

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palynziq 2,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Palynziq 10 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Palynziq 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2,5 mg:n esitäytetty ruisku sisältää 2,5 mg pegvaliaasia (*pegvaliasum*) 0,5 ml:ssa liuosta.
Yksi 10 mg:n esitäytetty ruisku sisältää 10 mg pegvaliaasia (*pegvaliasum*) 0,5 ml:ssa liuosta.
Yksi 20 mg:n esitäytetty ruisku sisältää 20 mg pegvaliaasia (*pegvaliasum*) 1 ml:ssa liuosta.

Vahvuus ilmoittaa pegvaliaasin fenyylialaniiniammoniakkilyaasin (rAvPAL) puolikkaan määrän ottamatta huomioon PEGylaatia.

Vaikuttava aine on kovalenttinen fenyylialaniiniammoniakkilyaasi-proteiinin (rAvPAL)* konjugaatti NHS-metoksipolyetyleeniglykolin (NHS-PEG) kanssa.

* *Anabaena variabilis* rAvPAL on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia coli* -bakteereissa.

Tämän lääkevalmisteen tehoa ei pidä verrata saman terapeutin luokan minkään muun PEGyloidun tai ei-PEGyloidun proteiinin tehoon. Lisätietoa, ks. kohta 5.1.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioon).

Väritön tai vaaleankeltainen, kirkas tai hieman opalisoiva liuos, jonka pH on 6,6–7,4.

2,5 mg:n esitäytetty ruisku:

Osmolaliteetti: 260–290 mOsm/kg

10 mg:n ja 20 mg:n esitäytetty ruisku:

Osmolaliteetti: 285–315 mOsm/kg, viskoosinen liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Palynziq on tarkoitettu vähintään 16-vuotiaiden fenyyliketonuriaa (PKU) sairastavien potilaiden hoitoon, kun potilaalla on riittämätön veren fenyylialaniininhallinta (veren fenyylialaniinitasot ovat yli 600 mikromol/l) huolimatta aiemmasta hoidosta saatavana olevilla hoitovaihtoehtoilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Palynziq-hoito on toteutettava sellaisen lääkärin johdolla, jolla on kokemusta PKU:n hoidosta.

Annostus

Ennen hoidon aloittamista on mitattava fenyylialaniinitaso. Fenyylialaniinitason tarkistaminen kerran kuukaudessa on suositeltavaa.

Ravinnosta saatavan fenyylialaniinin määrän tulisi pysyä vakaana, kunnes ylläpitoannos on saavutettu.

Annostusohjelmat

Hoidon aloitus

Suosittu Palynziq-aloitusannos on 2,5 mg annettuna kerran viikossa 4 viikon ajan.

Annoksen suurentaminen

Annosta on suurennettava asteittain sen päivittäisen ylläpitoannoksen siedettävyyden mukaan, joka tarvitaan fenyylialaniinitason 120–600 mikromol/l saavuttamiseen veressä taulukon 1 mukaisesti.

Ylläpito

Ylläpitoannos on yksilöllinen potilaan veren fenyylialaniinitason hallinnan (ts. fenyylialaniinitaso välillä 120–600 mikromol/l) saavuttamiseksi ottaen huomioon Palynziq-valmisteen siedettävyyden potilaille sekä potilaan proteiinin saanti ravinnosta (taulukko 1).

Taulukko 1: Suositeltu annostusohjelma

	Annos¹ annettuna ihon alle	Kesto ennen seuraavaa annoksen suurenusta
Hoidon aloitus	2,5 mg kerran viikossa	4 viikkoa ²
Annoksen suurentaminen	2,5 mg kaksi kertaa viikossa	1 viikko ²
	10 mg kerran viikossa	1 viikko ²
	10 mg kaksi kertaa viikossa	1 viikko ²
	10 mg neljä kertaa viikossa	1 viikko ²
	10 mg vuorokaudessa	1 viikko ²
Ylläpito ³	20 mg vuorokaudessa	12–24 viikkoa ²
	40 mg vuorokaudessa (2 peräkkäistä injektioita 20 mg:n esitäytetyllä ruiskulla) ⁴	16 viikkoa ²
	60 mg vuorokaudessa (3 peräkkäistä injektioita 20 mg:n esitäytetyllä ruiskulla) ⁴	Suosittu enimmäisannos

¹ Mikäli veren fenyylialaniinitasot ovat alle 30 mikromol/l, ravinnosta saatavan proteiinin määrä on suurennettava sopivalle tasolle ja sen jälkeen Palynziq-annosta on tarvittaessa pienennettävä (ks. kohta 4.4, Hypofenyylialaninemia).

