

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palynziq 2,5 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Palynziq 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Palynziq 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 2,5 mg fyldt injektionssprøjte indeholder 2,5 mg pegvaliase i 0,5 ml opløsning.
Hver 10 mg fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mg pegvaliase i 0,5 ml opløsning.
Hver 20 mg fyldt injektionssprøjte indeholder 20 mg pegvaliase i 1 ml opløsning.

Styrken angiver mængden af pegvaliasens fenylalaninammoniaklyase-molekyledel (rAvPAL) uden hensyn til PEGyleringen.

Det aktive stof er et kovalent konjugat af proteinet fenylalaninammoniaklyase (rAvPAL)* og NHS-methoxypolyethylenglykol (NHS-PEG).

* *Anabaena variabilis* rAvPAL fremstillet ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli*.

Dette lægemiddels styrke bør ikke sammenlignes med noget andet PEGyleret eller ikke-PEGyleret protein fra samme terapeutiske klasse. For yderligere oplysninger, se pkt. 5.1.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).

Farveløs til svagt gul, klar til let opaliserende opløsning med pH 6,6-7,4.

2,5 mg fyldt injektionssprøjte:

Osmolalitet: 260-290 mOsm/kg

10 mg og 20 mg fyldt injektionssprøjte:

Osmolalitet: 285-315 mOsm/kg, viskøs opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Palynziq er indiceret til behandling af patienter med fenylketonuri (PKU) i alderen 16 år og ældre, som har utilstrækkelig kontrol af fenylalanin i blodet (fenylalaninniveau i blodet på mere end 600 mikromol/l) på trods af forudgående anvendelse af tilgængelige behandlingsmuligheder.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Palynziq bør forestås af læger, der har erfaring med behandling af PKU.

Dosering

Før behandlingsstart skal fenylalaninniveauet i blodet måles. Det anbefales at måle fenylalaninniveauet i blodet én gang om måneden.

Indtaget af fenylalanin i kosten bør være konsistent, indtil der er fastlagt en vedligeholdelsesdosis.

Doseringsregimer

Induktion

Den anbefalede startdosis af Palynziq er 2,5 mg administreret én gang ugentligt i 4 uger.

Titring

Dosis bør øges gradvist på basis af tolerabiliteten over for den daglige vedligeholdelsesdosis, der kræves for at opnå et fenylalaninniveau i blodet på 120 til 600 mikromol/l ifølge tabel 1.

Vedligeholdelse

Vedligeholdelsesdosis tilpasses til den enkelte patient for at opnå kontrol af fenylalanin i blodet (dvs. et fenylalaninniveau mellem 120 og 600 mikromol/l). I den forbindelse skal der tages højde for patientens tolerabilitet over for Palynziq og indtaget af proteiner i kosten (se tabel 1).

Tabel 1: Anbefalet doseringsregime

	Dosis ¹ administreres subkutant	Varighed indtil næste øgning af dosis
Induktion	2,5 mg én gang ugentligt	4 uger ²
Titring	2,5 mg to gange ugentligt	1 uge ²
	10 mg én gang ugentligt	1 uge ²
	10 mg to gange ugentligt	1 uge ²
	10 mg fire gange ugentligt	1 uge ²
	10 mg dagligt	1 uge ²
Vedligeholdelse ³	20 mg dagligt	12 uger til 24 uger ²
	40 mg odagligt (2 injektioner af 20 mg fyldt injektionssprøjte i træk) ⁴	16 uger ²
	60 mg dagligt (3 injektioner af 20 mg fyldt injektionssprøjte i træk) ⁴	Anbefalet maksimal dosis

¹ Hvis fenylalaninniveauet i blodet ligger under 30 mikromol/l, bør indtaget af protein i kosten øges til et passende niveau, og, om nødvendigt, bør Palynziq-dosis derefter reduceres (se pkt. 4.4, Hypofenylalaninæmi).

² Ekstra tid kan være nødvendig forud for hver dosiseskalering baseret på patientens tolerabilitet over for Palynziq.

³ Vedligeholdelsesdosis tilpasses den enkelte patient for at opnå et fenylalaninniveau i blodet mellem 120 og 600 mikromol/l.

⁴ Hvis der kræves flere injektioner til én enkelt dosis, skal injektionerne administreres samme tid på dagen, og injektionsstederne skal være mindst 5 centimeter fra hinanden. Doser må ikke fordeles over dagen (se Administration).

Dosisjusteringer

Under titrering og vedligeholdelse af Palynziq-behandlingen kan patienterne udvikle et fenylalaninniveau i blodet under 30 mikromol/l. For at styre hypofenylalaninæmi bør indtaget af protein i kosten øges til et passende niveau, og, om nødvendigt, bør Palynziq-dosis derefter reduceres. Hos patienter, der oplever hypofenylalaninæmi på trods af et passende proteinindtag, forventes dosisreduktioner at være mest effektive til styring af hypofenylalaninæmi (se pkt. 5.2, Eksponering-effekt). Patienterne bør kontrolleres hver anden uge, indtil fenylalaninniveauet i blodet ligger inden for et klinisk acceptabelt område (se pkt. 4.4, Hypofenylalaninæmi).

Hvis der udvikles hypofenylalaninæmi, før den daglige dosis er nået, kan Palynziq-dosis reduceres til den forudgående titreringsdosis. Hvis der udvikles hypofenylalaninæmi, efter at den daglige dosis er nået, kan dosis reduceres i trin på mindst 10 mg for at opnå og fastholde et fenylalaninniveau i blodet inden for det klinisk acceptable område. Hos patienter, der oplever hypofenylalaninæmi på 10 mg/dag, kan dosis reduceres til 5 mg/dag.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Palynziqs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter fra fødslen og indtil 16 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

De foreliggende data om patienter i alderen fra 16 op til 18 år er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1. Doseringen er den samme hos disse patienter som hos voksne.

Administration

Subkutan anvendelse. Hver fyldt injektionssprøjte er kun til engangsbrug.

På grund af potentialet for en akut systemisk overfølsomhedsreaktion er præmedicinering nødvendig før hver dosis under induktion og titrering (tid før opnåelse af et fenylalaninniveau i blodet på mindre end 600 mikromol/l på en stabil dosis; se pkt. 4.8). Patienterne skal instrueres i at præmedicinere med en H1-receptorantagonist, H2-receptorantagonist og et antipyretikum. Under vedligeholdelse kan præmedicinering genovervejes ved efterfølgende injektioner på basis af patientens tolerabilitet over for Palynziq.

Den/de første administration(er) bør udføres under sundhedspersonalets opsyn, og patienterne bør observeres tæt i mindst 60 minutter efter hver af de første injektion(er) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Før den første dosis Palynziq bør patienten undervises i tegn og symptomer på akut systemisk overfølsomhedsreaktion og informeres om at søge lægehjælp omgående, hvis der forekommer en reaktion, samt om hvordan adrenalininjektionsudstyret (autoinjektor eller fyldt injektionssprøjte/ pen) administreres korrekt.

Patienter bør informeres om altid at medbringe adrenalininjektionsudstyr under behandling med Palynziq.

I mindst de første 6 måneder af behandlingen, når patienten selv injicerer medicinen (dvs. når administration ikke sker under sundhedspersonalets opsyn), skal der være en observatør til stede under og i mindst 60 minutter efter hver administration.

En observatør er en person, der:

- er til stede sammen med patienten under og efter administration af Palynziq
- kan genkende tegn og symptomer på en akut systemisk overfølsomhedsreaktion
- kan ringe efter lægehjælp samt administrere adrenalin, hvis det er påkrævet.

Efter 6 måneders behandling med Palynziq kan behovet for en observatør genovervejes.

Før patienten selv injicerer medicinen på egen hånd, bør sundhedspersonalet:

- uddanne patienten og vurdere patientens kompetence til korrekt selvadministration af dette lægemiddel
- undervise observatøren i at genkende tegn og symptomer på akut systemisk overfølsomhedsreaktion og i at søge lægehjælp omgående, hvis der forekommer en reaktion, samt i hvordan adrenalininjektionsudstyret (autoinjektor eller fyldt injektionssprøjte/ pen) administreres korrekt.

Genadministration efter lette til moderate akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner: Den ordinerende læge bør overveje risici og fordele ved at administrere lægemidlet igen, når den første lette til moderate akutte systemiske overfølsomhedsreaktion er ophørt (se pkt. 4.3 og 4.4).

Genadministrationen af den første dosis skal udføres under opsyn af sundhedspersonale, som er i stand til at behandle akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner.

De anbefalede injektionssteder på kroppen er: midt foran på lårene og den nederste del af abdomen med undtagelse af 5 centimeter direkte omkring navlen. Hvis en plejer giver injektionen, er den øverste del af ballerne og bagsiden af overarmene også egnede injektionssteder.

Palynziq bør ikke injiceres i skønhedspletter, ar, modermærker, blå mærker, udslæt eller områder, hvor huden er hård, øm, rød, beskadiget, forbrændt, inflammeret eller tatoveret. Injektionsstedet bør kontrolleres for rødme, hævelse eller ømhed.

Patienten eller plejeren skal informeres om at skifte sted for subkutane injektioner. Hvis der kræves mere end én injektion til en enkelt dosis, skal hvert injektionssted være mindst 5 centimeter fra andre injektionssteder.

Palynziq er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning. Opløsningen bør ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis der er synlige partikler.

4.3 Kontraindikationer

Svær systemisk overfølsomhedsreaktion eller recidiv af let til moderat akut systemisk overfølsomhedsreaktion over for pegvaliasen, over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller et andet PEGyleret lægemiddel (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner dækker over en gruppe af termer, der omfatter akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner, andre systemiske overfølsomhedsreaktioner såsom angioødem og serumsygdom, som kan være akutte eller kroniske, samt lokale overfølsomhedsreaktioner såsom reaktioner på injektionsstedet eller andre hudreaktioner. Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er rapporteret hos patienter behandlet med Palynziq og kan forekomme når som helst under behandlingen. Palynziq kan også øge overfølsomheden over for andre PEGylerede, injicerbare lægemidler (se Palynziqs virkning på andre PEGylerede, injicerbare lægemidler). Risikoen for en overfølsomhedsreaktion er 2,6 gange højere i induktions-/titreringsfasen sammenlignet med vedligeholdelsesfasen.

Behandling af overfølsomhedsreaktioner bør baseres på sværhedsgraden af den enkelte reaktion. I kliniske forsøg har dette omfattet dosisjustering, afbrydelse eller seponering af behandlingen, yderligere antihistaminer, antipyretika, kortikosteroider, adrenalin og/eller oxygen (se pkt. 4.2, Administration, og 4.8).

Akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner (type III)

Den underliggende mekanisme ved akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner observeret i kliniske forsøg var ikke-IgE-medieret type III (immunkompleksmedieret)-overfølsomhed (se pkt. 4.3 og 4.8). Manifestationer af akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner omfattede en kombination af følgende akutte tegn og symptomer: synkope, hypotension, hypoksi, dyspnø, hvæsende vejrtrækning, brystubehag/trykken for brystet, takykardi, angioødem (hævelse af ansigt, læber, øjne og tunge), rødme, udslæt, urticaria, pruritus og mave-tarm-symptomer (opkastning, kvalme og diarré). Akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner blev anset for svære baseret på tilstedeværelsen af cyanose eller iltmætning (SpO₂) under eller lig med 92 %, hypotension (systolisk blodtryk under 90 mm Hg hos voksne) eller synkope. Fire ud af 16 (1 %, 4/285) patienter oplevede i alt 5 episoder med akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner, der blev anset for svære. Risikoen for, at der forekommer en akut systemisk overfølsomhedsreaktion, er 6 gange højere i induktions-/titreringsfasen sammenlignet med vedligeholdelsesfasen.

Akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner kræver behandling med adrenalin og omgående lægebehandling. Der bør ordineres adrenalininjektionsudstyr (autoinjektor eller fyldt injektionssprøjte/-pen) til patienter, som får dette lægemiddel. Patienter bør informeres om altid at medbringe adrenalininjektionsudstyr under behandling med Palynziq. Patienterne og observatøren bør undervises i at genkende tegn og symptomer på akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner og i korrekt akut brug af adrenalininjektionsudstyret samt informeres om nødvendigheden af at søge lægehjælp omgående. Den risiko, der er forbundet med brug af adrenalin, skal tages i betragtning igen ved ordination af Palynziq. Se produktinformationen for adrenalin for at få fuldstændige oplysninger. Ved recidiv af en let til moderat akut systemisk overfølsomhedsreaktion bør patienterne søge lægehjælp omgående, og Palynziq bør seponeres permanent (se pkt. 4.3).

På grund af muligheden for akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner er præmedicinering påkrævet før hver dosis under induktion og titrering (se pkt. 4.2, Administration). Patienterne skal instrueres i at præmedicinere med en H1-receptorantagonist, H2-receptorantagonist og et antipyretikum. Under vedligeholdelse kan præmedicinering overvejes ved efterfølgende injektioner på basis af patientens tolerabilitet over for Palynziq. I mindst de første 6 måneder af behandlingen, når patienten selv injicerer medicinen (dvs. når administration ikke sker under sundhedspersonalets opsyn), skal der være en observatør til stede under og i mindst 60 minutter efter hver administration (se pkt. 4.2, Administration).

Andre systemiske overfølsomhedsreaktioner

Ved andre svære systemiske overfølsomhedsreaktioner (f.eks. anafylaksi, svært angioødem, svær serumsygdom) bør patienterne søge lægehjælp omgående, og Palynziq bør seponeres permanent (se pkt. 4.3).

Genadministration efter en akut systemisk overfølsomhedsreaktion

Den ordinerende læge bør overveje risici og fordele ved at administrere lægemidlet igen, når den første lette til moderate akutte systemiske overfølsomhedsreaktion er ophørt. Ved genadministration skal den første dosis administreres sammen med præmedicin under opsyn af sundhedspersonale, som er i stand til at behandle akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner. Den ordinerende læge bør fortsætte eller overveje at genoptage brugen af præmedicin.

Dosistitrering og tid til at opnå respons

Tid til respons (opnåelse af et fenylalaninniveau i blodet \leq 600 mikromol/l) varierer fra patient til patient. Den tid, det tog at opnå respons, lå mellem 0,5 og 54 måneder. Størstedelen af patienterne (67 %) opnåede respons efter 18 måneders samlet behandling. Yderligere 8 % af patienterne responderede på Palynziq efter 18 måneders behandling. Hvis en patient ikke har opnået en klinisk relevant reduktion af fenylalanin i blodet efter 18 måneders behandling, bør fortsættelse genovervejes. Lægen kan sammen med patienten beslutte at fortsætte Palynziq-behandlingen hos de patienter, som

udviser andre gavnlige effekter (f.eks. evnen til at øge proteinindtaget fra fødevarer, der ikke er ernæringspræparater eller forbedring af neurokognitive symptomer).

Palynziq's virkning på andre PEGylerede, injicerbare lægemidler

PEGylerede proteiner har potentialet til at fremkalde immunrespons. Da antistoffer bindes til PEG-delen af pegvaliase, kan der være potentiale for binding med andre PEGylerede lægemidler og øget overfølsomhed over for andre PEGylerede, injicerbare midler. I et enkelt-dosisstudie med Palynziq hos voksne patienter med PKU oplevede to patienter, som fik samtidige injektioner af medroxyprogesteronacetat suspension, der indeholdt PEG, overfølsomhedsreaktioner. Den ene af de to patienter oplevede en overfølsomhedsreaktion på dag 15 efter en enkelt dosis Palynziq inden for 15 minutter efter medroxyprogesteronacetat. Samme patient oplevede efterfølgende en akut systemisk overfølsomhedsreaktion på dag 89 inden for 30 minutter efter den næste dosis medroxyprogesteronacetat injicerbar suspension. Den anden patient oplevede en overfølsomhedsreaktion på dag 40 efter en enkelt dosis Palynziq inden for 10 minutter efter medroxyprogesteronacetat injicerbar suspension. I kliniske forsøg med Palynziq udviklede størstedelen af patienterne anti-PEG IgM- og IgG-antistoffer efter behandling med Palynziq (se pkt. 4.8). Anti-PEG-antistoffernes indvirkning på de kliniske effekter af andre lægemidler, som indeholder PEG, er ukendt.

Hypofenylalaninæmi

I kliniske forsøg udviklede 46 % af patienterne hypofenylalaninæmi (fenylalaniniveau i blodet under 30 mikromol/l ved to målinger i træk). Risikoen for forekomst af hypofenylalaninæmi er 2,1 gange højere i vedligeholdelsesfasen sammenlignet med i induktions-/titreringsfasen (se pkt. 4.8).

Det anbefales at måle fenylalaninniveauet i blodet én gang om måneden. Ved hypofenylalaninæmi bør indtaget af protein i kosten øges til et passende niveau, og, om nødvendigt, bør Palynziq-dosis derefter reduceres (se pkt. 4.2). Hos patienter, der oplever hypofenylalaninæmi på trods af et passende proteinindtag, forventes dosisreduktioner at være mest effektive til behandling af hypofenylalaninæmi. Patienter, der udvikler hypofenylalaninæmi, bør kontrolleres hver anden uge, indtil fenylalaninniveauet i blodet er inden for et klinisk acceptabelt område. De langsigtede kliniske konsekvenser af kronisk hypofenylalaninæmi er ukendte.

På basis af dyreforsøg kan hypofenylalaninæmi hos gravide kvinder med PKU, som behandles med Palynziq, være forbundet med dårligt graviditetsudfald (se pkt. 4.6 og 5.3). Fenylalaninniveauet i blodet bør måles oftere før og under graviditeten.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. fyldt injektionssprøjte, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Palynziq til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist maternel reproduktionstoksicitet, som var forbundet med reducerede fenylalaninkoncentrationer i blodet under det normale niveau (se pkt. 5.3).

Ukontrollerede fenylalaninniveauer i blodet (hyperfenylalaninæmi) før og under graviditeten er forbundet med øget risiko for abort, alvorlige misdannelser (herunder mikrocefali og alvorlige hjertemisdannelser), intrauterin væksthæmning og fremtidig mental retardering med lav IQ. Ved hypofenylalaninæmi under graviditet er der risiko for intrauterin væksthæmning. Yderligere risiko for det ufødte barn som følge af hypofenylalaninæmi er ikke fastslået.

Det materielle fenylalaninniveau i blodet skal reguleres nøje, så det ligger mellem 120 og 360 mikromol/l både før og under graviditeten. Palynziq frarådes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med pegvaliase, og alternative strategier til regulering af fenylalaninniveauet er opbrugt.

Amning

Det er ukendt, om pegvaliase udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at pegvaliase udskilles i mælk. Der er ikke påvist systemisk eksponering for pegvaliase hos disse dyrs unger. En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes. På grund af manglende humane data bør Palynziq kun administreres til ammende kvinder, hvis den potentielle fordel anses for at opveje den potentielle risiko for spædbarnet.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data. Reduceret implantation blev observeret hos normale hunrotter efter administration af Palynziq (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Palynziq påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Overfølsomhedsreaktioner, der omfatter symptomer som svimmelhed eller synkope, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske forsøg oplevede størstedelen af patienterne reaktioner på injektionsstedet (93 %), artralgi (86 %) og overfølsomhedsreaktioner (75 %). De fleste klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner omfatter akut systemisk overfølsomhedsreaktion (6 %), angioødem (7 %) og serumsygdom (2 %) (se pkt. 4.3 og 4.4).

I kliniske forsøg var hyppigheden af bivirkninger størst i induktions- og titreringsfasen (tid før opnåelse af et fenylalaninniveau i blodet på mindre end 600 mikromol/l på en stabil dosis) og faldt sammen med den periode, hvor titrene af IgM- og anti-PEG-antistoffer var størst. Hyppigheden faldt over tid, efterhånden som immunresponsen modnedes (se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger).

Tabel over bivirkninger

Tabel 2 viser bivirkninger fra kliniske forsøg hos patienter behandlet med Palynziq.

Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighed.

Tabel 2: Bivirkninger hos patienter behandlet med Palynziq

Systemorganklasse	Bivirkning(er)	Induktion/titrering¹	Vedligeholdelse
Blod og lymfesystem	Lymfadenopati	Almindelig (9,8 %)	Meget almindelig (16 %)
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktion ²	Meget almindelig (65 %)	Meget almindelig (60 %)
	Akut systemisk overfølsomhedsreaktion ³	Almindelig (4,6 %)	Almindelig (1,7 %)
	Angioødem ³	Almindelig (5,6 %)	Almindelig (2,8 %)
	Serumsygdом ³	Almindelig (2,1 %)	Ikke almindelig (0,6 %)
	Anafylaksi ⁴	Ikke kendt	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig (42 %)	Meget almindelig (47 %)
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste ²	Meget almindelig (19 %)	Meget almindelig (24 %)
	Dyspnø ²	Almindelig (4,2 %)	Almindelig (7,3 %)
Mave-tarm-kanalen	Abdominalsmerter ^{2,5}	Meget almindelig (19 %)	Meget almindelig (30 %)
	Kvalme	Meget almindelig (25 %)	Meget almindelig (28 %)
	Opkastning	Meget almindelig (19 %)	Meget almindelig (27 %)
Hud og subkutane væv	Alopeci	Almindelig (6,7 %)	Meget almindelig (21 %)
	Urticaria	Meget almindelig (25 %)	Meget almindelig (24 %)
	Udslæt	Meget almindelig (33 %)	Meget almindelig (24 %)
	Pruritus	Meget almindelig (25 %)	Meget almindelig (23 %)
	Erytem	Meget almindelig (11 %)	Almindelig (6,7 %)
	Hudeksfoliation	Ikke almindelig (0,4 %)	Almindelig (1,7 %)
	Makulopapuløst udslæt	Almindelig (3,5 %)	Almindelig (1,79 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi ³	Meget almindelig (79 %)	Meget almindelig (67 %)
	Myalgi	Meget almindelig (11 %)	Meget almindelig (12 %)
	Ledhævelse	Almindelig (6,0 %)	Almindelig (3,9 %)
	Muskuloskeletal stivhed	Almindelig (4,2 %)	Almindelig (5,6 %)

Systemorganklasse	Bivirkning(er)	Induktion/titrering ¹	Vedligeholdelse
	Ledstivhed	Almindelig (6,3 %)	Almindelig (2,2 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktion på injektionsstedet ³	Meget almindelig (93 %)	Meget almindelig (66 %)
Undersøgelser	Hypofenylalaninæmi	Meget almindelig (15 %)	Meget almindelig (65 %)
	Nedsat komplementfaktor C3 ⁶	Meget almindelig (66 %)	Meget almindelig (73 %)
	Nedsat komplementfaktor C4 ⁶	Meget almindelig (64 %)	Meget almindelig (39 %)
	Øget CRP-niveau ved ekstra følsom test ⁷	Meget almindelig (17 %)	Meget almindelig (13 %)

¹ Induktions- og titreringsfasen afspejler tiden før opnåelse af et fenylalaninniveau i blodet på mindre end 600 mikromol/l på en stabil dosis. Når et fenylalaninniveau i blodet på mindre end 600 mikromol/l på stabil dosis var nået, blev patienterne derefter anset for at være i vedligeholdelsesfasen.

² Overfølsomhedsreaktioner dækker over en gruppe af termer, herunder akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner, og de kan komme til udtryk som en række forskellige symptomer, herunder angioødem, svimmelhed, dyspnø, udslæt, serumsygdom og urticaria.

³ Se Særlige advarsler og forsigtighedsregler.

⁴ Hyppigheden af anafylaksi efter markedsføringen kan ikke fastlægges.

⁵ Abdominal smerter dækker over følgende termer: abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen og abdominalt ubehag.

⁶ Fald i komplementfaktor C3/C4 er defineret som ændring fra normal eller høj komplementværdi ved *baseline* til lav komplementværdi efter *baseline*.

