

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PALYNZIQ® 2,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 PALYNZIQ® 10 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 PALYNZIQ® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 2,5-mg-Fertigspritze enthält 2,5 mg Pegvaliase (*pegvaliase*) in 0,5 ml Lösung.
 Jede 10-mg-Fertigspritze enthält 10 mg Pegvaliase (*pegvaliase*) in 0,5 ml Lösung.
 Jede 20-mg-Fertigspritze enthält 20 mg Pegvaliase (*pegvaliase*) in 1 ml Lösung.

Die Angabe der Stärke bezieht sich auf die Menge des Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (rAvPAL)-Anteils ohne Berücksichtigung der PEGylierung.

Der Wirkstoff ist ein kovalentes Konjugat des Proteins Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (rAvPAL)* mit NHS-Methoxypolyethylenglycol (NHS-PEG).

* Mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* hergestellte rAvPAL von *Anabaena variabilis*.

Die Stärke dieses Arzneimittels sollte nicht mit anderen PEGylierten oder nicht-PEGylierten Proteinen derselben therapeutischen Klasse verglichen werden. Weitere Einzelheiten, siehe Abschnitt 5.1.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Farblose bis blassgelbe, klare bis leicht opaleszierende Lösung mit pH 6,6–7,4.

Fertigspritze 2,5 mg

Osmolalität: 260–290 mOsm/kg

Fertigspritze 10 mg und 20 mg

Osmolalität: 285–315 mOsm/kg, viskose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

PALYNZIQ® ist für die Behandlung von Patienten ab dem Alter von 12 Jahren mit Phenylketonurie (PKU) indiziert, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 Mikromol/l).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel muss von Ärzten angeleitet werden, die Erfahrung in der Behandlung von PKU haben.

Dosierung

Vor Beginn der Behandlung muss der Phenylalaninwert im Blut bestimmt werden. Die Überwachung des Phenylalaninwerts im Blut wird in Abständen von einem Monat empfohlen.

Bis die Erhaltungsdosis festgelegt ist, sollte die Aufnahme von Phenylalanin mit der Nahrung gleichbleibend gehalten werden.

Induktion

Die empfohlene Anfangsdosis von PALYNZIQ® beträgt 2,5 mg einmal pro Woche für 4 Wochen.

Titration

Die Dosis sollte abhängig von der Verträglichkeit gemäß Tabelle 1 allmählich auf die tägliche Erhaltungsdosis gesteigert werden, wobei das Ziel ein Blut-Phenylalaninwert zwischen 120 und 600 Mikromol/l ist.

Erhaltung

Die Erhaltungsdosis wird individuell so bemessen, dass eine gute Kontrolle des Phenylalaninwerts im Blut des Patienten (d. h. zwischen 120 und 600 Mikromol/l) erreicht wird, wobei die Verträglichkeit dieses Arzneimittels für den jeweiligen Patienten und seine tägliche Protein- und Phenylalaninaufnahme mit der Ernährung zu berücksichtigen sind (siehe Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1

Dosisanpassungen

In den Titrations- und Erhaltungsphasen der Behandlung kann es vorkommen, dass der Phenylalanin-Blutwert des Patienten unter 30 Mikromol/l abfällt. Bei Hypophenylalaninämie muss die Protein- und Phenylalaninaufnahme aus der Nahrung auf geeignete Mengen erhöht werden, anschließend sollte, wenn nötig, die PALYNZIQ®-Dosis reduziert werden. Bei Patienten, bei denen trotz ausreichender Proteinaufnahme mit der Nahrung eine Hypophenylalaninämie auftritt, gilt eine Dosisreduktion als wirksamste Gegenmaßnahme (siehe Abschnitt 5.2, „Expositions-Wirkungs-Beziehung“). Die Patienten sollten im Abstand von 2 Wochen überwacht werden, bis die Phenylalaninwerte wieder im klinisch akzeptablen Bereich liegen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Hypophenylalaninämie auftritt, bevor eine tägliche Dosierungsweise erreicht

ist, kann die Dosis auf die vorherige Titrationsstufe reduziert werden. Wenn eine Hypophenylalaninämie auftritt, nachdem bereits eine tägliche Dosierungsweise angewendet wird, kann die Dosis in mindestens 10-mg-Schritten reduziert werden, um Phenylalaninwerte im Blut im klinisch akzeptablen Bereich zu erzielen und zu halten.

Wenn bei Dosen von 10 mg/Tag eine Hypophenylalaninämie auftritt oder die Dosis nicht vertragen wird, kann sie auf 5 mg/Tag reduziert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen ab dem Zeitpunkt der Geburt bis 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Zurzeit vorliegende Daten über Patienten im Alter zwischen 12 und 18 Jahren werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben. Die Dosierung ist für diese Patienten dieselbe wie für Erwachsene.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung. Jede Fertigspritze ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

Aufgrund der Möglichkeit einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion ist während der Induktionsphase und Titrationsphase (Zeitraum vor dem Erreichen von Phenylalaninwerten im Blut von unter 600 Mikromol/l bei Anwendung einer stabilen Dosis, siehe Abschnitt 4.8) eine Prämedikation vor Anwendung der jeweiligen Dosis erforderlich. Die Patienten müssen angewiesen werden eine Prämedikation in Form eines H1-Rezeptor-Antagonisten, eines H2-Rezeptor-Antagonisten und eines Antipyretikums einzunehmen. In der Erhaltungsphase kann je nach der Verträglichkeit von PALYNZIQ® für den Patienten eine Prämedikation für die weiteren Injektionen nochmals erwogen werden.

Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema

	Subkutan verabreichte Dosis ¹	Zeit bis zur nächsten Dosiserhöhung
Induktion	2,5 mg einmal pro Woche	4 Wochen ²
Titration	2,5 mg zweimal pro Woche	1 Woche ²
	10 mg einmal pro Woche	1 Woche ²
	10 mg zweimal pro Woche	1 Woche ²
	10 mg viermal pro Woche	1 Woche ²
	10 mg täglich	1 Woche ²
Erhaltung ³	20 mg täglich	12 bis 24 Wochen ²
	40 mg täglich (2 aufeinanderfolgende Injektionen von je einer Fertigspritze mit 20 mg) ⁴	16 Wochen ²
	60 mg täglich (3 aufeinanderfolgende Injektionen von je einer Fertigspritze mit 20 mg) ⁴	Höchste empfohlene Dosis

¹ Wenn die Phenylalaninwerte im Blut unter 30 Mikromol/l liegen, muss die Proteinaufnahme aus der Nahrung auf geeignete Mengen erhöht werden, anschließend sollte, wenn nötig, die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

² Je nach Verträglichkeit für den Patienten kann eine längere Zeit bis zur nächsten Dosiserhöhung erforderlich sein.

³ Die Erhaltungsdosis wird individuell auf die Erreichung von Phenylalanin-Blutwerten zwischen 120 und 600 Mikromol/l abgestimmt.

⁴ Wenn mehrere Injektionen für eine einzelne Dosis gebraucht werden, müssen die Injektionen zur selben Tageszeit erfolgen und die Injektionsstellen mindestens 5 cm voneinander entfernt sein. Die Dosen dürfen nicht über den Tag verteilt werden (siehe „Art der Anwendung“).

PALYNZIQ® 2,5 mg/ 10 mg/ 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

BIOMARIN

Die erste(n) Verabreichung(en) muss/müssen unter ärztlicher Beobachtung erfolgen, wobei der Patient nach dieser/jeder Injektion mindestens 60 Minuten lang sorgfältig überwacht werden muss (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Vor der ersten Dosis PALYNZIQ® muss der Patient über die Anzeichen und Symptome einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion aufgeklärt werden und angewiesen werden, sich beim Auftreten einer solchen Reaktion sofort in medizinische Behandlung zu begeben. Außerdem muss er in der richtigen Verabreichung von Adrenalin unterwiesen werden.

Patienten müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit PALYNZIQ® ständig ein Adrenalingerät bei sich zu tragen.

Mindestens in den ersten 6 Monaten der Behandlung muss bei Selbstinjektion durch den Patienten (d. h. wenn die Verabreichung nicht unter ärztlicher Beobachtung erfolgt) während und mindestens 60 Minuten nach jeder Verabreichung ein Beobachter anwesend sein. Ein Beobachter ist eine Person, die:

- während und nach der Verabreichung von PALYNZIQ® beim Patienten bleibt,
- Anzeichen und Symptome einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion erkennen kann,
- in der Lage ist, gegebenenfalls den medizinischen Notfalldienst zu verständigen und eine Adrenalininjektion zu verabreichen.

Nach den ersten 6 Monaten der Behandlung mit PALYNZIQ® kann die Notwendigkeit eines Beobachters nochmals erwogen werden.

Bevor der Patient sich das Arzneimittel unabhängig selbst injizieren kann, muss Folgendes durch eine medizinische Fachkraft erfolgt sein:

- Einweisung des Patienten in die aseptische Technik und Einschätzung von dessen Kompetenz, sich dieses Arzneimittel korrekt selbst zu verabreichen,
- Einweisung des Beobachters in die Erkennung der Anzeichen und Symptome einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion und Veranlassung sofortiger medizinischer Behandlung beim Auftreten einer solchen Reaktion sowie in die richtige Verabreichung von Adrenalin.

Erneute Verabreichung nach einer leichten bis mittelschweren akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion: Nach dem Abklingen der ersten leichten bis mittelschweren akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion muss der verschreibende Arzt die Risiken und den Nutzen einer erneuten Verabreichung des Arzneimittels gegeneinander abwägen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Bei einer erneuten Verabreichung muss die erste Dosis unter der Aufsicht einer medizinischen Fachkraft mit der Fähigkeit zum Umgang mit akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen erfolgen.

