nuova siringa preriempita per l'iniezione.
- **Non** togliere il cappuccio dell'ago dalla siringa preriempita.
- **Non** agitare la siringa né farla rotolare tra le mani.



Fase 5: controllare il dosaggio della siringa e verificare la presenza di particelle:

Controllare l'etichetta della siringa per accertarsi di avere il dosaggio corretto per la dose prescritta. Esaminare il liquido attraverso la finestrella di ispezione (vedere Figura D). Il liquido deve essere limpido e da incolore a giallo chiaro. È normale vedere una bolla d'aria.

- **Non** picchiettare la siringa né cercare di far uscire la bolla d'aria.
- **Non** usare la siringa preriempita se il liquido è torbido, è di un colore diverso o contiene grumi o particelle. Usare una nuova siringa preriempita per l'iniezione.



INIEZIONE DI PALYNZIQ

Fase 6: scegliere la sede di iniezione.

Le sedi di iniezione raccomandate sono:

- Parte anteriore centrale delle cosce.
- Parte inferiore dell'addome, eccetto l'area di 5 centimetri intorno all'ombelico.

Se l'iniezione è somministrata da una persona che presta le cure, si possono utilizzare anche la parte superiore dei glutei e la parte posteriore superiore delle braccia (vedere Figura E).

Nota:

- **Non** iniettare in nei, cicatrici, voglie, lividi, eruzioni cutanee o aree in cui la cute sia indurita, dolorante, arrossata, danneggiata, bruciata, infiammata o tatuata.
- Se è necessaria più di 1 iniezione per la dose giornaliera, le sedi di iniezione devono essere ad almeno 5 centimetri di distanza l'una dall'altra (vedere Figure E ed F).
- Cambiare (alternare) ogni giorno le sedi di iniezione. Scegliere una sede di iniezione che sia ad almeno 5 centimetri di distanza dalla sede o dalle sedi di iniezione usate il giorno prima. La sede può essere nella stessa parte del corpo o in una parte diversa (vedere Figure E ed F).

Fase 7: lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone (vedere Figura G).

Fase 8: pulire la sede prescelta con un tampone imbevuto di alcool. Lasciare asciugare la pelle per almeno 10 secondi prima di eseguire l'iniezione (vedere Figura H).

- **Non** toccare la sede di iniezione pulita.
- **Non** togliere il cappuccio dell'ago fino a quando non si è pronti a iniettare Palynziq.
- Prima di eseguire l'iniezione, controllare che l'ago non sia danneggiato o piegato.

Figura E

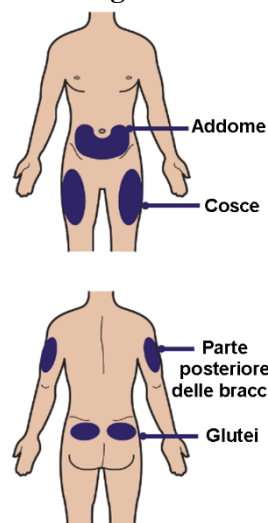


Figura F

Iniettare ad almeno 5 cm di distanza

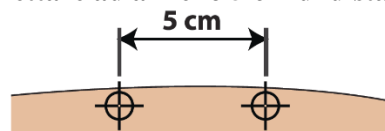
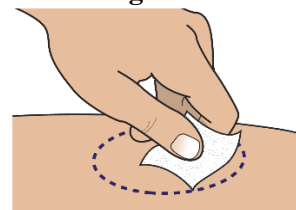


Figura G



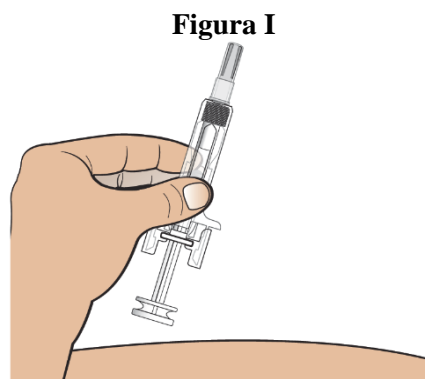
Figura H



Iniezione di Palynziq

Fase 9: tenere il corpo della siringa preriempita con una mano, con l'ago rivolto lontano da sé (vedere Figura I).

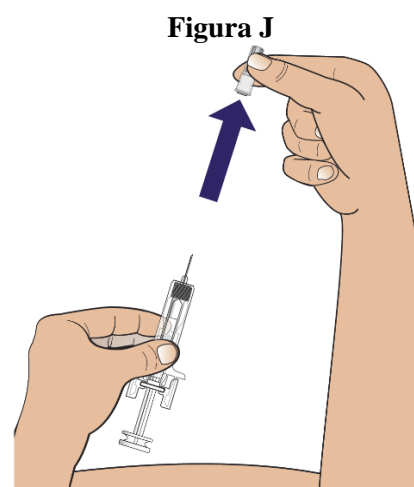
- **Non** usare la siringa preriempita se è caduta. Usare una nuova siringa preriempita per l'iniezione.