⁷ Dækker over niveauer af ekstra følsom CRP (hsCRP) over den øvre grænse for normalniveauet (mere end 0,287 mg/dl) over en periode på 6 måneder.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Artralgi og andre ledrelaterede tegn og symptomer

I kliniske forsøg oplevede 86 % af patienterne episoder svarende til artralgi (herunder rygsmarter, muskuloskeletale smerter, smerter i ekstremiteter og nakkesmerter). Artralgi forekom allerede ved den første dosis og kan forekomme når som helst under behandlingen. Risikoen for forekomst af artralgi er 3,1 gange højere i induktions-/titreringsfasen sammenlignet med vedligeholdelsesfasen.

5 % af patienterne oplevede svær artralgi (svære smerter, der begrænsede dagligdags egenomsorg). Artralgiepisoderne blev behandlet med samtidig administration af lægemidler (f.eks. non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler, glukokortikoider og/eller antipyretika), dosisreduktion, afbrydelse af behandlingen eller seponering af behandlingen, og 97 % af artralgiepisoderne var forsvundet på tidspunktet for studiets afslutning.

Vedvarende artralgi (varende mindst 6 måneder) forekom hos 7 % af patienterne. Dosis forblev uændret ved 96 % af episoderne, og alle episoder med vedvarende artralgi forsvandt uden følgevirkninger.

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet blev rapporteret hos 93 % af patienterne. De mest almindelige reaktioner på injektionsstedet (forekom hos mindst 10 % af patienterne) var reaktion, erytem, blå mærker, pruritus, smerter, hævelse, udslæt, induration og urticaria. Risikoen for forekomst af reaktioner på injektionsstedet er 5,2 gange højere i induktions-/titreringsfasen sammenlignet med vedligeholdelsesfasen.

Reaktioner på injektionsstedet forekom allerede ved den første dosis og kan forekomme når som helst under behandlingen. Middelvarigheden af reaktionerne på injektionsstedet var 10 dage, og 99 % af reaktionerne på injektionsstedet var forsvundet på tidspunktet for studiets afslutning.

Der blev rapporteret 3 reaktioner på injektionsstedet svarende til granulomatøse hudlæsioner (hver reaktion forekom hos én patient): granulomatøs dermatitis (forekom 15 måneder efter behandling med Palynziq og varede i 16 dage), xanthogranulom (forekom 12 måneder efter behandling med Palynziq og varede i 21 måneder) og necrobiosis lipoidica diabetorum (forekom 9 måneder efter behandling med Palynziq og varede i 9 måneder). Necrobiosis lipoidica diabetorum blev behandlet med steroidinjektioner og blev kompliceret af *Pseudomonas*-infektion. Alle disse reaktioner på injektionsstedet forsvandt igen. En patient rapporterede blødvævsinfektion i forbindelse med mesenterial pannikulitis, hvilket resulterede i seponering af behandlingen.

Kutane reaktioner (ikke begrænset til injektionsstedet), som varede ≥ 14 dage

I kliniske forsøg oplevede 47 % af de patienter, der blev behandlet med Palynziq, kutane reaktioner (ikke begrænset til injektionsstedet), som varede i mindst 14 dage. Risikoen for forekomst af kutane reaktioner med en varighed på mindst 14 dage er 1,5 gange højere i induktions-/titreringsfasen sammenlignet med vedligeholdelsesfasen.

De mest almindelige kutane reaktioner (mindst 5 % af patienterne), der blev rapporteret, var pruritus, udslæt, erytem og urticaria. Andre reaktioner, der blev rapporteret, omfattede hudeksfoliation, generaliseret udslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt og pruritisk udslæt. Middelvarigheden (SD) af disse reaktioner var 63 (76) dage, og 86 % af disse reaktioner var forsvundet på tidspunktet for studiets afslutning.

Immunogenicitet

Alle patienter, der blev behandlet med Palynziq, udviklede et vedvarende totalt anti-pegvaliasse-antistofrespons (TAb), og næsten alle patienterne blev påvist positive i uge 4. Middeltitre for TAb blev opretholdt gennem langtidsbehandlingen (mere end 3 år efter behandlingsstart). Antifenylyalaninammoniaklyase (PAL) IgM blev påvist hos næsten alle behandlede patienter 2 måneder efter behandlingsstart, og forekomst og middeltitre faldt gradvist over tid. Anti-PAL-IgG blev påvist hos næsten alle patienter efter 4 måneder, og middeltitre var relativt stabile gennem langtidsbehandlingen. Pegvaliasse-induceret anti-PEG IgM- og IgG-respons blev påvist hos næsten alle patienterne, og middeltitrene nåede maksimum 1 til 3 måneder efter behandlingsstart og vendte tilbage til *baselineniveauet* hos de fleste patienter 6 til 9 måneder efter behandlingsstart. Neutraliserende antistoffer (NAb), der kan hæmme PAL-enzymaktivitet, blev påvist hos størstedelen af patienterne 1 år efter behandlingsstart, og middeltitre var relativt stabile gennem langtidsbehandling.

Alle 16 patienter, der oplevede akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner, blev testet negative for pegvaliasse-specifik IgE på eller tæt ved tidspunktet for den akutte systemiske overfølsomhedsreaktionsepisode. Disse reaktioner var i overensstemmelse med en type III-immunkompleksmedieret overfølsomhedsmekanisme og var hyppigst i de tidlige behandlingsfaser (i induktions- og titreringsperioden), hvor det tidlige immunrespons blev domineret af PEG IgM-, PEG IgG- og PAL IgM-respons, og hvor C3/C4-niveauet var lavest. Antallet af overfølsomhedsreaktioner faldt over tid under vedligeholdelse, da forekomsten af disse antistoffer aftog, og C3/C4-niveauet vendte tilbage til *baselineniveauet*. Tilstedeværelse af antistoftitre var ikke prædiktiv for overfølsomhedsreaktioner.

I kliniske forsøg blev der observeret en direkte sammenhæng mellem pegvaliasseplasmaeksposering og reduktion af fenylyalanin i blodet. Pegvaliasse plasmaeksposering blev primært forårsaget af immunresponset på pegvaliasse. Patienter med lavere antistoftitre for alle antistofanalytter, herunder NAb, havde højere pegvaliassekoncentration på grund af mindre immunmedieret pegvaliasse-clearance. Derfor havde disse patienter større sandsynlighed for at udvikle hypofenylyalaninæmi. Patienter med højere antistoftitre krævede højere doser for at modvirke clearance og opnå en reduktion af fenylyalanin i blodet. På grund af den store forskel i antistoftitre blandt patienterne var ingen specifik antistofriter

dog prædiktiv for den dosis pegvaliase, der kræves for at nå en væsentlig reduktion af fenylalanin i blodet, eller for udvikling af hypofenylalaninæmi. Tidligt i behandlingsforløbet (mindre end 6 måneder efter administration af Palynziq), hvor den immunmedierede clearance var høj, og doserne var lave, opnåede patienter med højere antistoftitre en mindre reduktion af fenylalanin i blodet. Efter modning af det tidlige immunrespons (mere end 6 måneder efter administration af Palynziq) og dosisjustering for at opnå kontrol af fenylalanin i blodet i langtidsbehandlingen fortsatte middelniveauet for fenylalanin i blodet med at falde hos de patienter, som fortsatte behandlingen (se pkt. 5.1). Antistoftitrene var stabile ved langtidsbehandling, og øgninger af dosis var ikke forbundet med øgede antistoftitre. Således stabiliseredes middeldosisniveauet også ved langtidsbehandling med vedvarende terapeutisk effekt.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data for pædiatriske patienter under 16 år.

12 patienter (11 patienter fra studie 301) i alderen 16 op til 18 år fik behandling med Palynziq. Bivirkningernes type og hyppighed var de samme som hos voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske forsøg blev der undersøgt pegvaliasedoser på op til 150 mg/dag, og der blev ikke påvist nogen specifikke tegn eller symptomer efter disse højere doser. Der blev ikke observeret nogen forskelle i sikkerhedsprofilen. Se i pkt. 4.4 og 4.8, hvordan bivirkninger behandles.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, Enzymer, ATC-kode: A16AB19

Pegvaliase er rAvPAL konjugeret med lineært 20 kDa NHS-PEG med en substitutionsgrad på 28 til 44 mol polymer/mol protein. Den gennemsnitlige molekylmasse er ca. 1.000 kDa, hvoraf proteinmolekyledelen udgør ca. 248 kDa.

Virkningsmekanisme

Pegvaliase er et PEGyleret rekombinant fenylalaninammoniaklyase-enzym, der omdanner fenylalanin til ammoniak og *trans*-kaneltsyre, som primært elimineres ved metabolisering i leveren.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekterne af Palynziq i behandlingen af PKU er påvist hos patienter med fenylketonuri i studie 301, et åbent studie til start af behandling med Palynziq, og studie 302, et opfølgingsstudie til effektvurdering.

Studie 301: Behandlingsstart (induktion og titrering)

Studie 301 et åbent, randomiseret (1:1) multicenterstudie af patienter med PKU til vurdering af sikkerheden og tolerabiliteten af selvadministreret Palynziq i et induktions-/titrerings-/vedligeholdelsesregime. De 261 patienter, der deltog i studiet, var i alderen 16 til 55 år (middelværdi: 29 år) og havde en middelværdi for fenylalanin i blodet på 1.233 mikromol/l ved *baseline*. Ved behandlingsstart havde 253 (97 %) patienter utilstrækkelig kontrol af fenylalanin i blodet (fenylalaninniveau i blodet over 600 mikromol/l), og 8 patienter havde et fenylalaninniveau i blodet på mindre end eller lig med 600 mikromol/l. Patienter, der tidligere var behandlet med sapropterin, blev bedt om at stoppe behandlingen mindst 14 dage før den første dosis Palynziq. Ved *baseline* fik 149 (57 %) patienter en del af deres samlede proteinindtag fra ernæringspræparater, og 41 ud af 261 (16 %) patienter var på fenylalaninbegrænset diæt (defineret som mere end 75 % af det samlede proteinindtag fra ernæringspræparater). Patienterne påbegyndte Palynziq-behandlingen med et induktionsregime (2,5 mg én gang ugentligt i 4 uger) og blev trinvist titreret (øget dosis og hyppighed), indtil de nåede den randomiserede måldosis på 20 mg én gang dagligt eller 40 mg én gang dagligt. Titreringens varighed var forskellig fra patient til patient og var baseret på den enkelte patients tolerabilitet (op til 30 uger). I dette studie var vedligeholdelsesperioden defineret som mindst 3 ugers dosering ved den randomiserede dosis på 20 mg eller 40 mg én gang dagligt.

Af de 261 inkluderede patienter nåede 195 (75 %) patienter deres randomiserede vedligeholdelsesdosis (103 patienter i armen med 20 mg én gang dagligt, 92 patienter i armen med 40 mg én gang dagligt). Patienterne i armen, der var randomiseret til 20 mg én gang dagligt, nåede deres vedligeholdelsesdosis med en mediantid på 10 uger (interval: 9 til 29 uger), og patienterne i armen, der var randomiseret til 40 mg én gang dagligt, nåede deres vedligeholdelsesdosis med en mediantid på 11 uger (interval: 10 til 33 uger). Af de 261 patienter, der deltog i studie 301, fortsatte 152 patienter til inklusionsperioden i studie 302, og 51 patienter fortsatte direkte fra studie 301 til den langsigtede forlængelsesperiode i studie 302.

Studie 302: Effektivurdering

Studie 302 var et opfølgingsstudie (fra studie 301) og omfattede: en åben inklusionsperiode, en dobbeltblindet, placebokontrolleret randomiseret seponeringsforsøgsperiode og en langsigtet åben forlængelsesperiode.

Inklusionsperiode

I alt 164 patienter, der tidligere var behandlet med Palynziq (152 patienter fra studie 301 og 12 patienter fra andre Palynziq-forsøg) fortsatte behandlingen i op til 13 uger.

Af de 164 patienter, der påbegyndte inklusionsperioden i studie 302, opfyldte 86 patienter inklusionskriteriet (opnåede mindst 20 % middelreduktion i fenylalanin i blodet fra *baseline* før behandling på den randomiserede dosis inden for 13 uger) og fortsatte til den randomiserede seponeringsforsøg, 12 patienter stoppede med behandlingen, og 57 patienter kom ikke med i den randomiserede seponeringsforsøgsperiode og fortsatte behandlingen med Palynziq i den langsigtede forlængelsesperiode i studie 302, hvor de fik lov til at øge dosis.