Folgende Körperstellen werden für die Injektionen empfohlen: Die Vorderseite der Oberschenkel im mittleren Bereich und der Unterbauch mit Ausnahme eines Bereichs von 5 cm um den Nabel. Wenn die Injektion von einer Pflegeperson verabreicht wird,

eignen sich auch der obere Bereich des Gesäßes und die Rückseite der Oberarme.

PALYNZIQ® sollte nicht in Leberflecken, Narben, Hautmale, Blaue Flecken, Bereiche mit Ausschlag oder Bereiche, in denen die Haut hart, empfindlich, rot, geschädigt, verbrannt, entzündet oder tätowiert ist, injiziert werden. Die Injektionsstelle sollte auf Rötung, Schwellung oder Druckschmerz überprüft werden.

Patienten oder Pflegepersonen sind anzuhalten, die Einstichstellen für die subkutanen Injektionen abzuwechseln. Wenn für eine Dosis mehr als eine Injektion gebraucht wird, müssen die einzelnen Injektionsstellen mindestens 5 cm voneinander entfernt sein.

PALYNZIQ® ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie verfärbt oder trüb ist oder sichtbare Partikel enthält.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere systemische Überempfindlichkeitsreaktion oder wiederholtes Auftreten einer leichten bis mittelschweren, akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion gegen Pegvaliase, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder ein anderes PEGyliertes Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen beinhalten eine Gruppe von Begriffen, die akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen, andere systemische Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem und Serumkrankheit, die sich akut oder chronisch äußern können, sowie lokale Überempfindlichkeitsreaktionen wie Reaktionen an der Injektionsstelle oder andere Hautreaktionen umfasst. In einer klinischen Prüfung der Phase II (165-205) und in den klinischen Prüfungen 165-301 und 165-302 zu PALYNZIQ® mit einem Induktions-/Titrations-/Erhaltungsdosierungsschema (nachfolgend als „klinische Prüfungen“ bezeichnet) wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie von Patienten berichtet, die mit PALYNZIQ® behandelt wurden, die jederzeit während der Behandlung auftreten können. Dieses Arzneimittel kann außerdem eine Überempfindlichkeit gegen andere PEGylierte injizierbare Arzneimittel verstärken (siehe „Wirkung von PALYNZIQ® auf andere PEGylierte injizierbare Arzneimittel“). Das Risiko des Auftretens einer Überempfindlichkeitsreaktion ist in der Induktions-/Titrationsphase 2,6-mal höher als in der Erhaltungsphase.

Die Versorgung bei Überempfindlichkeitsreaktionen sollte sich am Schweregrad der Reaktion orientieren. In den klinischen Prü-

fungen gehörten dazu Dosisanpassungen, vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder vollständiger Behandlungsabbruch, sowie zusätzliche Gabe von Antihistaminika, Antipyretika, Kortikosteroiden, Adrenalin und/oder Sauerstoff (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (Typ III)

Der zugrundeliegende Mechanismus der in diesen klinischen Prüfungen beobachteten akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen war eine nicht durch IgE vermittelte Überempfindlichkeit vom Typ III (immunkomplexvermittelt) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Manifestationen von akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen beinhalteten eine Kombination der folgenden akuten Anzeichen und Symptome: Synkope, Hypotonie, Hypoxie, Dyspnoe, Giemen, Brustkorbschmerzen/Brustenge, Tachykardie, Angioödem (Schwellung von Gesicht, Lippen, Augen und Zunge), Hitzegefühl, Ausschlag, Urtikaria, Pruritus und gastrointestinale Symptome (Erbrechen, Übelkeit und Diarrhoe). Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen wurden aufgrund von Zyanose oder Sauerstoffsättigung (SpO₂) von höchstens 92 %, Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg bei Erwachsenen) oder Synkope als schwer eingestuft. Bei 16 Patienten traten 25 Episoden einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion auf. Insgesamt 5 Episoden, die bei 4 von 16 Patienten (1 %, 4/285) auftraten, wurden als schwerwiegend eingestuft. Das Risiko des Auftretens einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion ist in der Induktions-/Titrationsphase 6-mal höher als in der Erhaltungsphase.

Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen erfordern die Gabe von Adrenalin und eine sofortige medizinische Behandlung. Den Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, muss ein Adrenalingerät verschrieben werden. Patienten müssen angewiesen werden, während der Behandlung mit PALYNZIQ® ständig ein Adrenalingerät bei sich zu tragen. Patient und Beobachter sind in die Erkennung der Anzeichen und Symptome akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen, in die richtige notfallmäßige Anwendung des Adrenalingeräts und die Erfordernis, eine sofortige medizinische Behandlung zu veranlassen, einzuweisen. Die mit Adrenalin verbundenen Risiken sind bei der Verschreibung von PALYNZIQ® erneut zu berücksichtigen. Die vollständigen Informationen sind der Fachinformation des Adrenalingeräts zu entnehmen. Beim wiederholten Auftreten einer leichten bis mittelschweren, akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion muss der Patient sich sofort in medizinische Behandlung begeben und PALYNZIQ® muss dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der Möglichkeit von akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen ist während der Induktionsphase und Titrationsphase (siehe Abschnitt 4.2) eine Prämedikation vor der jeweiligen Dosis erforderlich. Die Patienten sollten angewiesen werden, eine Prämedikation in Form eines H1-Rezeptor-Antagonisten, eines H2-Rezeptor-Anta-

gonisten und eines Antipyretikums einzunehmen. In der Erhaltungsphase kann je nach der Verträglichkeit von PALYNZIQ® für den Patienten eine Prämedikation für die weiteren Injektionen erwogen werden. Mindestens in den ersten 6 Monaten der Behandlung muss bei Selbstinjektion durch den Patienten (d. h. wenn die Verabreichung nicht unter ärztlicher Beobachtung erfolgt) während und mindestens 60 Minuten nach jeder Verabreichung ein Beobachter anwesend sein (siehe Abschnitt 4.2).

Andere systemische Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei anderen schweren systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, schweres Angioödem, schwere Serumkrankheit) muss der Patient sich sofort in medizinische Behandlung begeben und PALYNZIQ® muss dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Erneute Verabreichung nach einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion

Nach dem Abklingen der ersten leichten bis mittelschweren, akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion muss der verschreibende Arzt die Risiken und den Nutzen einer erneuten Verabreichung des Arzneimittels gegeneinander abwägen. Bei einer erneuten Verabreichung muss die erste Dosis mit einer Prämedikation und unter der Aufsicht einer medizinischen Fachkraft mit der Fähigkeit zum Umgang mit akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen erfolgen. Der verschreibende Arzt sollte die Prämedikation fortsetzen oder deren Wiederaufnahme in Erwägung ziehen.

Dosistitration und Zeit bis zum Erreichen eines Ansprechens

Die Zeit bis zum Ansprechen (Erreichen von Phenylalaninwerten ≤ 600 Mikromol/l Blut) ist von Patient zu Patient verschieden. Es wurden Zeiten zwischen 0,5 und 54 Monaten beobachtet. Die Mehrheit der Patienten (67 %) erreichte ein Ansprechen innerhalb von 18 Monaten Gesamtbehandlungszeit. Weitere 8 % der Patienten sprachen nach über 18 Monaten Behandlung auf PALYNZIQ® an. Wenn ein Patient nach 18 Monaten Behandlung keine klinisch relevante Reduktion der Phenylalaninwerte im Blut erreicht, sollte eine Fortsetzung der Behandlung nochmals überdacht werden. Der Arzt kann sich zusammen mit dem Patienten für eine Fortsetzung der Behandlung entscheiden, wenn dieser einen anderen Nutzen davon hat (z. B. die Möglichkeit, die Protein- und Phenylalanaufnahme aus nichtmedizinischen Lebensmitteln zu erhöhen, oder eine Verbesserung der neurokognitiven Symptome).

Wirkung von PALYNZIQ® auf andere PEGylierte injizierbare Arzneimittel

PEGylierte Proteine haben das Potenzial, eine Immunreaktion hervorzurufen. Da Antikörper an den PEG-Anteil der Pegvaliase binden, besteht auch die Möglichkeit einer Bindung an andere PEGylierte Therapeutika und eine erhöhte Überempfindlichkeit gegen andere PEGylierte injizierbare Arzneimittel. In einer Studie mit einer Einzeldosis bei erwachsenen Patienten mit PKU traten bei zwei Patientinnen, die gleichzeitig Injektionen einer PEG enthaltenden Medroxyprogesteronacetat-Suspension erhielten, Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Eine der beiden Patientinnen zeigte eine Überempfindlichkeitsreaktion an Tag 15 nach einer einzelnen PALYNZIQ®-Dosis innerhalb von 15 Minuten nach der Injektion von Medroxyprogesteronacetat und erneut eine akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion an Tag 89 innerhalb von 30 Minuten nach der nächsten Injektion der Medroxyprogesteronacetat-Suspension. Die zweite Patientin zeigte eine Überempfindlichkeitsreaktion an Tag 40 nach einer einzelnen Dosis Pegvaliase innerhalb von 10 Minuten nach der Injektion der Medroxyprogesteronacetat-Suspension. Bei klinischen Prüfungen entwickelte die Mehrzahl der Patienten nach der Behandlung mit PALYNZIQ® IgM- und IgG-Antikörper gegen PEG (siehe Abschnitt 4.8). Die Wirkung von Anti-PEG-Antikörpern auf die klinischen Wirkungen anderer PEG-haltiger Arzneimittel ist unbekannt.

ronacetat-Suspension erhielten, Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Eine der beiden Patientinnen zeigte eine Überempfindlichkeitsreaktion an Tag 15 nach einer einzelnen PALYNZIQ®-Dosis innerhalb von 15 Minuten nach der Injektion von Medroxyprogesteronacetat und erneut eine akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion an Tag 89 innerhalb von 30 Minuten nach der nächsten Injektion der Medroxyprogesteronacetat-Suspension. Die zweite Patientin zeigte eine Überempfindlichkeitsreaktion an Tag 40 nach einer einzelnen Dosis Pegvaliase innerhalb von 10 Minuten nach der Injektion der Medroxyprogesteronacetat-Suspension. Bei klinischen Prüfungen entwickelte die Mehrzahl der Patienten nach der Behandlung mit PALYNZIQ® IgM- und IgG-Antikörper gegen PEG (siehe Abschnitt 4.8). Die Wirkung von Anti-PEG-Antikörpern auf die klinischen Wirkungen anderer PEG-haltiger Arzneimittel ist unbekannt.