² Annoksen suurennusvaiheet voivat edellyttää lisääntynyttä lisäaikaan sen mukaan, miten potilas sietää Palynziq-hoitoa.

³ Ylläpitoannos on yksilöllinen, jotta potilas saavuttaa veren fenyylialaniinitasot välillä 120–600 mikromol/l.

⁴ Jos yhden annoksen antamista varten tarvitaan useita injektioita, ne on annettava samaan kellonaikaan ja injektiokohtien välillä on oltava vähintään 5 cm. Annoksia ei saa jakaa eri kellonaikoihin (ks. Antotapa).

Annoksen muutokset

Palynziq-hoidon annoksen suurennuksen ja ylläpidon aikana potilailla voi ilmetä veren fenyylialaniinitasoa, jotka ovat alle 30 mikromol/l. Hypofenyylialaninemiaa hoitamiseksi ravinnosta saatavan proteiinin määrä on suurennettava sopivalle tasolle, ja sen jälkeen Palynziq-annosta on tarvittaessa pienennettävä. Mikäli potilaalla ilmenee hypofenyylialaninemiaa asianmukaisesta proteiinin saannista huolimatta, annoksen pienennyksen odotetaan olevan tehokkain keino hoitaa hypofenyylialaninemiaa (ks. kohta 5.2, Altistusvaikutus). Potilaita on seurattava 2 viikon välein, kunnes veren fenyylialaniinitasot ovat kliinisesti hyväksyttävällä alueella (ks. kohta 4.4, Hypofenyylialaninemia).

Mikäli hypofenyylialaninemia kehittyy ennen päivittäisannostuksen saavuttamista, annos voidaan pienentää edelliseen annostasoon. Mikäli hypofenyylialaninemia kehittyy, kun päivittäinen annostus on saavutettu, annosta voidaan pienentää vähintään 10 mg:n askelin, jotta saavutetaan kliinisesti hyväksyttävät veren fenyylialaniinitasot, jotka saadaan myös ylläpidettyä. Mikäli potilaalla ilmenee hypofenyylialaninemiaa annoksella 10 mg/vrk, annos voidaan pienentää 5 mg:aan/vrk.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Palynziq-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa syntymästä alle 16 ikävuoteen ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot 16–18 vuoden ikäisistä potilaista on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1. Annostus näille potilaille on sama kuin aikuisille.

Antotapa

Ihon alle. Esitötetyt ruiskut ovat kertakäyttöisiä.

Akuutin systeemisen yliherkkyyksireaktion mahdollisuuden vuoksi hoidon aloitusvaiheessa ja annoksen suurennusvaiheessa (aika ennen veren fenyylialaniinitasojen alle 600 mikromol/l saavuttamista vakaalla annoksella; ks. kohta 4.8) on annettava esilääkitystä ennen kutakin annosta. Potilaita tulee neuvoa ottamaan esilääkityksenä H1-reseptoriantagonistia, H2-reseptoriantagonistia ja kuumelääkettä. Ylläpito-hoidon aikana esilääkitystä voidaan harkita uudelleen myöhempiä injektioita varten sen mukaan, miten potilas sietää Palynziq-hoitoa.

Hoito on aloitettava terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa, ja potilaita on seurattava tarkasti vähintään 60 minuuttia tämän alkuvaiheen injektion / näiden alkuvaiheen injektioiden jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Ennen ensimmäistä Palynziq-annosta potilaalle on opetettava akuutin systeemisen yliherkkyyksireaktion merkit ja oireet ja häntä on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos reaktio ilmenee, sekä käyttämään adrenaliinin injektointilaitetta (automaattista injektoria tai esitötettyä ruiskua/kynää).

Potilaita on neuvottava pitämään adrenaliinin injektointilaitetta aina mukanaan koko Palynziq-hoidon ajan.

Vähintään hoidon ensimmäisten 6 kuukauden ajan, kun potilas injektioi valmisteen itse (ts. kun valmisteen anto ei tapahdu terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa), injektioinnin aikana ja vähintään 60 minuutin ajan injektioinnin jälkeen paikalla täytyy olla tarkkailija.