Randomiseret seponeringsforsøgsperiode

I det dobbeltblindede, placebokontrollerede randomiserede seponeringsforsøg (RDT) blev patienterne randomiseret i forholdet 2:1 til enten at fortsætte med den randomiserede dosis (20 mg/dag eller 40 mg/dag) eller at modtage tilsvarende placebo i 8 uger.

Det primære endepunkt var ændring i fenylalaninniveauet i blodet fra RDT-*baseline* til RDT uge 8. Palynziq-behandlede patienter var i stand til at opretholde reduktionen af fenylalanin i blodet sammenlignet med placebopatienterne, hvis fenylalaninniveau i blodet vendte tilbage til *baselineniveauet* før behandling efter 8 uger ($p < 0,0001$, se tabel 3).

**Tabel 3: LS-middelændring fra RDT-
baseline i fenylalaninkoncentration i blodet (mikromol/l) ved RDT uge 8 hos patienter med PKU
(studie 302)**

Randomiseret studiearm	Fenylalaninkoncentration i blodet (mikromol/l) Middel (SD)			LS-middelændring fra studie 302 RDT-baseline til uge 8 (95 % CI)	Behandlings forskel i LS-middelændring (95 % CI) P-værdi ²
	Baseline før behandling ¹	Studie 302 RDT-baseline	Studie 302 RDT uge 8		
Palynziq 20 mg én gang dagligt 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 én gang dagligt 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 én gang dagligt 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 én gang dagligt 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 Fenylalaninniveau i blodet før start af behandling med Palynziq.

² Baseret på MMRM-metoden (mixed model repeated measures) med behandlingsarm-, besøg- og behandlingsarm-pr.-besøg-interaktion (tidsprofilen for ændringer i fenylalanin i blodet vurderes separat for hver arm) som faktorer til justering af fenylalaninkoncentrationen i blodet ved *baseline*.

³ 9 patienter fra Palynziq-behandlingsarmene (20 mg/dag eller 40 mg/dag) blev udelukket fra analysen i uge 8: 4 patienter fuldførte ikke RDT på grund af bivirkninger (1 patient stoppede med behandlingen, og 3 patienter overgik til den langsigtede forlængelsesperiode), og de resterende 5 patienter fuldførte ikke fenylalaninvurderingen inden for vinduet for uge 8 (dag 43 til 56).

⁴ 5 patienter fra placeboarmene (20 mg/dag eller 40 mg/dag) blev udelukket fra analysen i uge 8: 1 patient fuldførte ikke RDT på grund af bivirkninger og overgik til den langsigtede forlængelsesperiode, og de resterende 4 patienter fuldførte ikke fenylalaninvurderingen inden for vinduet for uge 8 (dag 43 til 56).

Symptomer på uopmærksomhed og humør blev også evalueret i denne periode. Der blev ikke observeret nogen forskel i uopmærksomhed og humør mellem de patienter, der var randomiseret til placebo, og dem, der var randomiseret til Palynziq, i dette 8-ugers forløb.

Langsigtet forlængelsesperiode

Patienterne fortsatte med Palynziq-behandlingen i den langsigtede åbne forlængelsesperiode, og dosis blev justeret (5, 10, 20, 40 og 60 mg/dag) af lægen for at opnå yderligere reduktion af fenylalanin i blodet og opretholde det tidligere opnåede fenylalaninniveau.

Generel behandlingserfaring fra studie 301 og studie 302

På tidspunktet for studierne afslutning modtog 188 ud af de 261 patienter behandling i mindst 1 år, 4 patienter gennemførte behandlingen, og 69 stoppede med behandlingen i det første år. Af disse 188 patienter fik 165 patienter behandling i mindst 2 år, 22 patienter stoppede i det andet år, og 9 patienter stoppede efter 2 års behandling. Af de 100 patienter, som stoppede med behandlingen, stoppede 40 patienter på grund af en bivirkning, 29 patienter stoppede efter egen beslutning, 10 patienter stoppede som følge af lægens beslutning, og 21 patienter stoppede af andre årsager (f.eks. tabt for opfølgning, graviditet eller protokolafvigelse).

Effektresultater over tid er vist i tabel 4 og figur 1.

Fenylalaninniveauer over tid

Middelniveauet for fenylalanin i blodet faldt fra 1.233 mikromol/l ved *baseline* til 565 mikromol/l ved måned 12 (n = 164) og 333 mikromol/l ved måned 24 (n = 89), og disse fald i middelniveauet for fenylalanin i blodet blev opretholdt til måned 36 (371 mikromol/l, n = 84) (se tabel 4 og figur 1).

Medianændringen fra *baseline* var -634 mikromol/l ved måned 12, -968 mikromol/l ved måned 24 og -895 mikromol/l ved måned 36.

ADHD-uopmærksomhed og PKU-POMS-forvirring over tid

Uopmærksomhedssymptomer blev vurderet ved hjælp af delskalaen for uopmærksomhed (ADHD-RS IV) i den investigatorvurderede ADHD-RS-skala (Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale). ADHD-RS IV-delskalaen for uopmærksomhed går fra 0 til 27, hvor høje scorer angiver en større grad af forstyrrelse, og en score under 9 angiver, at patienten er asymptomatisk (dvs. har en score inden for normalområdet). Resultater for ADHD-delskalaen for uopmærksomhed over tid er vist i tabel 4. Middelreduktionen (der tyder på forbedring) for ADHD-RS-uopmærksomhed fra *baseline* lå over den minimale klinisk relevante forskel (MCID) for voksne med ADHD (defineret som en reduktion på mindst 5,2) ved måned 18 (n = 168, en reduktion på 5,3), måned 24 (n = 159, en reduktion på 5,9) og måned 36 (n = 142, en reduktion på 6,6). Hos patienter med en score for ADHD-uopmærksomhed > 9 ved *baseline* (som tyder på uopmærksomhedssymptomer ved *baseline*) var middelreduktionen i scoren for ADHD-uopmærksomhed fra *baseline* (der tyder på forbedring) over MCID estimeret for voksne med ADHD ved måned 12 (n = 80, en reduktion på 7,8), måned 18 (n = 78, en reduktion på 8,9), måned 24 (n = 76, en reduktion på 9,6) og måned 36 (n = 66, en reduktion på 10,7).

Humørsymptomer (forvirring, udmattelse, depression, anspændthed-ængstelighed, energi og vrede) blev evalueret ved hjælp af værktøjet POMS (Profile of Mood States), som er blevet tilpasset, så det passer specifikt til PKU (PKU-POMS). PKU-POMS-delskalaen for forvirring (som går fra 0 til 12 point, hvor høje scorer angiver en større grad af handicap) blev anset for at være mest følsom over for ændringer i fenylalaninniveauer i blodet. Resultater for PKU-POMS-delskalaen for forvirring over tid er vist i tabel 4. Middelændringen fra *baseline* på PKU-POMS-delskalaen for forvirring (der tyder på forbedring) lå over MCID (defineret som en reduktion på mindst 1) ved måned 12 (n = 130, en reduktion på 1,6), måned 18 (n = 123, en reduktion på 2), måned 24 (n = 116, en reduktion på 2,2) og måned 36 (n = 103, en reduktion på 2,2).

Ændringer i proteinindtag fra fødevarer, der ikke er ernæringspræparater, over tid

Medianproteinindtaget fra fødevarer, der ikke er ernæringspræparater, steg ved måned 12 (stigning på 4 g fra *baseline*), måned 24 (stigning på 14 g fra *baseline*) og måned 36 (stigning på 20 g fra *baseline*).

Figur 1: Fenylalanin middelniveauer (SE) over tid

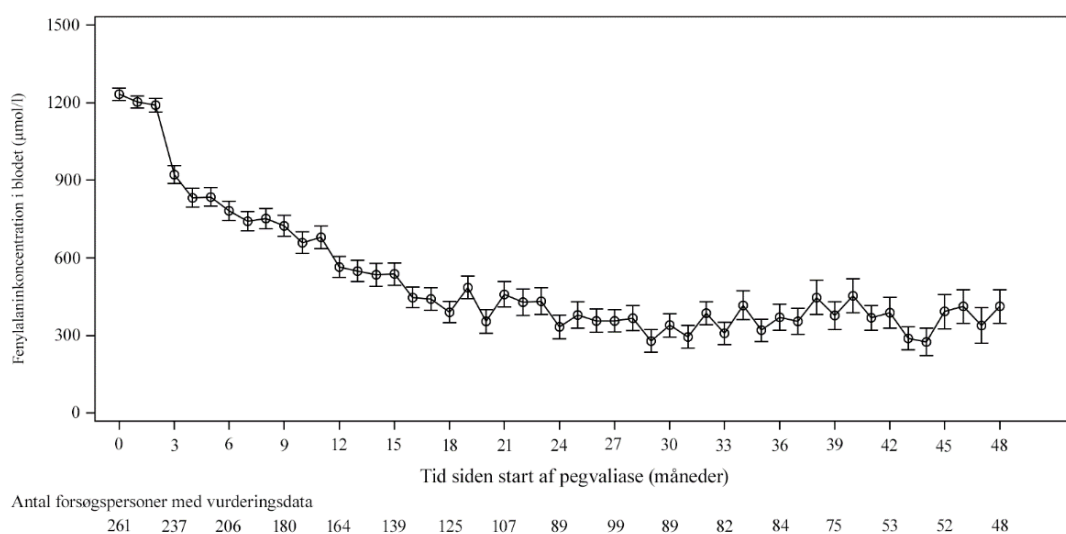


Table 4: Effektræsultater ved måned 12, måned 18, måned 24 og måned 36 hos Palynziq-behandlede patienter

	<i>Baseline</i>	Måned 12	Måned 18	Måned 24	Måned 36
Fenylalanin i blodet¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Fenylalanin middelniveauer (SD) i blodet (mikromol/l)	1233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Ændring fra <i>baseline</i> (mikromol/l)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Middel (SD)		-634	-920	-968	-895
Median					
ADHD-delskala for uopmærksomhed³ (investigatorvurderet)					
N	253	178	175	166	147
Middelscore (SD) for uopmærksomhed	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Ændring fra <i>baseline</i> i uopmærksomhedsscore (n) ⁴	-	n = 172	n = 168	n = 159	n = 142
Middel (SD)		-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,6 (6,1)
Median		-4	-5	-5	-5
ADHD-delskala for uopmærksomhed³ (investigatorvurderet) med score ved <i>baseline</i> > 9					
N	116	80	78	76	66
Middelscore (SD) for uopmærksomhed	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Ændring fra <i>baseline</i> i uopmærksomhedsscore (n) ⁴	-	n = 80	n = 78	n = 76	n = 66
Middel (SD)		-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,7 (6,0)
Median		-7	-9	-10	-12
PKU-POMS-delskala for forvirring³ (selvvurderet)					
N	170	181	178	168	152
Middelscore (SD) for forvirring	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Ændring fra <i>baseline</i> i forvirringsscore (n) ⁴	-	n = 130	n = 123	n = 116	n = 103
Middel (SD)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Median		-1	-2	-2	-2
Proteinindtag fra fødevarer, der ikke er ernæringspræparater (g)					
N	250	160	111	83	80
Middel (SD)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Ændring fra <i>baseline</i> i proteinindtag (n) ⁴	-	n = 154	n = 106	n = 80	n = 78
Middel (SD)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Median		4	9	14	20

¹ Fenylalaninværdier efter *baseline* blev fastlagt til det næste månedlige besøg (dvs. inden for et vindue på 1 måned).

² Afspejler antallet af patienter, der nåede et bestemt tidspunkt (måned 12/måned 18/måned 24/måned 36) i behandlingen på tidspunktet for data cut-off og fik foretaget en planlagt fenylalaninvurdering for dette tidspunkt.

³ Værdier for ADHD-uopmærksomhed/PKU-POMS-forvirring efter *baseline* blev fastlagt til det næste 3-måneders besøg (dvs. inden for et vindue på 3 måneder).