Hypophenylalaninämie

In klinischen Prüfungen trat bei 46 % der Patienten eine Hypophenylalaninämie (Phenylalanin Blutwert des Patienten unter 30 Mikromol/l bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen) auf. Das Risiko des Auftretens einer Hypophenylalaninämie ist in der Erhaltungsphase 2,1-mal höher als in der Induktions-/Titrationsphase (siehe Abschnitt 4.8).

Die Überwachung des Phenylalaninwerts im Blut wird in Abständen von einem Monat empfohlen. Im Falle einer Hypophenylalaninämie muss die Protein- und Phenylalanaufnahme aus der Nahrung auf geeignete Mengen erhöht werden und anschließend sollte, wenn nötig, die PALYNZIQ®-Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, bei denen trotz ausreichender Proteinaufnahme mit der Nahrung eine Hypophenylalaninämie auftritt, gilt eine Dosisreduktion als wirksamste Gegenmaßnahme. Patienten, bei denen eine Hypophenylalaninämie auftritt, sollten im Abstand von 2 Wochen überwacht werden, bis der Phenylalaninwert im Blut wieder im klinisch akzeptablen Bereich liegt. Die langfristigen klinischen Folgen chronischer Hypophenylalaninämie sind unbekannt.

Aus Tierstudien lässt sich schließen, dass Hypophenylalaninämie bei schwangeren Frauen mit PKU, die mit PALYNZIQ® behandelt werden, Schädigungen des Fetus verursachen kann (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3). Die Phenylalaninwerte im Blut sind vor und während einer Schwangerschaft häufiger zu überprüfen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von PALYNZIQ® bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien zeigte sich eine maternale Reproduktionstoxizität, die mit erniedrigten Phenylalaninkonzentrationen im Blut, die unter den Normalwerten lagen, einherging (siehe Abschnitt 5.3).

Unkontrollierte Phenylalaninspiegel im Blut (Hyperphenylalaninämie) vor und während der Schwangerschaft sind mit einem erhöhten Risiko für Fehlgeburten, schweren Geburtsfehlern (einschließlich Mikrozephalus und schweren Herzenfehlbildungen), intrauteriner fetaler Wachstumsverzögerung und späterer geistiger Behinderung mit niedrigem IQ verbunden. Bei Hypophenylalaninämie während der Schwangerschaft besteht das Risiko einer intrauterinen fetalen Wachstumsverzögerung. Weitere Risiken für das Ungeborene aufgrund von Hypophenylalaninämie sind nicht erwiesen.

Die Phenylalaninspiegel im mütterlichen Blut müssen daher sowohl vor als auch während der Schwangerschaft streng eingestellt werden. PALYNZIQ® wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Mutter erfordert eine Behandlung mit Pegvaliase und alternative Strategien zur Einstellung der Phenylalaninwerte sind ausgeschöpft. Schwangere Frauen müssen auf die potenziellen Risiken unkontrollierter Blut-Phenylalaninspiegel für den Fötus hingewiesen werden.

Stillzeit

Es liegen nur begrenzte Daten über das Vorhandensein von Pegvaliase in der Muttermilch vor. Verfügbare toxikologische Daten an Tieren zeigen eine Ausscheidung von Pegvaliase in die Milch. Bei den gesäugten Jungtieren wurde keine systemische Exposition gegenüber Pegvaliase nachgewiesen. Ein Risiko für Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund des Fehlens von Humandaten sollte PALYNZIQ® nur dann an stillende Frauen verabreicht werden, wenn nach Ansicht des Arztes der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Säugling überwiegt.

Fertilität

Es liegen keine Daten vom Menschen vor. Bei weiblichen Ratten wurden nach der Verabreichung von PALYNZIQ® verminderte Implantationsraten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

PALYNZIQ® hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen wie Schwindelgefühl oder Synkope können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Daten umfassen gepoolte Daten aus einer klinischen Prüfung der Phase II (165-205), klinischen Prüfungen der Phase III (165-301 und 165-302) und einer klinischen Prüfung (165-306) bei Kindern und Jugendlichen. Bei der Mehrheit der Patienten traten Reaktionen an der Injektionsstelle (93 %), Arthralgie (85 %) und Überempfindlichkeitsreaktionen (71 %) auf. Zu den klinisch bedeutsamsten Überempfindlichkeitsreaktionen gehören akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion (5 %), Angioödem (7 %) und Serumkrankheit (2 %) (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

In diesen klinischen Prüfungen waren die Häufigkeiten von Nebenwirkungen während der Induktionsphase und Titrationsphase (Zeitraum vor dem Erreichen der Erhaltensphase, in der die Phenylalaninwerte im Blut bei Anwendung einer stabilen Dosis unter 600 Mikromol/l bleiben) am höchsten, was mit dem Zeitraum übereinstimmte, während dessen die Titer von IgM- und Anti-PEG-Antikörpern am höchsten waren. Die Häufigkeiten verringerten sich später mit zunehmender Reife der Immunreaktion (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind gepoolte Daten zu Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren aufgeführt, die mit PALYNZIQ® behandelt wurden, sowie aus der Erfahrung nach der Markteinführung.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen

In Studie 165-306 wurde eine akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion bei zwei von 51 (4 %) Patienten berichtet, bei denen jeweils eine Episode während der Induktions- bzw. der Titrationsphase auftrat. Eine der beiden Episoden, die als schwer eingestuft wurde, trat innerhalb von zwei Stunden nach der ersten Dosis auf.

Arthralgie und andere gelenkbedingte klinische Zeichen und Symptome

In klinischen Prüfungen kam es bei 85 % der Patienten zu Episoden, die einer Arthralgie entsprachen (einschließlich Rückenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Schmerz in einer Extremität und Nackenschmerzen). Arthralgien wurden bereits bei der ersten Dosis beobachtet und können jederzeit während der Behandlung auftreten. Das Risiko des Auftretens einer Arthralgie ist in der Induktions-/Titrations-

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit PALYNZIQ® behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung(en)	Induktion/ Titration ¹	Erhaltung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie	Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion ²	Sehr häufig	Sehr häufig
	Akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion ³	Häufig	Häufig
	Angioödem ³	Häufig	Häufig
	Serumkrankheit ³	Häufig	Gelegentlich
	Anaphylaxie ⁴	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten ²	Sehr häufig	Sehr häufig
	Dyspnoe ²	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz ^{2,5}	Sehr häufig	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig
	Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig
	Durchfall	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie	Häufig	Sehr häufig
	Urtikaria	Sehr häufig	Sehr häufig
	Ausschlag	Sehr häufig	Sehr häufig
	Pruritus	Sehr häufig	Sehr häufig
	Erythem	Sehr häufig	Häufig
	Exfoliation der Haut	Gelegentlich	Häufig
	Makulo-papulöser Ausschlag	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie ³	Sehr häufig	Sehr häufig
	Myalgie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Gelenkschwellung	Häufig	Häufig
	Muskuloskelettale Steifigkeit	Häufig	Häufig
	Gelenksteife	Häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle ³	Sehr häufig	Sehr häufig
	Ermüdung	Sehr häufig	Sehr häufig
Untersuchungen	Hypophenylalaninämie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Komplementfaktor C3 erniedrigt ⁶	Sehr häufig	Sehr häufig
	Komplementfaktor C4 erniedrigt ⁶	Sehr häufig	Sehr häufig
	Hs-CRP-Werte erhöht ⁷	Sehr häufig	Sehr häufig

¹ Induktions- und Titrationsphase sind der Zeitraum bis zur Erreichung von Phenylalaninwerten unter 600 Mikromol/l im Blut bei Anwendung einer stabilen Dosis. Sobald Blut-Phenylalaninwerte unter 600 Mikromol/l bei Anwendung einer stabilen Dosis erreicht waren, galt dies als Beginn der Erhaltensphase.

² Überempfindlichkeitsreaktionen beinhalten eine Gruppe von Begriffen einschließlich akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen und können sich in einer Reihe von Symptomen wie Angioödem, Schwindelgefühl, Dyspnoe, Ausschlag, Serumkrankheit und Urtikaria äußern.

³ Siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

⁴ Die Häufigkeit von Anaphylaxie im Zeitraum nach der Markteinführung kann nicht bestimmt werden.

⁵ Abdominalschmerzen setzen sich aus den folgenden Begriffen zusammen: Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch und abdominale Beschwerden.

⁶ Komplementfaktor C3/C4 erniedrigt ist definiert als Veränderung von normalen oder hohen Komplementwerten bei Baseline hin zu niedrigen Komplementwerten nach der Baseline.

⁷ Definiert als High sensitivity CRP (hsCRP)-Werte oberhalb der oberen Normgrenze (mehr als 2,87 mg/l) über einen Zeitraum von 6 Monaten.

phase 3,1-mal höher als in der Erhaltensphase.