Fase 10: tirare il cappuccio dell'ago per toglierlo dall'ago (vedere Figura J).

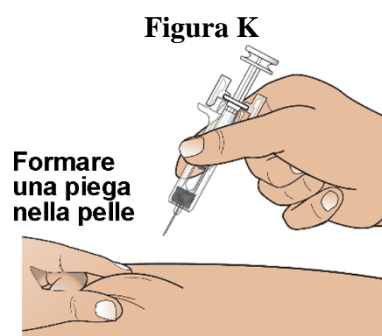
- **Non** ruotare il cappuccio dell'ago mentre lo si toglie.
- **Non** tenere la siringa preriempita per lo stantuffo o la testa dello stantuffo mentre si toglie il cappuccio dell'ago.

È possibile vedere una goccia di liquido sulla punta dell'ago. È normale. **Non** asciugarla. Gettare il cappuccio dell'ago in un contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti o appuntiti.



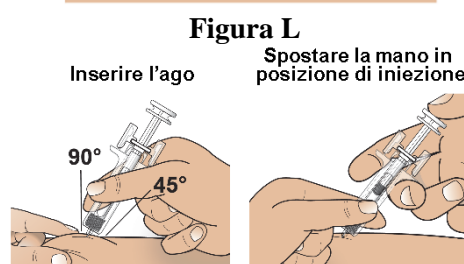
Fase 11: tenere il corpo della siringa preriempita in una mano, tra il pollice e l'indice. Usare l'altra mano per formare una piega nella pelle intorno alla sede di iniezione. Tenere saldamente la pelle (vedere Figura K).

- **Non** toccare la testa dello stantuffo mentre si inserisce l'ago nella pelle.

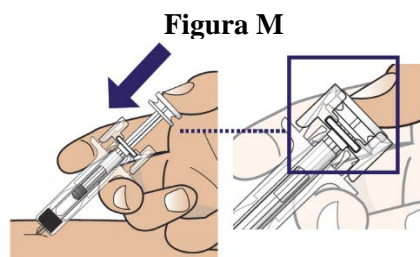


Fase 12: eseguire un movimento rapido per inserire completamente l'ago nella piega della pelle, a un angolo di 45 - 90 gradi (vedere Figura L).

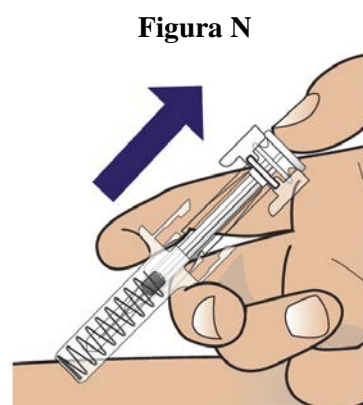
Rilasciare la piega della pelle. Usare la stessa mano per tenere saldamente la parte inferiore della siringa. Mettere il pollice dell'altra mano sulla testa dello stantuffo (vedere Figura L).



Fase 13: usando il pollice, spingere lo stantuffo lentamente e regolarmente fino in fondo per iniettare tutto il medicinale (vedere Figura M). Potrebbe essere necessaria maggiore pressione per iniettare tutto il medicinale ai dosaggi di 10 mg e 20 mg.



Fase 14: alzare lentamente il pollice per rilasciare lo stantuffo permettendo all'ago di essere automaticamente coperto dal corpo della siringa (vedere Figura N).



Trattamento della sede di iniezione

Fase 15: trattare la sede di iniezione (se necessario).

Se si vedono delle gocce di sangue nella sede di iniezione, premervi sopra un batuffolo di cotone o una garza sterili e tenere premuto per circa 10 secondi. Se necessario, si può coprire la sede di iniezione con un cerotto adesivo.

Se è necessaria più di una siringa:

Fase 16: se l'operatore sanitario indica che è necessaria più di una siringa per la dose prescritta, ripetere le fasi da 4 a 15 elencate sopra per ogni siringa da usare.

- **Nota: non** iniettare più iniezioni nello stesso punto. Le sedi di iniezione devono essere ad almeno 5 centimetri di distanza l'una dall'altra. Vedere Fase 6 per la scelta di una sede di iniezione.
- Se sono necessarie più siringhe per una singola dose, è necessario eseguire tutte le iniezioni alla stessa ora del giorno. Le dosi non devono essere suddivise nel corso della giornata.

Se per la dose prescritta è necessaria più di una siringa, ripetere immediatamente le fasi da 4 a 15 per ogni siringa da usare.

DOPO L'INIEZIONE

Smaltimento delle siringhe usate

Immediatamente dopo l'uso, mettere gli aghi e le siringhe usati in un contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti o appuntiti. Chiedere al medico, al farmacista o all'infermiere qual è il modo corretto di smaltire il contenitore. Usare procedure di smaltimento sicure per le siringhe.