⁴ Ændring fra *baseline* var baseret på forsøgspersoner med tilgængelige målinger på begge tidspunkter. Ikke alle forsøgspersoner fik taget en *baseline*score for ADHD-uopmærksomhed og for POMS-forvirring ved studiets start.

Af de 253 patienter, som havde utilstrækkelig kontrol af fenylalanin i blodet (fenylalaninniveau i blodet over 600 mikromol/l) ved *baseline* i studie 301:

- 54 % af patienterne, 69 % af patienterne og 72 % af patienterne nåede et fenylalaninniveau i blodet ≤ 600 mikromol/l ved henholdsvis 12 måneder, 24 måneder og 36 måneder,
- 44 % af patienterne, 62 % af patienterne og 67 % af patienterne nåede et fenylalaninniveau i blodet ≤ 360 mikromol/l ved henholdsvis 12 måneder, 24 måneder og 36 måneder.

Indvirkning af reduktion af fenylalanin i blodet på ADHD-uopmærksomhed og PKU-POMS-forvirring
En analyse af delskalaerne for ADHD-uopmærksomhed og PKU-POMS-forvirring ved ændring i fenylalanin i blodet fra *baseline*kvartilerne viste, at patienterne med den største fenylalaninreduktion oplevede den største forbedring i delskalaerne for ADHD-uopmærksomhed og PKU-POMS-forvirring.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data for pædiatriske patienter under 16 år.

Af de 261 patienter i studie 301 var 11 patienter i alderen mellem 16 og 18 år ved optagelsen i studiet. Alle 11 patienter havde utilstrækkelig kontrol af fenylalanin i blodet (fenylalaninniveau i blodet over 600 mikromol/l) ved *baseline*. Disse patienter fik det samme induktions-/titrerings-/vedligeholdelsesregime som patienter i alderen 18 år og derover i dette studie. Middelændringen (SD) fra *baseline* var 20 (323) mikromol/l ved måned 12 (n = 9), -460 (685) mikromol/l ved måned 24 (n = 5) og -783 (406) mikromol/l ved måned 36 (n = 5). Af de 11 patienter, der i første omgang blev optaget i studie 301, nåede 3 patienter et fenylalaninniveau i blodet \leq 600 mikromol/l ved 12 måneder, 7 patienter nåede denne grænse ved 24 måneder, og 8 patienter nåede grænsen ved 36 måneder.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Palynziq i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af hyperfenylalaninæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pegvaliase er PEGyleret rekombinant fenylalaninammoniaklyase (rAvPAL), afledt fra cyanobakterien *Anabaena variabilis* udtrykt i *Escherichia coli*. Formålet med PEGyleringen af rAvPAL er at reducere immungenkendelsen af rAvPAL-bakterieproteinet og øge halveringstiden.

Pegvaliasens farmakokinetik udviser høj inter- og intrapatientvariabilitet på grund af immunresponssets heterogenitet hos voksne patienter med PKU. Immunrespons påvirker clearance og tid til opnåelse af steady state. Immunrespons stabiliserer sig over 6 til 9 måneders samlet behandling.

Absorption

Efter en enkelt subkutan dosis (0,01, 0,03 eller 0,1 mg/kg) absorberes pegvaliase langsomt med en median t_{\max} på 3,5 til 4 dage (individuel interval på 2,5 til 7 dage). Biotilgængeligheden påvirkes ikke af de forskellige injektionssteder på kroppen (se pkt. 4.2). Den absolutte biotilgængelighed hos mennesker er ukendt.

Fordeling

Middelværdien (SD) for det tilsyneladende fordelingsvolumen (V_z/F) ved steady state efter doser på 20 mg og 40 mg var henholdsvis 26,4 l (64,8 l) og 22,2 l (19,7 l).

Biotransformation

Efter optagelse i cellerne forventes fenylalaninammoniaklyases (PAL) metabolisme at ske via kataboliske processer og at blive nedbrudt i små peptider og aminosyrer. PEG-molekylet er metabolisk stabilt og forventes at blive adskilt fra PAL-protein og hovedsageligt blive elimineret via renal filtration.

Elimination

Pegvaliase udskilles hovedsageligt via immunmedierede mekanismer efter gentagen dosering. I kliniske studier er anti-PAL, anti-PEG og anti-pegvaliase hovedsageligt blevet identificeret som IgG og IgM. Der er også observeret relativt lave titre af IgE. I behandlingens vedligeholdelsesfase

forventes steady state 4 til 24 uger efter start med vedligeholdelsesdosis. Middelhalveringstid (SD) ved 20 mg og 40 mg var henholdsvis 47,3 timer (41,6 timer) og 60,2 timer (44,6 timer). Individuelle værdier for halveringstid ligger i intervallet 14 til 132 timer. PEG-molekylet forventes hovedsageligt at blive elimineret via renal filtration.

Linearitet/non-linearitet

Under dosiseskalering fra 20 mg/dag til 40 mg/dag og 40 mg/dag til 60 mg/dag blev der observeret en større dosisproportional stigning i eksponering.

Specifikke populationer

En analyse af koncentrationsdata for pegvaliasen fra kliniske forsøg indikerede, at legemsvægt, køn og alder ikke havde nogen bemærkelsesværdig effekt på pegvaliasens farmakokinetik. Der er ikke udført kliniske studier til evaluering af effekten af nedsat nyre- eller leverfunktion på pegvaliasens farmakokinetik.

Eksponering-effekt

En PK/PD-analyse ved hjælp af fase III-data viste, at der var et inverteret forhold mellem pegvaliasseksponering og fenylalaninrespons, som kan skyldes påvirkning fra indtag af fenylalanin i kosten. Ved lavere dalkoncentration af plasmapegvaliasen < 10.000 ng/ml, har patienter med et højt indtag af fenylalanin i kosten tendens til at få et højere fenylalaninniveau i blodet sammenlignet med patienter med samme dalkoncentration og et lavere indtag af fenylalanin i kosten, hvilket tyder på mætning af enzymet (dvs. rAvPAL). Ved høj dalkoncentration af pegvaliasen ≥ 10.000 ng/ml, er de fleste fenylalaninniveauer i blodet (97 %) ≤ 30 mikromol/l, selv når indtaget af fenylalanin i kosten er højt. Derfor skal en reduktion af pegvaliasedosen overvejes hos patienter, der oplever hypofenylalaninæmi på trods af et passende niveau af proteinindtag (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Dosisafhængige reduktioner i øgning af legemsvægten, som tilskrives et plasmafenylalaninniveau, der er lavere end normalniveauet, hos normale dyr (aber, rotter og kaniner), blev observeret i toksikologistudier med enkeltdosis og gentagne doser samt udviklings- og reproduktionstoksicitetsstudier med pegvaliasen. Nedsat plasmafenylalanin og reduceret legemsvægtøgning var reversible efter behandlingsophør.

Hos cynomolgus-aber var forekomsten og sværhedsgraden af arterieinflammation dosisafhængig og blev observeret i en lang række organer og væv ved klinisk relevant eksponering i 4- og 39-ugers toksikologistudierne med gentagne doser. Den arterieinflammation, der blev observeret i disse studier, omfattede små arterier og arterioler i en lang række organer og væv og på subkutane injektionssteder. Arteritis blev tilskrevet det immunmedierede respons i forbindelse med kronisk administration af fremmed protein til dyrene. Den vaskulære inflammation, der blev observeret i disse studier, var reversibel ved behandlingsophør.

Hos rotter blev der observeret dosisafhængig vakuolation, som blev tilskrevet behandlingen med pegvaliasen, ved klinisk relevant eksponering i 4- og 26-ugers toksicitetsstudierne med gentagne doser i flere organer og væv hos rotter, men ikke hos cynomolgus-aber. Der blev ikke observeret vakuolation i hjernen. Vakuoler i alle væv med undtagelse af nyrerne var forsvundet eller formindsket ved afslutningen på den dosisfrie periode, hvilket tyder på delvis reversibilitet. Den vakuolation, der blev observeret i disse studier, var ikke forbundet med nogen organrelaterede toksiciteter som bestemt ved klinisk kemi/urinalyse og histopatologisk analyse. Den kliniske betydning af disse resultater og de funktionsmæssige konsekvenser er ukendte.

Pegvaliaseres reproduktions- og udviklingsbivirkninger hos rotter og kaniner var dosisafhængige og omfattede reduceret implantationshyppighed, mindre kuld, lavere fostervægt og flere fosterforandringer. Yderligere resultater hos kaniner omfattede flere aborter og fostermisdannelser samt større fosterdødelighed. Disse resultater forekom ved maternal toksicitet (reduceret legemsvægt, reduceret ovarievægt og reduceret fødeindtag) og var forbundet med markant reduceret maternal fenylalanin i blodet under normalniveauet hos dyr uden PKU. Betydningen af maternal fenylalanindepletering for forekomsten af effekter på fosterudviklingen blev ikke evalueret.

I det peri/postnatale studie reducerede pegvaliaseres ungeres vægt, kuldstørrelsen og afkommet overlevelse under amning og forsinkede afkommet kønsmodning ved daglig administration af 20 mg/kg subkutant hos rotter. Effekterne hos afkommet var forbundet med maternal toksicitet.

Der er ikke udført langtidsstudier hos dyr til evaluering af det karcinogene potentiale eller studier til evaluering af det mutagene potentiale med pegvaliasere. På basis af virkningsmekanismen forventes pegvaliasere ikke at være tumorigent.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Trometamol
Trometamolhydrochlorid
Natriumchlorid
trans-kanelolie
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Palynziq kan opbevares i den forseglede bakke uden for køleskabet (under 25 °C) i én enkelt periode på op til 30 dage med beskyttelse mod varmekilder. Når produktet er taget ud af køleskabet, må det ikke lægges i køleskabet igen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Se pkt. 6.3 for at få yderligere oplysninger om opbevaring uden for køleskab (under 25 °C).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml fyldt injektionssprøjte af type I borsilikatglas, forsynet med en 26 gauge kanyle af rustfrit stål, kanylebeskyttelsesenhed, stempelstang af polypropylen og injektionssprøjteprop af chlorobutyl- eller brombutylgummi med fluoropolymerbelægning. Den automatiske kanyleafskærmning består af en gennemsigtig kanylehætte af polykarbonat og en fjeder af rustfrit stål inde i kanylesikringen. Efter injektion udvides fjederen, så kanylen bliver dækket af kanylehætten.

Fyldt injektionssprøjte 2,5 mg (hvidt stempel):

Hver pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte.

Fyldt injektionssprøjte 10 mg (grønt stempel):
Hver pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte.

Fyldt injektionssprøjte 20 mg (blåt stempel):
Hver pakning indeholder 1 eller 10 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Efter injektion trækkes kanylen automatisk ind i kanylehætten, så kanylen bliver helt dækket.