Schwere Arthralgie (schwere Schmerzen, die alltägliche Selbstversorgungsaktivitäten einschränken) wurde von 5 % der Patienten angegeben. Auf Arthralgie-Episoden wurde

reagiert mit Begleitmedikation (z. B. nicht-steroidalen Antiphlogistika, Glukokortikoiden und/oder Antipyretika), Dosisreduktion, Unterbrechung der Behandlung oder Behandlungsabbruch; 97 % der Arthralgie-Episoden waren bis zum Zeitpunkt des Studienendes abgeklungen.

Persistente Arthralgie (mit einer Dauer von mindestens 6 Monaten) trat bei 7 % der Patienten auf. Bei 97 % der Episoden wurde die Dosis nicht geändert; alle Episoden von persistenter Arthralgie klangen ohne Folgerscheinungen ab.

In Studie 165-306 wurden Arthralgie-Ereignisse bei 37 von 51 (73 %) Patienten berichtet, wobei 16 von 51 (31 %) über Arthralgie-Ereignisse berichteten, die eine Behandlung mit systemischen Steroiden erforderten. Schwere Arthralgie (bis zu zwei Tage andauernd) wurde bei zwei Patienten berichtet, und zwei Patienten (4 %) berichteten über persistierende Arthralgie (Dauer $\geq$ 6 Monate). Alle Patienten erholten sich.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 93 % der Patienten berichtet. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle (bei mindestens 10 % der Patienten) waren Reaktion an der Injektionsstelle, Erythem, blaue Flecken, Pruritus, Schmerz, Schwellung, Ausschlag, Induration und Urtikaria. Das Risiko des Auftretens von Reaktionen an der Injektionsstelle ist in der Induktions-/Titrationsphase 5,2-mal höher als in der Erhaltungsphase.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bereits bei der ersten Dosis beobachtet und können jederzeit während der Behandlung auftreten. Die mittlere Dauer von Reaktionen an der Injektionsstelle betrug 9 Tage und 99 % der Reaktionen an der Injektionsstelle klangen ab.

Insgesamt wurden fünf Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet, die dem Bild von granulomatösen Hautläsionen entsprachen: Granulomatöse Dermatitis (trat 15 Monate nach der Behandlung mit PALYNZIQ® auf und dauerte 16 Tage), Xanthogranulom (trat 12 Monate nach der Behandlung mit PALYNZIQ® auf und dauerte 21 Monate), Pannikulitis an der Injektionsstelle (trat 7 Wochen nach der Behandlung mit PALYNZIQ® auf und dauerte 3 Monate) und zwei Fälle von Necrobiosis lipoidica diabetorum (ein Ereignis trat 9 Monate nach der Behandlung mit PALYNZIQ® auf, dauerte 9 Monate, wurde mit Steroidinjektionen behandelt und erfuhr eine Komplikation durch eine *Pseudomonas*-Infektion). Das zweite Ereignis trat 16 Monate nach der Behandlung mit PALYNZIQ® auf und hielt noch an. Die vier anderen Reaktionen an der Injektionsstelle klangen wieder ab. Ein weiterer Patient berichtete über eine Weichteilinfektion, die mit mesenterialer Pannikulitis einherging; diese führte zum Absetzen der Behandlung.

Hautreaktionen (nicht beschränkt auf die Injektionsstelle) mit einer Dauer von $\geq$ 14 Tagen

In klinischen Prüfungen traten bei 43 % der mit PALYNZIQ® behandelten Patienten Hautreaktionen (nicht beschränkt auf die Injektionsstelle) mit einer Dauer von mindestens 14 Tagen auf. Das Risiko des Auftretens von Hautreaktionen mit einer Dauer von mindestens 14 Tagen ist in der Induktions-/Titrationsphase 1,5-mal höher als in der Erhaltungsphase.

Die am häufigsten berichteten Hautreaktionen (mindestens 5 % der Patienten) waren

Pruritus und Ausschlag. Darüber hinaus wurden Erythem, Urtikaria, Exfoliation der Haut, generalisierter Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag und juckender Ausschlag berichtet. Die mittlere Dauer dieser Reaktionen betrug 64 Tage (SA: 77); 86 % dieser Reaktionen waren bis zum Zeitpunkt des Studienendes abgeklungen.

Hypophenylalaninämie

In Teil 1 der Studie 165-306 wurde Hypophenylalaninämie bei 9 von 36 (25 %) Patienten berichtet, die mit Pegvaliase behandelt wurden und 9 Episoden von Hypophenylalaninämie angaben. Hypophenylalaninämie trat in der Titrationsphase und in der Erhaltungsphase zwischen 73 und 673 Tage nach Beginn der PALYNZIQ-Behandlung auf.

Immunogenität

In den klinischen Prüfungen 165-205, 165-301 und 165-302 entwickelten alle mit PALYNZIQ® behandelten Patienten eine anhaltende Reaktion in Form von Anti-Pegvaliase-Gesamtantikörpern (TAbs), die bei nahezu allen Patienten spätestens in Woche 4 nachweisbar waren. Die mittleren TAb-Titer blieben während der Langzeitbehandlung (mehr als 3 Jahre nach Beginn der Behandlung) erhöht. IgM gegen Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL) wurde bei nahezu allen Patienten spätestens 2 Monate nach Beginn der Behandlung nachgewiesen, wobei Inzidenz und mittlere Titer im Zeitverlauf allmählich zurückgingen. Anti-PAL-IgG war nach spätestens 4 Monaten bei nahezu allen Patienten nachweisbar; die mittleren Titer blieben während der Langzeitbehandlung relativ stabil. Durch Pegvaliase induzierte Bildung von Anti-PEG-IgM und -IgG wurde bei nahezu allen Patienten nachgewiesen, wobei die mittleren Titer ihren Höchstwert 1 bis 3 Monate nach Beginn der Behandlung erreichten und bei den meisten Patienten 6 bis 9 Monate nach Beginn der Behandlung wieder auf Baseline-Werte zurückkehrten. Neutralisierende Antikörper (NABs), die in der Lage sind, die Aktivität des Enzyms PAL zu hemmen, wurden spätestens 1 Jahr nach Beginn der Behandlung bei einer Mehrzahl der Patienten nachgewiesen; die mittleren Titer blieben im Verlauf der Langzeitbehandlung relativ stabil.

Bei allen 16 Patienten, bei denen akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten, war der Test auf Pegvaliase-spezifisches IgE zum Zeitpunkt oder in zeitlicher Nähe der 25 akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen negativ.

Diese Reaktionen entsprachen einer immunkomplexvermittelten Überempfindlichkeit vom Typ III und kamen in den Frühphasen der Behandlung (Induktionsphase und Titrationsphase) am häufigsten vor. Die frühe Immunreaktion war dabei von PEG-IgM, PEG-IgG und PAL-IgM dominiert und die C3/C4-Werte waren auf ihrem niedrigsten Stand. Die Überempfindlichkeitsreaktionen nahmen im Zeitverlauf während der Erhaltungsphase mit sinkender Inzidenz dieser Antikörper ab und die C3/C4-Werte kehrten auf den Baseline-Stand zurück. Das Vorhandensein von Antikörpertitern war nicht prädiktiv für Überempfindlichkeitsreaktionen.

In diesen klinischen Prüfungen wurde ein direkter Zusammenhang zwischen Pegvaliase-Plasmaexposition und Reduktion von Phenylalanin im Blut beobachtet. Die Pegvaliase-Plasmaexposition wurde primär durch die Immunreaktion auf Pegvaliase bestimmt. Patienten mit niedrigeren Antikörpertitern aller untersuchten Antikörper einschließlich NAB wiesen aufgrund einer geringeren immunvermittelten Pegvaliase-Clearance höhere Pegvaliasekonzentrationen auf. Bei diesen Patienten bestand daher eine höhere Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Hypophenylalaninämie. Patienten mit höheren Antikörpertitern benötigten höhere Dosen, um der Clearance entgegenzuwirken und eine Senkung der Phenylalaninwerte im Blut zu erreichen. Aufgrund der erheblichen Variabilität der Antikörpertiter von Patient zu Patient konnte jedoch kein bestimmter Antikörpertiter ermittelt werden, anhand dessen die für eine deutliche Phenylalaninreduktion im Blut erforderliche Pegvaliasedosis oder die Entwicklung einer Hypophenylalaninämie vorhergesagt werden könnte. Zu Beginn der Behandlung (weniger als 6 Monate nach der ersten Verabreichung von PALYNZIQ®), also im Stadium mit hoher immunvermittelter Clearance und niedrigen Dosen, erzielten Patienten mit höheren Antikörpertitern eine schwächere Reduktion der Blut-Phenylalaninwerte. Nach der Reifung der frühen Immunreaktion (mehr als 6 Monate nach der ersten Verabreichung von PALYNZIQ®) und nach Dosisanpassung zum Zweck der Einstellung der Phenylalanin-Blutwerte in der Langzeitbehandlung sanken die mittleren Phenylalaninwerte im Blut der Patienten unter Fortsetzung der Behandlung weiter ab (siehe Abschnitt 5.1). Die Antikörpertiter waren in der Langzeitbehandlung stabil und Dosissteigerungen gingen nicht mit Anstiegen der Antikörpertiter einher. Die mittleren Dosen stabilisierten sich also ebenfalls im Verlauf der Langzeitbehandlung, und es ergab sich eine anhaltende therapeutische Wirkung.