Tarkkailija on henkilö, joka:

- on potilaan seurassa Palynziq-injektion antamisen aikana ja sen jälkeen,
- pystyy tunnistamaan akuutin systeemisen yliherkkyyksireaktion merkit ja oireet,
- voi soittaa hätänumeroon ja antaa adrenaliinia tarvittaessa.

6 kuukauden Palynziq-hoidon jälkeen tarkkailijan tarpeellisuutta voidaan harkita uudelleen.

Ennen kuin potilas injektoidaan itse, terveydenhuollon ammattilaisen pitää

- kouluttaa potilas ja arvioida potilaan kyky injektoida itse tätä lääkevalmistetta
- kouluttaa tarkkailija tunnistamaan akuutin systeemisen yliherkkyyksireaktion merkit ja oireet ja toimittamaan potilas välittömästi lääkärin hoitoon, jos reaktio ilmenee, sekä käyttämään adrenaliinin injektointilaitetta (automaattista injektoria tai esitäytettyä ruiskua/kynää).

Lääkkeen uudelleenanto lievien tai keskivaikeiden akuuttien systeemisten yliherkkyyksireaktioiden jälkeen: määräävän lääkärin on otettava huomioon lääkevalmisteen uudelleenannon riskit ja hyödyt ensimmäisen lievän tai keskivaikean akuutin systeemisen yliherkkyyksireaktion korjaantumisen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Kun lääkevalmistetta annetaan uudelleen, ensimmäinen annos on annettava terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa paikassa, jossa akuutteja systeemisiä yliherkkyyksireaktioita voidaan hoitaa.

Suosittelut injektointikohdat kehossa ovat: etureiden keskiosa ja vatsan alaosa, lukuun ottamatta 5 cm:n aluetta navan ympärillä. Jos huoltaja antaa injektion, pakaroiden yläosa ja olkavarsien takaosa ovat myös sopivia injektointikohtia.

Palynziq-valmistetta ei saa injektoida luomiin, arpiin, syntymämerkkeihin, mustelmiin, ihottumakohtiin tai alueille, joilla iho on kovaa, aristavaa, punoittavaa, vahingoittunutta, palanutta, tulehtunutta tai tatuoitua. Injektiokohta on tarkistettava punoituksen, turvotuksen ja aristuksen varalta.

Potilaita tai huoltajaa on neuvottava kierrättämään ihonalaisten injektioiden antokohtia. Jos yhden annoksen antamista varten tarvitaan useita injektioita, injektiokohtien välillä on oltava vähintään 5 cm.

Palynziq on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on värimuutoksia, se on sameaa tai siinä on näkyviä hiukkasia.

4.3 Vasta-aiheet

Vaikea systeeminen yliherkkyyksireaktio tai lievän tai keskivaikean akuutin systeemisen yliherkkyyksireaktion uusiutuminen pegvaliasille, kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille tai muulle PEGyloidulle lääkevalmisteelle (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyyksireaktiot

Yliherkkyyksireaktioita, mukaan lukien akuutit systeemiset yliherkkyyksireaktiot, angioedeema ja seerumitauti on raportoitu Palynziq-hoitoa saaneilla potilailla, ja näitä voi ilmetä milloin tahansa hoidon aikana. Palynziq saattaa myös lisätä yliherkkyyttä muille PEGyloiduille injektoitaville lääkevalmisteille (ks. Palynziq-valmisteen vaikutus muihin PEGyloituihin injektoitaviin lääkevalmisteisiin).

Kliinisissä tutkimuksissa 16 potilasta 285:stä (6 %) sai 25 akuuttia systeemistä yliherkkyyksireaktiota, joiden vaikeutta ei eritelty. Akuutteja systeemisiä yliherkkyyksireaktioita hoidettiin antamalla adrenaliinia (44 %, 11/25 episodtia), kortikosteroideja (56 %, 14/25 episodtia), antihistamiineja (56 %, 14/25 episodtia) ja/tai happea (8 %, 2/25 episodtia). Neljä potilasta 16:sta (1 %, 4/285) sai yhteensä viisi akuutin systeemisen yliherkkyyksireaktion episodtia, jotka katsottiin vaikeiksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa havaittujen akuuttien systeemisten yliherkkyyksireaktioiden taustamekanismi oli ei-IgE-välitteinen tyyppi III (immuunikompleksivälitteinen) yliherkkyyks (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa seerumitautia raportoitiin 7 potilaalla 285:stä (2 %). Kolmella potilaalla näistä seitsemästä (1 %) oli vaikea seerumitauti (ks. kohta 4.8).