Anvisninger til klargøring og administration af Palynziq findes i indlægssedlen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1362/001 1 x 2,5 mg fyldt injektionssprøjte
EU/1/19/1362/002 1 x 10 mg fyldt injektionssprøjte
EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg fyldt injektionssprøjte
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg fyldte injektionssprøjter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03 maj 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/YYYY

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive
Novato
CA 94949
USA

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før markedsføringen af Palynziq i hver enkelt medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmidler, distributionsmetoder og andre eventuelle aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alt sundhedspersonale og alle patienter, plejere og observatører, som ventes at ordinere, bruge eller overvåge administrationen af Palynziq, i alle de medlemsstater, hvor Palynziq markedsføres, har adgang til/fået udleveret følgende uddannelsespakke:

- Uddannelsesmateriale til læger
- Informationspakke til patienter
- **Uddannelsesmateriale til læger** bør omfatte:
 - Produktresuméet
 - Vejledning til sundhedspersonale
- **Vejledning til sundhedspersonale** skal indeholde følgende nøglepunkter:
 - Information om risikoen for akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner og oplysninger om de risikominimeringsforanstaltninger, der er nødvendige for at minimere denne risiko (dvs. præmedicinering, uddannet observatør, ordination af adrenalininjektionsudstyr)
 - Behandling af akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner og information om genbehandling
 - Væsentlige budskaber, der skal overbringes, og elementer, der skal håndteres, inden patienten selv injicerer medicinen. Dette gælder især:
 - oplæring af patienter, så de kan genkende tegn og symptomer på akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner og ved, hvad de skal gøre, hvis en sådan reaktion forekommer
 - ordination af adrenalininjektionsudstyr og oplæring i brugen af det
 - krav om præmedicinering
 - udlevering af passende instruktion i selvadministration af pegvaliaser
 - vurdering af patientens kompetence i forbindelse med selvadministration
 - krav om en uddannet observatør som minimum i de første 6 måneder af behandlingen
 - oplæring af observatøren, så denne kan genkende tegn og symptomer på akutte systemiske overfølsomhedsreaktioner, søge omgående lægehjælp, hvis der forekommer en reaktion, og administrere adrenalininjektionsudstyret korrekt
 - udlevering af vejledning til patienter og uddannede observatører og udlevering af patientinformationskort
 - Information om observationsstudiet til evaluering af langtidssikkerheden og vigtigheden af at bidrage til et sådan studie, når det er relevant
- **Informationspakken til patienter** bør indeholde:
 - Patientinformationsbrochure
 - Vejledningen til patienter og uddannede observatører
 - Patientinformationskortet
- **Vejledningen til patienter og uddannede observatører** skal indeholde følgende nøglebudskaber:
 - Beskrivelse af tegn og symptomer på svære allergiske reaktioner
 - Information om de aktiviteter, patienten og/eller den uddannede observatør skal udføre i tilfælde af en svær allergisk reaktion
 - Beskrivelse af de risikominimeringsforanstaltninger, der er nødvendige for at minimere risikoen for svære allergiske reaktioner, især:

- Krav om præmedicinering
- Krav om altid at medbringe adrenalininjektionsudstyret
- Krav om uddannet observatør som minimum i de første 6 måneder af behandlingen
- Nødvendigheden af at kontakte den ordinerende læge i tilfælde af en svær allergisk reaktion, inden behandlingen fortsættes
- Vigtigheden af at medbringe patientinformationskortet
- **Patientinformationskortet** skal indeholde følgende nøglebudskaber:
 - En advarsel til sundhedspersonale, der måtte behandle patienten på et hvilket som helst tidspunkt, om at patienten bruger Palynziq, og at der har været svære allergiske reaktioner forbundet med dette lægemiddel
 - Tegn og symptomer på svære allergiske reaktioner, og de aktiviteter, der skal udføres, hvis en sådan reaktion forekommer
 - Vigtigheden af altid at medbringe adrenalininjektionsudstyr og patientinformationskortet
 - Nødkontaktoplysninger for patienten og den ordinerende læges kontaktoplysninger

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

2,5 MG ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palynziq 2,5 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
pegvaliase

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 2,5 mg pegvaliase i 0,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: trometamol, trometamolhydrochlorid, natriumchlorid, *trans*-kaneltsyre, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Udelukkende til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Kan opbevares uden for køleskabet (under 25 °C) i én enkelt periode på op til 30 dage.

Dato for fjernelse fra køl: ____/____/____

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1362/001 2,5 mg fyldt injektionssprøjte

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Palynziq 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

10 MG ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palynziq 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
pegvaliase

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mg pegvaliase i 0,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: trometamol, trometamolhydrochlorid, natriumchlorid, *trans*-kaneltsyre, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Udelukkende til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Kan opbevares uden for køleskabet (under 25 °C) i én enkelt periode på op til 30 dage.

Dato for fjernelse fra køl: ____/____/____

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1362/002 10 mg fyldt injektionssprøjte

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Palynziq 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

20 MG ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palynziq 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
pegvaliase

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 20 mg pegvaliase i 1 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: trometamol, trometamolhydrochlorid, natriumchlorid, *trans*-kaneltsyre, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte
10 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Udelukkende til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Kan opbevares uden for køleskabet (under 25 °C) i én enkelt periode på op til 30 dage.

Dato for fjernelse fra køl: ____/____/____

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg fyldt injektionssprøjte
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Palynziq 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

2,5 MG BAKKELÅG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palynziq 2,5 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
pegvaliase

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioMarin International Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Subkutan anvendelse

Dato for fjernelse fra køl: ____/____/____

Træk her

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

10 MG BAKKELÅG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palynziq 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
pegvaliase

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioMarin International Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Subkutan anvendelse

Dato for fjernelse fra køl: ____/____/____

Træk her

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

20 MG BAKKELÅG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palynziq 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
pegvaliase

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioMarin International Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Subkutan anvendelse

Dato for fjernelse fra køl: ____/____/____

Træk her

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

2,5 MG FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Palynziq 2,5 mg injektionsvæske
pegvaliase
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

10 MG FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Palynziq 10 mg injektionsvæske
pegvaliase
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

20 MG FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Palynziq 20 mg injektionsvæske
pegvaliase
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Palynziq 2,5 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Palynziq 10 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Palynziq 20 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
pegvaliase

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Palynziq
3. Sådan skal du bruge Palynziq
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Palynziq indeholder det aktive stof pegvaliase, et enzym, som kan nedbryde et stof, der kaldes fenylyalanin, i kroppen. Palynziq er en behandling til patienter i alderen 16 år og derover med fenylyketonuri (PKU), som er en sjælden nedarvet sygdom, der medfører, at fenylyalanin fra protein i kosten ophobes i kroppen. Mennesker, der har PKU, har et højt niveau af fenylyalanin, og det kan føre til alvorlige helbredsproblemer. Palynziq sænker niveauet af fenylyalanin i blodet hos patienter, der har PKU og hvor niveauet af fenylyalanin i blodet ikke kan holdes under 600 mikromol/l med andre midler som f.eks. diæt.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Palynziq

Brug ikke Palynziq

- hvis du har alvorlig allergi over for pegvaliase eller et af de øvrige indholdsstoffer i Palynziq eller et andet lægemiddel, der indeholder polyethylenglykol (PEG) (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Palynziq.

Allergiske reaktioner

Du kan få allergiske reaktioner, når du bliver behandlet med Palynziq. Lægen vil fortælle dig, hvordan du skal behandle de allergiske reaktioner på basis af sværhedsgraden af reaktionen, og vil ordinere yderligere medicin til behandling af reaktionen.

Før du bruger Palynziq, skal du fortælle det til lægen, hvis du ikke kan eller ikke ønsker at bruge en anordning til injektion af adrenalin til behandling af en svær allergisk reaktion over for Palynziq.

Palynziq kan give svære allergiske reaktioner, som kan være livstruende, og de kan forekomme når som helst efter en Palynziq-injektion.

- ***Stop med at injicere Palynziq, hvis du får et eller flere af følgende symptomer.***
 - Hævelse af ansigt, øjne, læber, mund, hals, tunge, hænder og/eller fødder
 - Vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
 - Sømmensnøring i halsen eller kvælningss fornemmelse
 - Synke- eller talebesvær
 - Fornemmelse af svimmelhed eller besvimelse
 - Tab af kontrol med urin eller afføring
 - Hurtige hjerteslag
 - Nældefeber (som kløende, bulet hududslæt), der breder sig hurtigt
 - Rødme
 - Alvorlige mavekramper eller -smerter, opkastning eller diarré

- ***Brug adrenalininjektionsanordningen som anvist af din læge, og søg omgående akut lægehjælp.***

Din læge vil ordinere en anordning til injektion af adrenalin til brug ved en alvorlig allergisk reaktion. Lægen vil instruere dig og en person, der kan hjælpe dig, i hvornår og hvordan der skal bruges adrenalin. Sørg for altid at medbringe adrenalininjektionsanordningen.

I mindst de første 6 måneder af behandlingen skal der være nogen hos dig, når du selv injicerer Palynziq. Denne person skal blive hos dig i mindst 1 time efter injektionen for at se, om du får tegn og symptomer på en svær allergisk reaktion, og skal om nødvendigt give dig en adrenalininjektion og ringe efter akut lægehjælp.

Hvis du får en svær allergisk reaktion, må du ikke fortsætte med at bruge Palynziq, før du har talt med den læge, der ordinerede Palynziq til dig. Fortæl din læge, at du har haft en svær allergisk reaktion. Lægen vil fortælle dig, om du kan fortsætte med Palynziq-behandlingen.

Så lang tid tager det at sænke fenylalaninniveauet i blodet

Lægen starter med at give dig en lav dosis af Palynziq og øger den langsomt. Det tager tid at finde frem til den dosis, der er bedst til at sænke fenylalaninniveauet i blodet. De fleste mennesker reagerer inden for 18 måneder, men det kan sommetider tage op til 30 måneder.

Injektion af andre lægemidler, som indeholder PEG, mens du bruger Palynziq

Palynziq indeholder et stof, der kaldes polyethylenglykol (PEG). Hvis du injicerer Palynziq samtidig med et andet injicerbart lægemiddel, som indeholder PEG, som f.eks. PEGyleret medroxyprogesteronacetat, kan du få en allergisk reaktion. Fortæl det altid til lægen eller apotekpersonalet, hvis du injicerer anden medicin eller har gjort det for nylig.

For lavt niveau af fenylalanin i blodet

Du kan få et niveau af fenylalanin i blodet, som er for lavt, når du bruger Palynziq. Lægen vil kontrollere fenylalaninniveauet i blodet en gang om måneden. Hvis dit fenylalaninniveau i blodet er for lavt, vil lægen muligvis bede dig om at ændre din kost og/eller sænke din dosis af Palynziq. Lægen vil kontrollere fenylalaninniveauet i blodet hver 2. uge, indtil fenylalaninniveauet i dit blod er blevet normalt igen.

Børn og unge

Det vides ikke, om Palynziq er sikkert og effektivt til børn og unge i alderen under 16 år med PKU, og lægemidlet bør derfor ikke anvendes til personer under 16 år.

Brug af anden medicin sammen med Palynziq

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Palynziq frarådes under graviditet, medmindre din tilstand kræver behandling med Palynziq, og andre metoder til regulering af fenylalaninniveauet i dit blod ikke virker. Hvis dit fenylalaninniveau er for højt eller for lavt under graviditet, kan det skade dig eller barnet. Du og lægen beslutter, hvordan du bedst muligt styrer fenylalaninniveauet i blodet. Det er meget vigtigt at holde fenylalaninniveauet under kontrol før og under graviditeten.

Det vides ikke, om Palynziq går over i mælken, eller om det vil påvirke barnet. Tal med sundhedspersonalet om, hvordan du bedst muligt ernærer dit barn, når du bruger Palynziq.

Det vides ikke, om Palynziq påvirker frugtbarheden. Dyreforsøg tyder på, at kvinder kan have svært ved at blive gravide, hvis deres fenylalaninniveau er unormalt lavt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Palynziq kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis du får en svær allergisk reaktion.

Palynziq indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. fyldt injektionssprøjte, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

3. Sådan skal du bruge Palynziq

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Palynziq gives som en injektion under huden (subkutan injektion).

Dosis

- Du starter med Palynziq i den laveste dosis. Du skal bruge injektionssprøjten med 2,5 mg én gang ugentligt i mindst de første 4 uger. Injektionssprøjten med 2,5 mg har et hvidt stempel.
- Lægen øger derefter langsomt din dosis og/eller hvor ofte du injicerer Palynziq. Lægen fortæller dig, hvor længe du skal fortsætte med hver dosis. Når din dosis bliver øget langsomt over tid, kan kroppen tilpasse sig lægemidlet.
- Målet er at nå en daglig dosis, der sænker fenylalaninniveauet i dit blod, så det ligger i målområdet på 120 til 600 mikromol/l og ikke giver for mange bivirkninger. Patienterne har som regel brug for en daglig dosis på 20 mg, 40 mg eller 60 mg for at nå målniveauet for fenylalanin i blodet.

Eksempel på trin til at nå målniveauet for fenylalanin i blodet

Palynziq-dosis og hvor tit den tages	Injektionssprøjtens farve
2,5 mg én gang ugentligt	Hvidt stempel
2,5 mg to gange ugentligt	
10 mg én gang ugentligt	Grønt stempel
10 mg to gange ugentligt	
10 mg fire gange ugentligt	
10 mg dagligt	
20 mg dagligt	Blåt stempel
40 mg dagligt (2 injektioner af 20 mg fyldt injektionssprøjte) ¹	
60 mg dagligt (3 injektioner af 20 mg fyldt injektionssprøjte) ¹	

¹ Hvis du har brug for mere end én injektion for at få din daglige dosis, skal alle injektionerne udføres på samme tid på dagen, og injektionsstederne skal være mindst 5 centimeter fra hinanden. Du må ikke fordele den daglige dosis over dagen.