Patienten in der Studie 165-306 bei jugendlichen entwickelten vergleichbare Anti-Wirkstoff-Antikörper-Reaktionen. Alle Patienten bildeten TAb, Anti-PAL-IgG und -IgM, Anti-PEG-IgG und -IgM sowie NAB. Die TAb-Titer erreichten nach 3 Wochen ihren Spitzenwert und blieben während der gesamten Behandlung erhalten. Die Anti-PAL-IgM und -IgG-Titer erreichten nach 3 und 6 Monaten ihren Spitzenwert und blieben während der gesamten Behandlung erhalten. Die Anti-PEG-IgM und -IgG-Antikörper erreichten nach 1 bis 2 Monaten ihren Spitzenwert und kehrten nach 6 Monaten wieder auf nahezu Baseline-Werte zurück. Die NAB-Titer erreichten nach 3 Monaten ihren Spitzenwert und blieben während der gesamten Behandlung erhalten. In Studie 165-306 war bei den 2 jugendlichen Patienten, bei denen akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten, der Test auf Pegvaliase-spezifisches IgE zum Zeitpunkt oder in zeitlicher Nähe der akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen negativ.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine Daten aus klinischen Prüfungen über Kinder und Jugendliche im Alter unter 12 Jahren verfügbar.

PALYNZIQ® 2,5 mg/ 10 mg/ 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

BIOMARIN

Insgesamt 64 pädiatrische Patienten, 11 aus Studie 165-301 und 1 aus Studie 165-205, alle im Alter von 16 bis 18 Jahren, und 52 aus Studie 165-306 im Alter von 12 bis < 18 Jahren erhielten in klinischen Prüfungen eine Behandlung mit PALYNZIQ®. Die Nebenwirkungen waren in Art und Häufigkeit ähnlich wie bei erwachsenen Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das unten aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: <http://www.pei.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In klinischen Prüfungen wurden Dosen von bis zu 150 mg/Tag untersucht und es wurden keine spezifischen Anzeichen oder Symptome infolge dieser höheren Dosen identifiziert. Es wurden keine Unterschiede im Sicherheitsprofil beobachtet. Zum Umgang mit Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4 und 4.8.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme, ATC-Code: A16AB19

Pegvaliase ist mit linearem NHS-PEG von 20 kDa bei einem Substitutionsgrad von 28 bis 44 Mol Polymer/Mol Protein konjugierte rAvPAL. Die durchschnittliche molekulare Masse beträgt ungefähr 1.000 kDa, wovon der Proteinanteil ungefähr 248 kDa ausmacht.

Wirkmechanismus

Pegvaliase ist ein PEGyliertes, rekombinantes Phenylalanin-Ammoniak-Lyase-Enzym, das Phenylalanin in Ammoniak und *trans*-Zimtsäure umwandelt, welche hauptsächlich über den Leberstoffwechsel eliminiert werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von PALYNZIQ® bei der Behandlung der PKU wurde in Studie 165-301, einer unverblindeten Studie zur Einleitung der Behandlung mit PALYNZIQ®,

und Studie 165-302, einer Nachfolgestudie zur Beurteilung der Wirksamkeit, an Patienten mit Phenylketonurie nachgewiesen.

Studie 165-301: Einleitung der Behandlung (Induktion und Titration)

Studie 165-301 war eine unverblindete, 1:1 randomisierte, multizentrische Studie mit PKU-Patienten zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von selbst verabreichtem PALYNZIQ® in einem Dosisschema mit Induktion/Titration/Erhaltung. Die 261 aufgenommenen Patienten im Alter von 16 bis 55 Jahren (Mittelwert: 29 Jahre) hatten bei Baseline einen mittleren Blut-Phenylalaninwert von 1.233 Mikromol/l. Zu Beginn der Behandlung war bei 253 (97 %) Patienten der Blut-Phenylalaninwert unzureichend eingestellt (Blut-Phenylalaninwerte über 600 Mikromol/l) und bei 8 Patienten lag der Blut-Phenylalaninwert bei oder unter 600 Mikromol/l. Patienten, die zuvor mit Sapropterin behandelt worden waren, mussten diese Behandlung mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis PALYNZIQ® absetzen. Bei Baseline nahmen 149 (57 %) Patienten einen Teil ihrer Gesamteinweißzufuhr aus medizinischer Spezialnahrung auf und 41 von 261 (16 %) Patienten hielten eine Phenylalanin-verminderte Ernährung ein (definiert als Aufnahme von mehr als 75 % der Gesamteinweißzufuhr aus medizinischer Spezialnahrung). Die PALYNZIQ®-Behandlung wurde mit einer Induktionsdosierung (4 Wochen lang einmal wöchentlich 2,5 mg) begonnen und durch Erhöhung von Dosis und Häufigkeit schrittweise auf die randomisierte Zieldosis von einmal täglich 20 mg bzw. einmal täglich 40 mg aufgetitriert. Die Dauer der Titrationsphase war individuell verschieden und basierte auf der Verträglichkeit für den Patienten (bis zu 30 Wochen). Bei dieser Studie war die Erhaltungsphase als mindestens 3 Wochen dauernde Verabreichung von einmal täglich randomisiert 20 mg bzw. 40 mg definiert.

Von den 261 aufgenommenen Patienten erreichten 195 (75 %) Patienten ihre randomisierte Erhaltungsdosis (103 Patienten im Arm mit einmal täglich 20 mg und 92 Patienten im Arm mit einmal täglich 40 mg). Die Patienten im Arm mit einmal täglich 20 mg erreichten ihre Erhaltungsdosis in der medianen Zeit von 10 Wochen (Wertebereich: 9 bis 29 Wochen) und die Patienten im Arm mit einmal täglich 40 mg erreichten ihre Erhaltungsdosis in der medianen Zeit von 11 Wochen (Wertebereich: 10 bis 33 Wochen). Von den 261 in Studie 165-301 aufgenommenen Patienten nahmen 152 Patienten auch am Eignungsfeststellungszeitraum von Studie 165-302 teil, und 51 Patienten wurden direkt aus Studie 165-301 in den Langzeit-Verlängerungszeitraum von Studie 165-302 übernommen.

Studie 165-302: Wirksamkeitsbeurteilung

Studie 165-302 war eine Nachfolgestudie (von Studie 165-301) und umfasste folgende Zeiträume: einen unverblindeten Eignungsfeststellungszeitraum, einen Zeitraum für die doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Absetzprüfung (randomised discontinuation trial, RDT) und eine unverblindete Langzeit-Verlängerung.

Eignungsfeststellungszeitraum

Insgesamt 164 bereits vorher mit PALYNZIQ® behandelte Patienten (152 Patienten aus Studie 165-301 und 12 Patienten aus anderen PALYNZIQ®-Prüfungen) wurden für bis zu 13 Wochen weiterbehandelt.

Von den 164 Patienten, die in die Eignungsfeststellung von Studie 165-302 aufgenommen wurden, erfüllten 86 Patienten das Eignungskriterium (sie erreichten bei ihrer randomisierten Dosis innerhalb von 13 Wochen eine Absenkung des mittleren Blut-Phenylalaninwerts um mindestens 20 % gegenüber dem vor der Behandlung ermittelten Baseline-Wert) und konnten an der RDT teilnehmen. Weitere 12 Patienten brachen die Behandlung ab und 57 Patienten gelangten nicht in die RDT, sondern in die Langzeit-Verlängerung der Studie 165-302, in der eine Dosiserhöhung erlaubt war.

Zeitraum der randomisierten Absetzprüfung (RDT)

In der doppelblinden, placebokontrollierten RDT wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten 8 Wochen lang entweder weiterhin ihre randomisierte Dosis (20 mg/Tag oder 40 mg/Tag) oder ein entsprechendes Placebo.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Blut-Phenylalaninwerte zwischen der RDT-Baseline und Woche 8 der RDT. Bei den mit PALYNZIQ® behandelten Patienten blieb die Reduktion des Blut-Phenylalaninwerts erhalten, während bei den Placebo-Patienten die Blut-Phenylalaninwerte nach 8 Wochen wieder auf die vor der Behandlung gemessenen Baseline-Werte zurückkehrten ($p < 0,0001$, siehe Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 7

Auch Symptome von Unaufmerksamkeit und Stimmung wurden in diesem Zeitraum beurteilt. Während dieses 8-Wochen-Zeitraums wurden zwischen Patienten, die zu Placebo randomisiert worden waren und denen, die zu PALYNZIQ® randomisiert worden waren, keine Unterschiede bei Unaufmerksamkeit und Stimmung beobachtet.

Langzeit-Verlängerungszeitraum

In der unverblindeten Langzeit-Verlängerung erhielten die Patienten weiterhin PALYNZIQ® und die Dosis wurde vom Arzt angepasst (5, 10, 20, 40 und 60 mg/Tag), um dem Patienten eine weitere Reduktion der Blut-Phenylalaninwerte und eine Beibehaltung der zuvor erreichten Phenylalaninwerte zu ermöglichen.

Gesamtsituation der Behandlung in Studie 165-301 und Studie 165-302

Zum Zeitpunkt der Beendigung der Studien hatten 188 der 261 Patienten die Behandlung mindestens 1 Jahr lang erhalten, 4 Patienten die Behandlung abgeschlossen und 69 die Behandlung im ersten Jahr abgebrochen. Von diesen 188 Patienten hatten 165 Patienten die Behandlung mindestens 2 Jahre lang erhalten, 22 Patienten hatten die Behandlung im zweiten Jahr abgebrochen und 9 Patienten hatten die Behandlung nach 2 Jahren abgebrochen. Von den 100 Patienten, die die Behandlung abbrachen, geschah dies bei 40 Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses,

Tabelle 3: KQ-Mittel der Veränderung der Blut-Phenylalaninkonzentrationen (Mikromol/l) zwischen Baseline und Woche 8 der RDT bei PKU-Patienten (Studie 165-302)

Randomisierter Studienarm	Konzentration von Phenylalanin im Blut (Mikromol/l) Mittelwert (SA)			KQ-Mittel der Veränderung zwischen Baseline und Woche 8 der RDT in Studie 165-302 (95 % KI)	Behandlungs-differenz der KQ-Mittel der Veränderung (95 % KI) P-Wert ²
	Baseline vor der Behandlung ¹	RDT-Baseline in Studie 165-302	Woche 8 der RDT in Studie 165-302		
PALYNZIQ® 20 mg 1× tgl. 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 1× tgl. 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 1× tgl. 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 1× tgl. 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 Blut-Phenylalaninwert vor Beginn der Behandlung mit PALYNZIQ®.