Yliherkkyyksireaktioiden hoidon on perustuttava reaktion vaikeuteen. Kliinisissä tutkimuksissa tämä on sisältänyt annoksen muuttamisen, hoidon keskeytyksen, lisäantihistamiinit, kuumelääkkeet ja/tai kortikosteroidit.

Akuutit systeemiset yliherkkyyksireaktiot edellyttävät hoitoa adrenaliinilla sekä välitöntä lääkärin hoitoa. Tätä lääkevalmistetta saaville potilaille on määrättävä adrenaliinin injektointilaitte (automaatti-injektori tai esitäytetty ruisku/kynä). Potilaita on neuvottava pitämään adrenaliinin injektointilaitetta aina mukanaan koko Palynziq-hoidon ajan. Potilaat ja tarkkailija on koulutettava tunnistamaan akuutin systeemisen yliherkkyyksireaktion merkit ja oireet sekä käyttämään adrenaliinin injektointilaitetta hätätilanteessa. Heille on myös kerrottava tarpeesta hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Adrenaliinin käyttöön liittyvät vaarat on otettava huomioon määrättäessä Palynziq-valmistetta. Katso täydelliset tiedot adrenaliinin valmistetiedoista.

Akuutin systeemisen yliherkkyyksireaktion mahdollisuuden vuoksi hoidon aloitusvaiheessa ja annoksen suurenusvaiheessa on annettava esilääkitystä ennen kutakin annosta (ks. kohta 4.2, Antotapa). Potilaita tulee neuvoa ottamaan esilääkityksenä H1-reseptoriantagonistia, H2-reseptoriantagonistia ja kuumelääkettä. Ylläpito-hoidon aikana esilääkitystä voidaan harkita myöhempiä injektioita varten sen mukaan, miten potilas sietää Palynziq-hoitoa. Vähintään hoidon ensimmäisten 6 kuukauden ajan, kun potilas injektoi valmisteen itse (ts. kun valmisteen anto ei tapahdu terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa), injektoinnin aikana ja vähintään 60 minuutin ajan injektoinnin jälkeen paikalla täytyy olla tarkkailija (ks. kohta 4.2, Antotapa).

Jos potilaalla ilmenee vaikea systeeminen yliherkkyyksireaktio tai uusiutuu lievä tai keskivaikea akuutti systeeminen yliherkkyyksireaktio, potilaan on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon ja Palynziq-hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3). Määrävän lääkärin on otettava huomioon lääkevalmisteen uudelleenannon riskit ja hyödyt ensimmäisen lievän tai keskivaikean akuutin systeemisen yliherkkyyksireaktion korjaantumisen jälkeen. Kun lääkevalmistetta annetaan uudelleen, ensimmäinen annos on annettava esilääkityksen kanssa ja terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa paikassa, jossa akuutteja systeemisiä yliherkkyyksireaktioita voidaan hoitaa. Määrävän lääkärin on jatkettava esilääkityksen määräämistä tai harkittava esilääkityksen käytön jatkamista.

Annoksen muuttaminen ja aika vasteen saavuttamiseen

Vasteen saavuttamiseen kuluva aika (veren fenyylialaniinitasojen ≤ 600 mikromol/l saavuttaminen) vaihtelee potilaskohtaisesti. Vasteen saavuttamiseen kulunut aika vaihteli 0,5 kuukaudesta 30 kuukauteen. Suurin osa potilaista (66 %) saavutti vasteen, kun kokonaihoitoa oli kestänyt 18 kuukautta. Lisäksi 7 %:lle potilaista kehittyi vaste Palynziq-hoitoon 18 kuukauden hoidon jälkeen. Jos potilas ei saavuta kliinisesti merkittävää veren fenyylialaniinitason laskua 18 kuukauden hoidon jälkeen, hoidon jatkamista on harkittava uudelleen. Lääkäri voi päättää yhdessä potilaan kanssa jatkaa Palynziq-hoitoa, jos potilaalle on hoidosta muuta hyötyä (esim. mahdollisuus lisätä proteiinin saantia tavanomaisesta ravinnosta tai neurokognitiivisten oireiden paraneminen).