- Lægen vil fortsat kontrollere dit fenylalaninniveau i blodet under behandlingen og vil muligvis justere din dosis af Palynziq eller bede dig om at ændre din kost.
- Lægen har brug for at kontrollere fenylalaninniveauet i blodet en gang om måneden for at undersøge, om lægemidlet virker godt nok.

Start med Palynziq

- Sundhedspersonalet giver dig injektionen med Palynziq, indtil du selv (eller en plejer) kan gøre det.
- Lægen ordinerer medicin til dig, som du skal tage før injektionen med Palynziq, f.eks. paracetamol, fexofenadin og/eller ranitidin. Disse lægemidler er med til at reducere symptomerne på en allergisk reaktion.
- Sundhedspersonalet overvåger dig i mindst 1 time, efter at du har fået Palynziq, for tegn og symptomer på en allergisk reaktion.
- Din læge vil også ordinere en anordning til injektion af adrenalin til brug ved en eventuel svær allergisk reaktion. Sundhedspersonalet fortæller dig også, hvilke tegn og symptomer du skal være opmærksom på, og hvad du skal gøre, hvis du får en svær allergisk reaktion.
- Lægen vil vise dig, hvornår og hvordan du skal bruge anordningen til injektion af adrenalin. Sørg for altid at medbringe den.

Sådan fortsætter du med Palynziq

- Dette lægemiddel findes i fyldte injektionssprøjter med 3 forskellige styrker (2,5 mg-hvidt stempel, 10 mg-grønt stempel og 20 mg-blåt stempel). Du skal muligvis bruge mere end én fyldt injektionssprøjte til den ordinerede dosis. Sundhedspersonalet fortæller dig, hvilken injektionssprøjte, eller kombination af sprøjter, du skal bruge, og viser dig (eller en plejer), hvordan Palynziq skal injiceres.
- "Brugsanvisning" (punkt 7 i denne indlægsseddel) viser dig:
 - hvordan du klargør og injicerer Palynziq, og
 - hvordan du kasserer Palynziq-injektionssprøjter korrekt efter brug
- Lægen fortæller dig, hvor længe du skal fortsætte med at tage medicin som f.eks. paracetamol, fexofenadin og/eller ranitidin, før du tager Palynziq.

- I mindst de første 6 måneder af behandlingen med Palynziq skal du have nogen hos dig, når du selv injicerer Palynziq, og i mindst 1 time efter injektionen for at holde øje med tegn og symptomer på en svær allergisk reaktion og for, om nødvendigt, at give dig en injektion med adrenalin og ringe efter akut lægehjælp.
 - Din læge vil instruere personen i tegn og symptomer på en svær allergisk reaktion, og i hvordan man giver en injektion med adrenalin.
 - Lægen vil fortælle dig, om du har brug for en observatør i mere end 6 måneder.
- Du må ikke ændre dit proteinindtag, medmindre lægen beder dig om det.

Hvis du har brugt for meget Palynziq

Hvis du har brugt for meget Palynziq, skal du fortælle det til lægen. Se punkt 4 for at få oplysninger om, hvad du skal gøre på basis af dine symptomer.

Hvis du har glemt at bruge Palynziq

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den næste dosis på det planlagte tidspunkt. Du må ikke tage to doser Palynziq som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Palynziq

Hvis du holder op med behandlingen med Palynziq, vil fenylalaninniveauet i dit blod sandsynligvis stige. Kontakt lægen, før du stopper med Palynziq-behandlingen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner er meget almindelige (*forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer*) og varierer i sværhedsgrad. Symptomer på allergiske reaktioner kan blandt andet være hududslæt, kløe, hævelse af hoved eller ansigt, kløende eller rindende øjne, hoste, vejrtrækningsbesvær, hvæsende vejrtrækning og fornemmelse af svimmelhed. Lægen vil fortælle dig, hvordan du skal behandle de allergiske reaktioner på basis af sværhedsgraden af reaktionen, og vil ordinere yderligere medicin til behandling af reaktionen. Nogle af disse allergiske reaktioner kan være mere alvorlige, som beskrevet nedenfor, og vil kræve øjeblikkelig behandling.

Alvorlige bivirkninger omfatter:

- Pludselige svære allergiske reaktioner: (*Almindelige – forekommer hos op til 1 ud af 10 personer*). Hold op med at injicere Palynziq, hvis du bemærker pludselige alvorlige tegn på allergi eller en kombination af de tegn, der er anført nedenfor.
 - Hævelse af ansigt, øjne, læber, mund, hals, tunge, hænder og/eller fødder
 - Vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning
 - Sømmensnøring i halsen eller kvælningsfornemmelse
 - Synke- eller talebesvær
 - Fornemmelse af svimmelhed eller besvimelse
 - Tab af kontrol med urin eller afføring
 - Hurtige hjerteslag
 - Nældefeber (som kløende, bulet hududslæt), der breder sig hurtigt
 - Rødme
 - Alvorlige mavekramper eller -smerter, opkastning eller diarré

Brug adrenalininjektionsanordningen som anvist af din læge, og søg omgående akut lægehjælp.

Din læge vil ordinere en anordning til injektion af adrenalin til brug ved en alvorlig allergisk reaktion. Lægen vil undervise og instruere dig og en person, der kan hjælpe dig, i hvornår og hvordan der skal bruges adrenalin. Sørg for altid at medbringe adrenalininjektionsanordningen.

Kontakt **omgående** lægen, hvis du har følgende:

- En type allergisk reaktion, der kaldes serumsygdom, som omfatter en kombination af feber (høj temperatur), udslæt, muskel- og ledsmerter (*Almindelig – forekommer hos op til 1 ud af 10 personer*)

Andre bivirkninger

Meget almindelig: forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer

- hudrødme, hævelse, blå mærker, ømhed eller smerter dér, hvor du injicerede Palynziq
- ledsmerter
- fald i komplementfaktor C3- og C4-proteiner (som er dele af dit immunsystem) i blodprøve
- allergisk reaktion
- for lavt niveau af fenylalanin i blodprøver
- hovedpine
- hududslæt
- mavesmerter
- kvalme
- opkastning
- nældefeber (hævet kløende udslæt på huden)
- kløe
- udtynding eller tab af hår
- hoste
- stigning i CRP (c-reaktivt protein) i blodprøve (CRP er et protein, der indikerer, at du har betændelse)
- hævede kirtler i halsen, armhulen eller lysken
- hudrødme
- muskelsmerter

Almindelig: forekommer hos op til 1 ud af 10 personer

- vejrtrækningsbesvær
- ledstivhed
- ledhævelse
- muskelstivhed
- hududslæt med små buler
- blæredannelse eller afskalning af det yderste lag af huden

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på injektionssprøjtens etiket, bakkellåget og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Hvis det er nødvendigt, kan du opbevare Palynziq i den forseglede bakke uden for køleskabet (under 25 °C) i op til én periode på 30 dage væk fra varmekilder. Registrer den dato, hvor du tager lægemidlet ud af køleskabet, på den uåbnede produktbakke. Når produktet har været opbevaret uden for køleskabet, må du ikke lægge det i køleskabet igen.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis den fyldte injektionssprøjte er beskadiget, eller hvis du bemærker, at væsken er misfarvet eller uklar, eller hvis du kan se partikler.

Anvend en sikker bortskaffelsesprocedure for injektionssprøjter. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Palynziq indeholder:

- Aktivt stof/aktive stoffer: pegvaliase. Hver 2,5 mg fyldt injektionssprøjte indeholder 2,5 mg pegvaliase i 0,5 ml opløsning.
Hver 10 mg fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mg pegvaliase i 0,5 ml opløsning.
Hver 20 mg fyldt injektionssprøjte indeholder 20 mg pegvaliase i 1 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: trometamol, trometamolhydrochlorid, natriumchlorid (se punkt 2 for at få yderligere oplysninger), *trans*-kanelsyre og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Palynziq injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske) er en klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning. Den fyldte injektionssprøjte har automatisk kanyleafskærmning.

Fyldt injektionssprøjte 2,5 mg (hvidt stempel):

Hver 2,5 mg-pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte.

Fyldt injektionssprøjte 10 mg (grønt stempel):

Hver 10 mg-pakning indeholder 1 fyldt injektionssprøjte.

Fyldt injektionssprøjte 20 mg (blåt stempel):

Hver 20 mg-pakning indeholder 1 eller 10 fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/YYYY.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

7. Brugsanvisning

FØR DU STARTER

Læs denne brugsanvisning, før du begynder at bruge den fyldte Palynziq-injektionssprøjte, og hver gang du får en ny recept. Der kan være nye oplysninger. Tal desuden med sundhedspersonalet om din medicinske tilstand eller din behandling.

Følg disse anvisninger nøje, når du bruger Palynziq. Hvis sundhedspersonalet beslutter, at du selv eller din plejer kan give dig injektioner med Palynziq hjemme, vil sundhedspersonalet vise dig eller din plejer, hvordan Palynziq skal injiceres, før du injicerer det første gang. **Injicer ikke** Palynziq, før sundhedspersonalet har vist dig eller din plejer, hvordan Palynziq skal injiceres.

Tal med sundhedspersonalet, hvis du har spørgsmål om, hvordan du skal injicere Palynziq rigtigt.

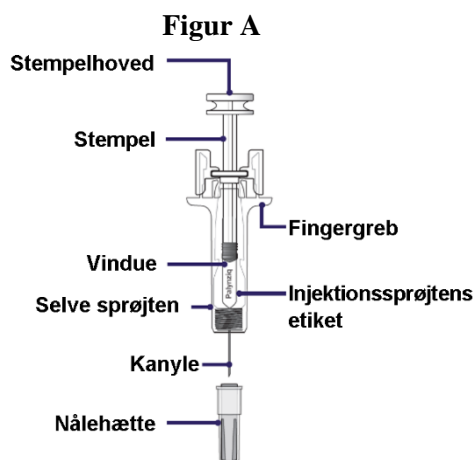
Del ikke dine fyldte injektionssprøjter med andre.

Se punkt 5 i denne indlægsseddel “Opbevaring” for at få anvisninger om opbevaring.

Vigtigt at vide om brugen af din fyldte Palynziq-injektionssprøjte:

- Brug kun hver enkelt fyldt injektionssprøjte én gang. **Brug ikke** en Palynziq-injektionssprøjte mere end én gang.
- **Træk aldrig** stemplet tilbage.
- **Fjern ikke** kanylehætten, før du er klar til at injicere.

Figur A nedenfor viser, hvordan den fyldte injektionssprøjte ser ud før brug.



Vælg den/de rigtige fyldte Palynziq-injektionssprøjte(r) til din dosis:

Kontrollér, at navnet “Palynziq” står på pakningen, når du modtager den/de fyldte Palynziq-injektionssprøjte(r).

- Palynziq fyldte injektionssprøjter fås i 3 forskellige styrker: 2,5 mg, 10 mg og 20 mg.
- Du skal muligvis bruge mere end én fyldt injektionssprøjte til den ordinerede dosis. Sundhedspersonalet fortæller dig, hvilken injektionssprøjte, eller kombination af sprøjter, du skal bruge. Spørg sundhedspersonalet, hvis der er noget, du vil vide.
- Kontrollér hver enkelt pakning og injektionssprøjte, inden du injicerer Palynziq, for at sikre, at du har den rigtige fyldte injektionssprøjte til den ordinerede dosis.

Figur B

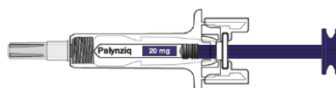
2,5 mg styrke



10 mg styrke



20 mg styrke



SÅDAN GØR DU KLAR TIL INJEKTION

Trin 1: Saml tingene:

Saml tingene til injektionen, og læg dem på en ren, jævn overflade. Tag det antal pakninger, du skal bruge til din dosis, ud af køleskabet.