² Basierend auf der MMRM-Methode (mixed model for repeated measures) mit dem Behandlungsarm, dem Besuch und der Interaktion „Behandlungsarm über Besuch“ (das Zeitprofil der Veränderungen im Blut-Phenylalaninwert wird separat für die einzelnen Behandlungsarme beurteilt) als Faktoren für die Bereinigung um die Baseline-Blut-Phenylalaninkonzentration.

³ Neun Patienten aus den PALYNZIQ®-Behandlungsarmen (20 mg/Tag oder 40 mg/Tag) wurden von der Analyse in Woche 8 ausgeschlossen: 4 Patienten schlossen die RDT aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht ab (1 Patient brach die Behandlung ab und 3 Patienten wechselten in die Langzeit-Verlängerung über) und für die anderen 5 Patienten konnte die Beurteilung der Phenylalaninwerte nicht innerhalb des Zeitfensters für Woche 8 (Tag 43 bis Tag 56) abgeschlossen werden.

⁴ Fünf Patienten aus den Placebo-Armen (20 mg/Tag oder 40 mg/Tag) wurden von der Analyse in Woche 8 ausgeschlossen: 1 Patient schloss die RDT aufgrund eines unerwünschten Ereignisses nicht ab und wechselte in die Langzeit-Verlängerung über, und für die anderen 4 Patienten konnte die Beurteilung der Phenylalaninwerte nicht innerhalb des Zeitfensters für Woche 8 (Tag 43 bis Tag 56) abgeschlossen werden.

bei 29 Patienten aufgrund eigener Entscheidung, bei 10 Patienten aufgrund der Entscheidung des Arztes und bei 21 Patienten hatte der Abbruch andere Ursachen (z. B. Lost-to-Follow-up, Schwangerschaft, Abweichung vom Prüflplan).

Die Wirksamkeitsergebnisse im Zeitverlauf sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 aufgeführt.

Phenylalaninwerte im Zeitverlauf

Die mittleren Phenylalaninwerte im Blut wurden von 1233 Mikromol/l bei Baseline auf 565 Mikromol/l in Monat 12 (n = 164) bzw. 333 Mikromol/l in Monat 24 (n = 89) reduziert und diese Reduktionen der mittleren Blut-Phenylalaninwerte blieben bis Monat 36 (371 Mikromol/l; n = 84) erhalten (siehe Tabelle 4 und Abbildung 1). Der Medianwert der Veränderungen gegenüber Baseline betrug -634 Mikromol/l in Monat 12, -968 Mikromol/l in Monat 24 und -895 Mikromol/l in Monat 36.

ADHD-Unaufmerksamkeit und PKU-POMS-Verwirrtheit im Zeitverlauf

Symptome von Unaufmerksamkeit wurden mithilfe der Subskala für Unaufmerksamkeit der vom Prüfer eingestuften Beurteilungsskala „Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale“ (ADHD-RS IV) beurteilt. Die Punktwerte der Unaufmerksamkeits-Subskala der ADHD-RS IV reichen von 0 bis 27, wobei höhere Werte für einen höheren Behinderungsgrad stehen und ein Wert unter 9 bedeutet, dass der Patient asymptomatisch ist (d. h. dass sein Wert im Normalbereich liegt). Die Ergebnisse aus der ADHD-Unaufmerksamkeits-Subskala im Zeitverlauf sind in Tabelle 4 aufgeführt. Der Mittelwert der Reduktion (deutet auf eine Verbesserung hin) der ADHD-RS-Unaufmerksamkeitswerte gegenüber Baseline lag in Monat 18 (n = 168; Reduktion um 5,3), Monat 24 (n = 159; Reduktion um 5,9) und Monat 36 (n = 142; Reduktion um 6,6) über der minimalen kli-

nisch relevanten Differenz (minimal clinically important difference, MCID) für Erwachsene mit ADHD (definiert als Reduktion um mindestens 5,2). Bei Patienten mit ADHD-Unaufmerksamkeitswerten > 9 bei Baseline (was das Vorhandensein von Unaufmerksamkeits-symptomen bei Baseline nahelegt) lag die mittlere Reduktion (deutet auf eine Verbesserung hin) des ADHD-Unaufmerksamkeits-werts gegenüber Baseline in Monat 12 (n = 80, Reduktion um 7,8), Monat 18 (n = 78, Reduktion um 8,9), Monat 24 (n = 76, Reduktion um 9,6) und Monat 36 (n = 66, Reduktion um 10,7) über der für Erwachsene mit ADHD geschätzten MCID.

Stimmungssymptome (in den Kategorien Verwirrtheit, Ermüdung, Depression (Niedergeschlagenheit), Anspannung/Angst, Tatkräft und Ärger) wurden mit dem Instrument Profile of Mood States (POMS, Profil von Stimmungszuständen) erfasst, das speziell für die Anwendung bei PKU modifiziert wurde (PKU-POMS). Die PKU-POMS-Subskala für Verwirrtheit mit Punktwerten von 0 bis 12 (wobei höhere Werte für einen

höheren Behinderungsgrad stehen) wurde als besonders sensibel gegenüber Veränderungen im Blut-Phenylalaninwert eingestuft. Die Ergebnisse der PKU-POMS-Subskala für Verwirrtheit im Zeitverlauf sind in Tabelle 4 dargestellt. Die mittlere Veränderung (deutet auf eine Verbesserung hin) des Werts auf dieser PKU-POMS-Subskala gegenüber Baseline lag in Monat 12 (n = 130, Reduktion um 1,6), Monat 18 (n = 123, Reduktion um 2), Monat 24 (n = 116, Reduktion um 2,2) und Monat 36 (n = 103, Reduktion um 2,2) über der MCID (die als Reduktion um mindestens 1 definiert ist).

Veränderungen der Proteinaufnahme aus nichtmedizinischen Lebensmitteln im Zeitverlauf

Der Medianwert der Proteinaufnahme aus nichtmedizinischen Lebensmitteln stieg in Monat 12 (Zunahme um 4 g gegenüber Baseline), Monat 24 (Zunahme um 14 g gegenüber Baseline) und Monat 36 (Zunahme um 20 g gegenüber Baseline) an.

Siehe Abbildung 1 und Tabelle 4 auf Seite 8

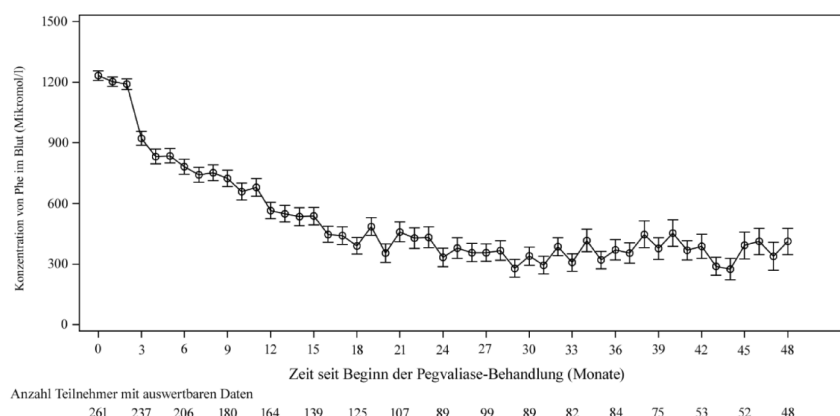
Abbildung 1: Mittelwert (SF) der Phenylalaninwerte im Zeitverlauf

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse in Monat 12, Monat 18, Monat 24 und Monat 36 bei mit PALYNZIQ® behandelten Patienten

	Baseline	Monat 12	Monat 18	Monat 24	Monat 36
Blut-Phenylalaninwert¹					
n	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Mittlerer Blut-Phenylalaninwert (SA) (Mikromol/l)	1233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Veränderung gegenüber Baseline (Mikromol/l)					
Mittelwert (SA)	–	–662 (588)	–883 (565)	–882 (563)	–911 (563)
Median		–634	–920	–968	–895
ADHD-Subskala³ Unaufmerksamkeit (vom Prüfer eingestuft)					
n	253	178	175	166	147
Mittlerer Punktwert für Unaufmerksamkeit (SA)	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Veränderung des Punktwerts für Unaufmerksamkeit gegenüber Baseline (n) ⁴	–	n = 172	n = 168	n = 159	n = 142
Mittelwert (SA)		–4,7 (5,6)	–5,3 (5,9)	–5,9 (6,1)	–6,6 (6,1)
Median		–4	–5	–5	–5
ADHD-Subskala³ Unaufmerksamkeit (vom Prüfer eingestuft) bei Baseline-Wert > 9					
n	116	80	78	76	66
Mittlerer Punktwert für Unaufmerksamkeit (SA)	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Veränderung des Punktwerts für Unaufmerksamkeit gegenüber Baseline (n) ⁴	–	n = 80	n = 78	n = 76	n = 66
Mittelwert (SA)		–7,8 (5,5)	–8,9 (5,8)	–9,6 (5,9)	–10,7 (6,0)
Median		–7	–9	–10	–12
PKU-POMS-Subskala³ für Verwirrtheit (vom Patienten eingestuft)					
n	170	181	178	168	152
Mittlerer Punktwert für Verwirrtheit (SA)	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Veränderung des Punktwerts für Verwirrtheit gegenüber Baseline (n) ⁴	–	n = 130	n = 123	n = 116	n = 103
Mittelwert (SA)		–1,6 (2,5)	–2 (2,8)	–2,2 (2,7)	–2,2 (3,0)
Median		–1	–2	–2	–2
Proteinaufnahme aus nichtmedizinischen Lebensmitteln (g)					
n	250	160	111	83	80
Mittelwert (SA)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Veränderung der Proteinaufnahme gegenüber Baseline (n) ⁴	–	n = 154	n = 106	n = 80	n = 78
Mittelwert (SA)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Median		4	9	14	20

¹ Phenylalaninwerte nach der Baseline wurden dem am nächsten gelegenen monatlichen Besuch zugeordnet (d. h. in einem 1-Monats-Zeitfenster).

² Angabe der Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs den Behandlungszeitpunkt (Monat 12/18/24/36) erreicht hatten und für die zu diesem Zeitpunkt eine Bestimmung des Phenylalaninwerts geplant war.

³ Werte für ADHD-Unaufmerksamkeit/PKU-POMS-Verwirrtheit nach der Baseline wurden dem am nächsten gelegenen 3-monatlichen Besuch zugeordnet (d. h. in einem 3-Monats-Zeitfenster).

⁴ Die Veränderung gegenüber der Baseline wurde anhand von Teilnehmern beurteilt, für die von beiden Zeitpunkten Messwerte verfügbar waren. Nicht für alle Teilnehmer wurde zu Beginn der Studie (Baseline) ein ADHD-Unaufmerksamkeitswert und POMS-Verwirrtheitswert ermittelt.

Von 253 Patienten, deren Blut-Phenylalaninwerte bei Baseline in Studie 165-301 unzureichend eingestellt waren (Blut-Phenylalaninwerte über 600 Mikromol/l), erreichten

- 54 %, 69 % und 72 % nach 12, 24 bzw. 36 Monaten einen Blut-Phenylalaninwert von ≤ 600 Mikromol/l und
- 44 %, 62 % und 67 % nach 12, 24 bzw. 36 Monaten einen Blut-Phenylalaninwert von ≤ 360 Mikromol/l.

Wirkung der Senkung des Blut-Phenylalaninwerts auf die ADHD-Unaufmerksamkeit und die PKU-POMS-Verwirrtheit

Eine Analyse der Werte aus den Subskalen ADHD-Unaufmerksamkeit und PKU-POMS-Verwirrtheit anhand der Veränderung des Blut-Phenylalaninwerts gegenüber Baseline, gestaffelt nach Quartilen, hat ergeben, dass bei den Patienten mit der größten Reduktion der Phenylalaninwerte die größten Verbesserungen der Werte bei ADHD-Unaufmerk-

samkeit und PKU-POMS-Verwirrtheit gegeben waren.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine Daten aus klinischen Prüfungen über Kinder und Jugendliche im Alter unter 12 Jahren verfügbar.

Jugendliche in Studie 165-301

Von den 261 Patienten in Studie 165-301 waren 11 Patienten bei Studienaufnahme im Alter zwischen 16 und 18 Jahren. Bei allen 11 Patienten waren die Blut-Phenylalaninwerte zum Baseline-Zeitpunkt unzureichend eingestellt (Blut-Phenylalaninwerte über 600 Mikromol/l). Diese Patienten erhielten dasselbe Behandlungsschema (Induktion/Titration/Erhaltung) wie die ab 18-jährigen Patienten in dieser Studie. Die mittlere (SA) Veränderung gegenüber Baseline betrug 20 (323) Mikromol/l in Monat 12 (n = 9), –460 (685) Mikromol/l in Monat 24 (n = 5) und –783 (406) Mikromol/l in Monat 36 (n = 5). Von den 11 zu Beginn in Studie 165-301 aufgenommenen Patienten erreichten 3 Patienten nach 12 Monaten Blut-Phenylalaninwerte ≤ 600 Mikromol/l, 7 Patienten erreichten diesen Grenzwert nach 24 Monaten und 8 Patienten erreichten ihn nach 36 Monaten.

Pädiatrische Studie 165-306

Die Studie 165-306 ist eine unverblindete, randomisierte, 2-armige Studie bei Jugendlichen im Alter von 12 bis (einschließlich) 17 Jahren. 36 Patienten erhielten in Teil 1 PALYNZIQ® in Dosen von 20 mg, 40 mg oder 60 mg pro Tag als Erhaltungsdosis und 19 Patienten wurden in den Kontrollarm mit ausschließlich Ernährungsmaßnahmen aufgenommen. Der mittlere (Bereich) Blut-Phenylalaninwert bei Baseline betrug 1 025 (635; 1 555) Mikromol/l im PALYNZIQ®-Arm bzw. 1 029 (687; 1 414) Mikromol/l im Ernährungsarm. Von 55 Patienten nahmen 54 (98 %) bei Baseline medizinische Spezialnahrung auf und 19 von 36 (53 %) Patienten im PALYNZIQ®-Arm und 13 von 19 (68 %) im Arm mit ausschließlich Ernährungsmaßnahmen erhielten bei Baseline eine Phe-verminderte Ernährung (definiert als Aufnahme von mehr als 75 % der Gesamtproteinzufuhr aus medizinischer Spezialnahrung).

Der Behandlungsunterschied als Veränderung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate (Least-Squares Mean; LSM) der Phenylalaninkonzentration im Blut aus der Studie 165-306 ist in Tabelle 5 dargestellt.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 9

Im Pegvaliase-Arm erreichten 16 von 31 (52 %) in Woche 72 einen Phe-Wert im Blut von < 600 Mikromol/l, verglichen mit 1 von 17 Patienten (6 %) in der Gruppe mit ausschließlich Ernährungsmaßnahmen.

Abbildung 2 zeigt die Phenylalanin-Konzentration im Blut im Zeitverlauf bei Patienten, die mit PALYNZIQ® behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten mit ausschließlich Ernährungsmaßnahmen.

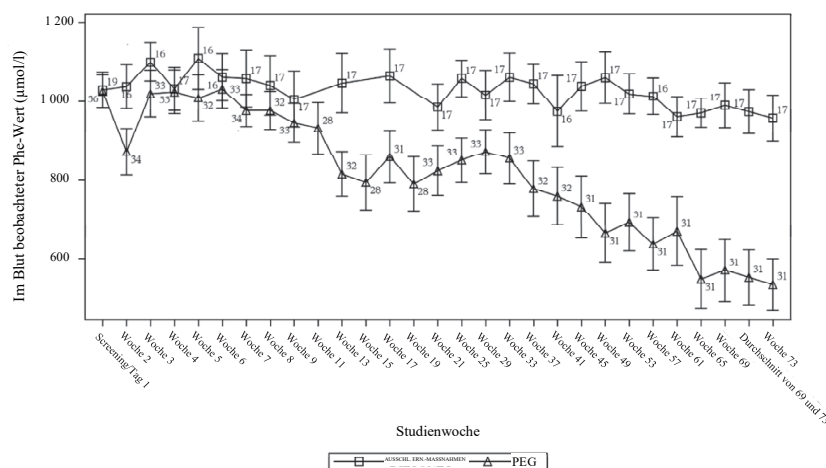
Siehe Abbildung 2 auf Seite 9

In Teil 1 wiesen insgesamt 9 von 36 (25 %) Teilnehmern im Pegvaliase-Arm mindestens 2 aufeinanderfolgende Phe-Konzentrationen im Blut von < 30 Mikromol/l auf. Änderungen beim aus der Nahrung aufgenommenen Pro-

Tabelle 5: ANCOVA der Veränderung des Phe-Werts im Blut gegenüber Baseline: Pädiatrische Population in der Intent-to-Treat-Population der Studie 165-306

Behandlung	N	Baseline-Mittelwert (SA)	Mittelwert nach 72 Wochen in der Studie ^a (SA)	Veränderung gegenüber Baseline nach 72 Wochen in der Studie ^a		Differenz als LSM (95 %-KI) (Pegvaliase ggü. ausschl. Ernährungsmaßnahmen)	p-Wert
				Mittelwert (SA)	LSM (95 %-KI)		
Pegvaliase	36	1 025,3 (254,05)	575,4 (388,45)	-449,9 (292,33)	-449,62 (-546,13; -353,11)	-409,23 (-578,52; -239,94)	< 0,0001
Ausschl. Ernährungsmaßnahmen	19	1 028,6 (199,39)	994,1 (263,09)	-34,4 (272,07)	-40,39 (-180,19; 99,41)		

KI, Konfidenzintervall; SA, Standardabweichung.

^a Berechnet als Durchschnitt von Woche 69 und Woche 73**Abbildung 2: Mittelwert (SE) der im Blut beobachteten Phe-Werte im Zeitverlauf während Teil 1**

tein zur Behandlung der Hypophenylalanämie waren zulässig. Bei den 9 Patienten betrug die mittlere Reduktion der Proteinaufnahme aus medizinischer Spezialnahrung 55 % und die mittlere Erhöhung der Proteinaufnahme aus nichtmedizinischen Lebensmitteln 318 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pegvaliase ist eine PEGylierte, rekombinante Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (rAvPAL) mit Herkunft aus dem Cyanobakterium *Anabaena variabilis*, die in *Escherichia coli* exprimiert wird. Zweck der PEGylierung der rAvPAL ist eine verminderte Erkennung des bakteriellen rAvPAL-Proteins durch das Immunsystem und die Erhöhung der Halbwertszeit.

Die Pharmakokinetik von Pegvaliase ist aufgrund der Heterogenität der Immunantwort von erwachsenen PKU-Patienten sowohl von Patient zu Patient als auch beim selben Patienten stark variabel. Die Immunantwort beeinflusst die Clearance und die Zeit bis zum Erreichen des Kumulationsgleichgewichts. Die Immunantwort stabilisiert sich im Verlauf von 6 bis 9 Monaten Gesamtbehandlungszeit.