Ting, du skal bruge til Palynziq-injektionen:

- Palynziq fyldt(e) injektionssprøjte(r) i forseglede/forseglede bakke(r). Hver bakke indeholder 1 injektionssprøjte.
- gaze- eller vattampon
- 1 spritserviet
- 1 plaster
- 1 kanylebeholder eller punktérfast beholder

Trin 2: Tag Palynziq-bakken/bakkerne ud af pakningen, og kontrollér udløbsdatoen:

- Tag de pakninger, du skal bruge til din dosis, ud af køleskabet. Kontrollér udløbsdatoen på pakningen. Hvis udløbsdatoen er overskredet, må du ikke bruge den fyldte injektionssprøjte i denne pakning.
- Åbn hver pakning, og tag den forseglede bakke ud, som du skal bruge til din dosis.
- Anbring hver forseglede bakke på en ren, jævn overflade utilgængeligt for børn og kæledyr.
- Læg pakningen med eventuelle resterende bakker tilbage i køleskabet. Se punkt 5 i denne indlægsseddel "Opbevaring", hvis du ikke har adgang til et køleskab.

Trin 3: Lad Palynziq-bakken/bakkerne ligge ved rumtemperatur i 30 minutter før åbning:

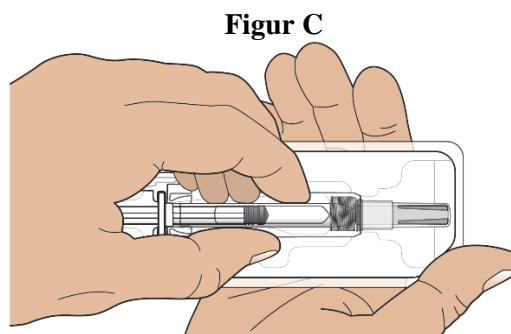
Lad den/de forseglede bakke(r) ligge ved rumtemperatur i **mindst 30 minutter**. Det kan være ubehageligt at injicere koldt Palynziq.

- **Opvarm ikke** den fyldte injektionssprøjte på nogen anden måde. **Brug ikke** en mikroovn, og anbring ikke produktet i varmt vand.

Trin 4: Tag injektionssprøjten ud af bakken:

Træk låget af bakken. Tag fat om den fyldte injektionssprøjte midtpå, og tag den ud af bakken (se figur C).

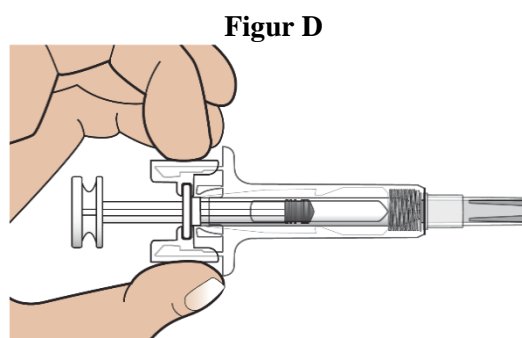
- **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis den ser beskadiget eller brugt ud. Brug en ny fyldt injektionssprøjte til din injektion.
- **Fjern ikke** kanylehætten fra den fyldte injektionssprøjte.
- **Undlad** at omryste eller rulle injektionssprøjten i hænderne.



Trin 5: Kontrollér injektionssprøjtenes styrke, og se efter partikler:

Kontrollér injektionssprøjtenes etiket for at sikre, at du har den korrekte styrke til den ordinerede dosis. Se på væsken gennem vinduet (se figur D). Væsken skal se klar ud og være farveløs til svagt gul. Det er normalt at se en luftboble.

- **Prøv ikke** at trykke eller skubbe boblen ud.
- **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er uklar eller misfarvet, eller der er klumper eller partikler i den. Brug en ny fyldt injektionssprøjte til din injektion.



SÅDAN INJICERER DU PALYNZIQ

Trin 6: Vælg injektionssted.

De anbefalede injektionssteder er:

- Midt foran på lårene.
- Den nederste del maven med undtagelse af et område på 5 centimeter omkring navlen.

Hvis en plejer giver injektionen, kan den øverste del af ballerne og bagsiden af overarmene også anvendes (se figur E).

Bemærk:

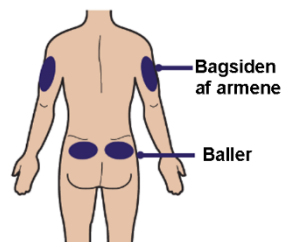
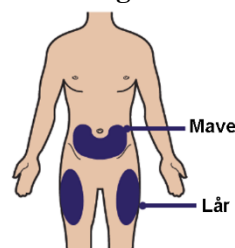
- **Injicer ikke** i skønhedspletter, ar, modermærker, blå mærker, udslæt eller områder, hvor huden er hård, øm, rød, beskadiget, forbrændt, inflammeret eller tatoveret.
- Hvis du har brug for mere end 1 injektion til den daglige dosis, skal injektionsstederne være mindst 5 centimeter fra hinanden (se figur E og F).
- Skift (rotér) injektionssted hver dag. Vælg et injektionssted, der er 5 centimeter fra det/de injektionssted(er), du brugte dagen før. Det kan være samme del af kroppen eller en anden del af kroppen (se figur E og F).

Trin 7: Vask hænderne godt med sæbe og vand (se figur G).

Trin 8: Rens det valgte sted med en spritserviet. Lad huden lufttørre i mindst 10 sekunder, før du injicerer (se figur H).

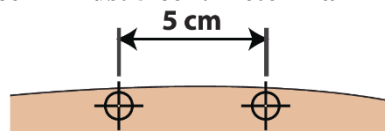
- **Rør ikke** ved det rensede injektionssted.
- **Fjern ikke** kanylehætten, før du er klar til at injicere Palynziq.
- Sørg for at kontrollere, at kanylen ikke er beskadiget eller bøjet, inden du injicerer.

Figur E



Figur F

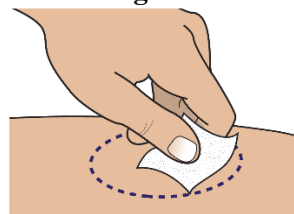
Injicer mindst 5 centimeter fra hinanden



Figur G



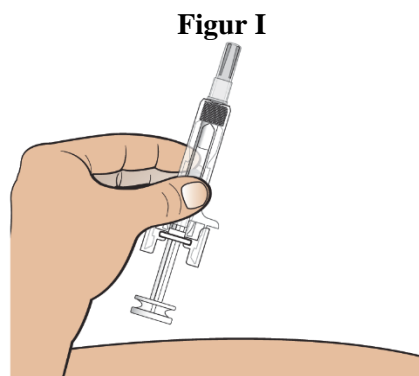
Figur H



Injicer Palynziq

Trin 9: Tag fat om den fyldte injektionssprøjte med den ene hånd med kanylen pegende væk fra dig (se figur I).

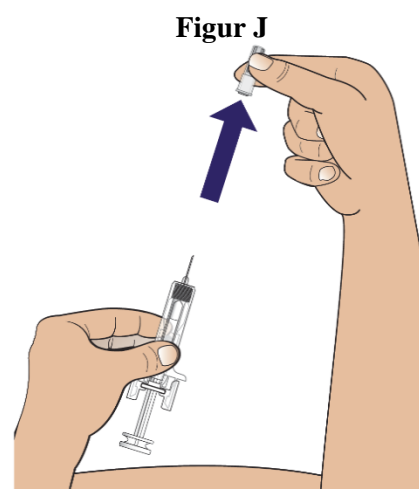
- **Brug ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis den har været tabt. Brug en ny fyldt injektionssprøjte til din injektion.



Trin 10: Træk kanylehætten lige af kanylen (se figur J).

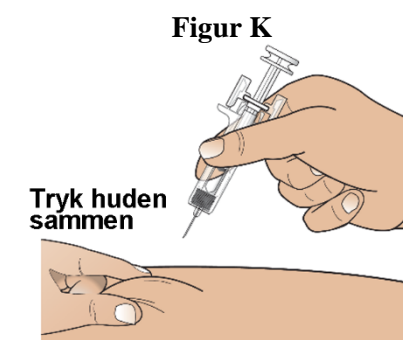
- **Drej ikke** kanylehætten, mens du tager den af.
- **Hold ikke** fast i den fyldte injektionssprøjtes stempel eller stempelhoved, når du tager kanylehætten af.

Du kan måske se en dråbe væske på spidsen af kanylen. Det er normalt. **Tør ikke** dråben væk. Kassér kanylehætten i en kanylebeholder eller en punkterfast beholder.



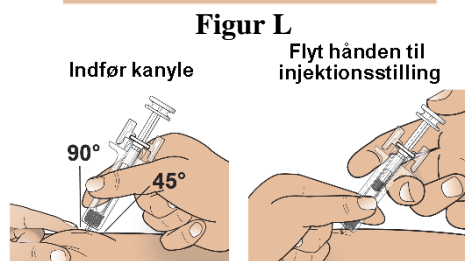
Trin 11: Hold på den fyldte sprøjtes midte i den ene hånd mellem tommel- og pegefinger. Brug den anden hånd til at trykke huden op omkring injektionsstedet. Hold godt fast i huden (se figur K).

- **Rør ikke** ved stempelhovedet, mens du fører kanylen ind i huden.

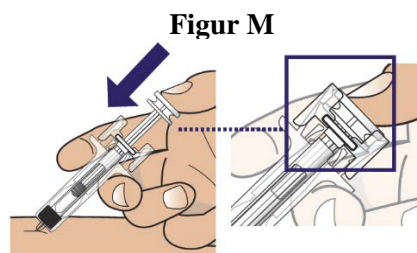


Trin 12: Før kanylen helt ind i den sammentrykkede hud i en vinkel på 45 til 90 grader med en hurtig bevægelse (se figur L).

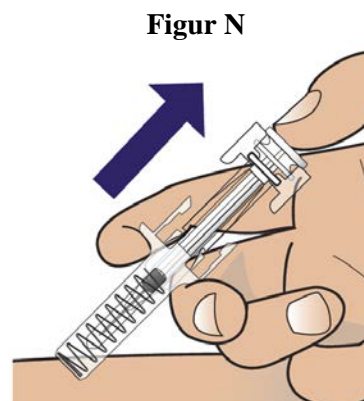
Slip den sammentrykkede hud. Brug denne hånd til at holde bunden af injektionssprøjten rolig. Anbring den anden hånds tommelfinger på stempelhovedet (se figur L).



Trin 13: Brug tommelfingeren til at skubbe stemplet langsomt og roligt så langt ind, som det kan komme, for at injicere al medicinen (se figur M). Det kan kræve et hårdere tryk at injicere al medicinen ved styrken 10 mg og 20 mg.



Trin 14: Flyt langsomt tommelfingeren for at give slip på stemplet, så kanylen automatisk bliver dækket af injektionssprøjten (se figur N).



Behandl injektionsstedet

Trin 15: Behandl injektionsstedet (hvis det er nødvendigt).

Hvis du ser dråber af blod på injektionsstedet, trykkes en steril vat- eller gazetampon mod injektionsstedet og holdes der i ca. 10 sekunder. Du kan dække injektionsstedet med et hæfteplaster, hvis det er nødvendigt.

Hvis der kræves mere end én injektionssprøjte:

Trin 16: Hvis sundhedspersonalet har fortalt dig, at du skal bruge mere end én injektionssprøjte til din dosis, gentager du trin 4 til 15 ovenfor for hver injektionssprøjte, du bruger.

- **Bemærk: Udfør ikke** flere injektioner på det samme sted. Der skal være mindst 5 centimeter mellem injektionsstederne. Se trin 6 om valg af injektionssted.
- Hvis der kræves flere injektionssprøjter til én enkelt dosis, skal du injicere dem på samme tid på dagen. Doser må ikke fordeles over dagen.

Hvis din dosis kræver mere end én injektionssprøjte, gentager du straks trin 4 til 15 for hver injektionssprøjte, du bruger.

EFTER INJEKTIONEN

Bortskaf de brugte injektionssprøjter

Læg brugte kanyler og injektionssprøjter i en kanylebeholder eller en punktérfast beholder straks efter brug. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet om, hvordan beholderen bortskaffes på den rigtige måde. Anvend en sikker bortskaffelsesprocedure for injektionssprøjter.