Resorption

Nach einer einzelnen subkutanen Dosis (0,01, 0,03 oder 0,1 mg/kg) wird Pegvaliase langsam absorbiert; dabei beträgt die me-

diane t_{max} 3,5 bis 4 Tage (Wertebereich: 2,5 bis 7 Tage). Die Bioverfügbarkeit wird durch die Körperstelle der Injektion (siehe Abschnitt 4.2) nicht beeinflusst. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen ist unbekannt.

Verteilung

Der Mittelwert (SD) des scheinbaren Verteilungsvolumens (V_z/F) im Kumulationsgleichgewicht nach Dosen von 20 mg und 40 mg betrug 26,4 l (64,8 l) bzw. 22,2 l (19,7 l).

Biotransformation

Es wird davon ausgegangen, dass die Metabolisierung von Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL) nach Aufnahme in die Zellen über katabole Pfade erfolgt und die Substanz in kleine Peptide und Aminosäuren zerlegt wird. Das PEG-Molekül ist metabolisch stabil und wird voraussichtlich vom PAL-Protein abgespalten und primär durch Nierenfiltration ausgeschieden.

Elimination

Pegvaliase wird nach wiederholter Gabe primär durch immunvermittelte Mechanismen eliminiert. Klinische Studien haben ergeben, dass Anti-PAL-, Anti-PEG- und Anti-Pegvaliase-Mechanismen hauptsächlich über IgG und IgM vermittelt werden. Es wurden außerdem relativ geringe Titer von IgE beobachtet. In der Erhaltungsphase der Behand-

lung wird ein Erreichen des Kumulationsgleichgewichts 4 bis 24 Wochen nach Beginn der Erhaltungsdosis erwartet. Der Mittelwert (SA) der Halbwertszeit bei 20 mg und 40 mg betrug 47,3 Stunden (41,6 Stunden) bzw. 60,2 Stunden (44,6 Stunden). Die Einzelwerte der Halbwertszeit liegen im Bereich von 14 bis 132 Stunden. Das PEG-Molekül wird voraussichtlich primär durch Nierenfiltration ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

In der Dosisesskalationsphase von 20 mg/Tag auf 40 mg/Tag und von 40 mg/Tag auf 60 mg/Tag wurde ein größerer, dosisproportionaler Anstieg der Exposition beobachtet.

Besondere Personengruppen

In der Analyse der Pegvaliase-Konzentrationsdaten in klinischen Studien hatten Körpergewicht, Geschlecht und Alter keinen nennenswerten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pegvaliase. Es wurden keine klinischen Studien zur Bewertung der Auswirkungen einer Beeinträchtigung der Nieren oder der Leber auf die Pharmakokinetik von Pegvaliase durchgeführt.

Die Pharmakokinetik von Pegvaliase wurde bei 30 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 16 Jahren in Studie 165-306 beschrieben. Insgesamt sind die pharmakokinetischen Eigenschaften bei Jugendlichen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar.

Expositions-Wirkungs-Beziehung

Eine PK/PD-Analyse ermittelte unter Verwendung von Phase-III-Daten ein möglicherweise von der Phenylalanin-Aufnahme aus der Nahrung beeinflusstes inverses Pegvaliase-Exposition-Phenylalanin-Response-Verhältnis. Bei niedrigeren Plasma-Pegvaliase-Talkonzentrationen (d. h. < 10000 ng/ml) haben Patienten mit einer höheren Aufnahme von Phenylalanin aus der Nahrung tendenziell höhere Blut-Phenylalaninwerte als Patienten mit derselben Talkonzentration und einer geringeren Phenylalanin-Aufnahme aus der Nahrung, was auf eine Sättigung des Enzyms rAvPAL hindeutet. Bei hohen Pegvaliase-Talkonzentrationen (d. h. $\geq$ 10000 ng/ml) liegt die Mehrzahl der Blut-Phenylalaninwerte (97 %) auch dann im Bereich $\leq$ 30 Mikromol/l, wenn die Aufnahme von Phenylalanin aus der Nahrung hoch ist. Bei Patienten mit Hypophenylalanämie sollte daher eine Pegvaliase-Dosisreduktion trotz der Aufnahme geeigneter Proteinmengen erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität von Pegvaliase bei Einmalgabe und bei wiederholter Gabe sowie in Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität wurden bei gesunden Tieren (Affen, Ratten und Kaninchen) dosisabhängige Verminderungen der Gewichtszunahme beobachtet, die den auf unter Normalwerte verminderten Phenylalaninwerten im Plasma zugeschrieben werden. Die geringeren Plasma-Phenylalaninwerte und die verminderte Gewichtszunahme waren nach Absetzen der Behandlung reversibel.

In 4- und 39-Wochen-Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe waren bei Javaneraffen die Inzidenz und der Schweregrad arterieller Entzündungen dosisabhängig und wurden bei klinisch relevanten Expositionen in einem breiten Bereich von Organen und Geweben beobachtet. Die in diesen Studien beobachtete arterielle Entzündung betraf kleine Arterien und Arteriolen in einem breiten Spektrum von Organen und Geweben und subkutanen Injektionsstellen. Die Arteriitis wurde auf die immunvermittelte Reaktion auf die chronische Verabreichung fremder Proteine an die Tiere zurückgeführt. Die in diesen Studien beobachtete Gefäßentzündung war nach Absetzen der Behandlung reversibel.

In 4- und 26-Wochen-Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurde bei Ratten, nicht aber bei Javaneraffen bei klinisch relevanten Expositionen in mehreren Organen und Geweben eine auf die Pegvaliase-Behandlung zurückführbare, dosisabhängige Vakuolisierung beobachtet. Im Gehirn wurde keine Vakuolisierung beobachtet. In allen Geweben mit Ausnahme der Niere bildeten sich die Vakuolen bis zum Ende der Erholungsphase ganz oder teilweise zurück, was auf eine partielle Reversibilität hindeutet. Klinische Chemie/Urinalysen und histopathologische Analysen ergaben, dass die in diesen Studien beobachtete Vakuolisierung nicht mit organbezogenen Toxizitäten verbunden war. Die klinische Bedeutung dieser Befunde und funktionelle Folgen sind unbekannt.

Die nachteiligen Auswirkungen von Pegvaliase auf Reproduktion und Entwicklung von Ratten und Kaninchen waren dosisabhängig und umfassten eine verringerte Implantationsrate, kleinere Wurfgrößen, geringere Fetalgewichte und vermehrte Veränderungen an den Feten. Zusätzlich wurde bei Kaninchen eine Zunahme von Aborten, fetalen Missbildungen und embryonal/fetaler Sterblichkeit beobachtet. Diese Ergebnisse traten bei Vorhandensein maternaler Toxizität (verringertes Körpergewicht, verringertes Ovarialgewicht und verminderte Nahrungsaufnahme) auf und waren mit deutlich verminderten maternalen Blut-Phenylalaninwerten verbunden, die unter den Normalwerten von nicht an PKU erkrankten Tieren lagen. Der Beitrag der maternalen Phenylalanin-Depletion zur Inzidenz der Auswirkungen auf die embryonal-fetale Entwicklung wurde nicht untersucht.

In der peri-/postnatalen Studie an Ratten führte Pegvaliase bei täglicher Verabreichung von subkutan 20 mg/kg zu verringertem Gewicht der Jungtiere, kleineren Würfen und geringerer Überlebensdauer während der Laktation sowie zur Verzögerung der ge-

schlechtlichen Reifung. Die Wirkungen auf die Jungtiere waren mit maternaler Toxizität verbunden.

Tierexperimentelle Langzeitstudien zum karzinogenen Potenzial oder Studien zur Beurteilung des mutagenen Potenzials von Pegvaliase wurden nicht durchgeführt. Aufgrund seines Wirkmechanismus wird eine Tumorigenität von Pegvaliase nicht erwartet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Trometamolhydrochlorid
Natriumchlorid
trans-Zimtsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

PALYNZIQ® kann in seiner originalversiegelten Verpackung einmalig bis zu 30 Tage lang außerhalb des Kühlschranks (unter 25 °C) gelagert werden, wenn es vor Wärmequellen geschützt wird. Nach Lagerung außerhalb des Kühlschranks darf das Arzneimittel nicht mehr in den Kühlschrank zurückgelegt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Zusätzliche Informationen zur Lagerung außerhalb des Kühlschranks (unter 25 °C), siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Fertigspritze aus Borosilikatglas Typ I, versehen mit einer Nadel der Stärke 26 Gauge aus Edelstahl, einem Nadelschutzmechanismus, einem Kolben aus Polypropylen und einem Kolbenstopfen aus Chlorbutyl- oder Brombutylkautschuk mit einer Fluorpolymerbeschichtung. Der automatische Nadelschutz setzt sich zusammen aus einer Schutzhülse aus transparentem Polycarbonat und einer darin befindlichen Edelstahlfeder. Nach der Injektion entspannt sich die Feder, wodurch die Nadel vom Nadelschutz bedeckt wird.

Fertigspritze 2,5 mg (weißer Kolben)

Jeder Karton enthält 1 Fertigspritze.

Fertigspritze 10 mg (grüner Kolben)

Jeder Karton enthält 1 Fertigspritze.

Fertigspritze 20 mg (blauer Kolben)

Jeder Karton enthält 1 oder 10 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Nach der Injektion wird die Nadel automatisch in den Nadelschutz zurückgezogen und von diesem bedeckt.

Eine Anleitung für die Vorbereitung und Verabreichung von PALYNZIQ® befindet sich in der Packungsbeilage.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1362/001 1 × 2,5 mg Fertigspritze
EU/1/19/1362/002 1 × 10 mg Fertigspritze
EU/1/19/1362/003 1 × 20 mg Fertigspritze
EU/1/19/1362/004 10 × 20 mg Fertigspritzen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. Mai 2019
Datum der letzten Verlängerung:
19. April 2024

10. STAND DER INFORMATION

06/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