Palynziq-valmisteen vaikutus muihin PEGyloituihin injektoitaviin lääkevalmisteesiin

PEGyloidut proteiinit voivat aiheuttaa immuunivasteen. Koska vasta-aineet sitoutuvat pegvaliaasin PEG-osaan, sitoutumista muihin PEGyloituihin lääkeaineisiin saattaa ilmetä, samoin kuin lisääntynyttä yliherkkyyttä muille PEGyloiduille injektoitaville aineille. Palynziq-valmisteen kerta-annostutkimuksessa, johon osallistui PKU:ta sairastavia aikuispotilaita, kaksi potilasta, jotka saivat samanaikaisesti PEGiä sisältävää medroksiprogesteroniasetaattisuspensiota injektiona, saivat yliherkkyyksireaktiot. Toisella näistä kahdesta potilaasta ilmeni yliherkkyyksireaktio päivänä 15 yhden Palynziq-annoksen jälkeen 15 minuutin sisällä medroksiprogesteroniasetaatti-injektion saamisen jälkeen, ja myöhemmin hänellä ilmeni akuutti systeeminen yliherkkyyksireaktio päivänä 89 30 minuuttia seuraavan medroksiprogesteroniasetaatti-injektion saamisen jälkeen.

Toisella potilaalla ilmeni yliherkkyysoireita päivänä 40 yhden Palynziq-annoksen jälkeen 10 minuuttia medroksiprogesteroniasetaattisuspension injektioon jälkeen. Palynziq-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa suurimmalle osalle potilaista kehittyi anti-PEG IgM- ja IgG-vasta-aineita Palynziq-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8). Anti-PEG-vasta-aineiden vaikutus muiden PEGiä sisältävien lääkevalmisteiden kliiniseen vaikutukseen on tuntematon.

Hypofenyylialaninemia

Kliinisissä tutkimuksissa 125 potilaalle 285:stä (44 %) kehittyi yhteensä 237 hypofenyylialaninemiaepisodia (veren fenyylialaniinitasot alle 30 mikromol/l kahdessa peräkkäisessä mittauksessa). Hypofenyylialaninemiaa ilmeni annoksen suurentamisen ja ylläpitovaiheen aikana, Palynziq-hoidon 51. päivästä 1405. päivään (mediaani: 393 päivää Palynziq-hoidon aloittamisesta). Mediaanikesto oli 161 päivää (vaihteluväli: 35–1408). Hypofenyylialaninemian tutkimusten aikana saaneita potilaita neuvottiin lisäämään proteiinin saantia tavanomaisesta ravinnosta ja/tai pienentämään Palynziq-annosta.

Fenyylialaniinitason tarkistaminen kerran kuukaudessa on suositeltavaa. Mikäli potilaan fenyylialaniinitaso on vahvistetusti alle 30 mikromol/l, ravinnosta saatavan proteiinin määrä on suurennettava sopivalle tasolle, ja sen jälkeen Palynziq-annosta on tarvittaessa pienennettävä. (Ks. kohta 4.2.) Mikäli potilaalla ilmenee hypofenyylialaninemiaa asianmukaisesta proteiinin saannista huolimatta, annoksen pienennyksen odotetaan olevan tehokkain keino hoitaa hypofenyylialaninemiaa. Hypofenyylialaninemian saaneita potilaita on seurattava 2 viikon välein, kunnes veren fenyylialaniinitasot ovat kliinisesti hyväksyttävällä alueella. Kroonisen hypofenyylialaninemian pitkäkestoiset kliiniset vaikutukset ovat tuntemattomia.

Eläintutkimusten perusteella Palynziq-hoitoa saavien, raskaana olevien PKU-potilaiden hypofenyylialaninemiaan voi liittyä haittavaikutuksia sikiölle (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Veren fenyylialaniinitasoja on seurattava useammin ennen raskautta ja raskauden aikana.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitäytetty ruisku eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Palynziq-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, johon liittyi normaalitasojen alle pienentynyt veren fenyylialaniinipitoisuus (ks. kohta 5.3).

Kontrolloimattomiin veren fenyylialaniinitasoihin (hyperfenyylialaninemia) ennen raskautta ja raskauden aikana liittyy suurentuneen keskenmenon, merkittävien syntymävikojen (mukaan lukien mikrokefalia ja merkittävät sydämen epämuodostumat), kohdunsisäisen sikiön kasvun viivästymisen ja tulevan älyllisen kehitysvamman ja matalan älykkyydosamäärän vaara. Raskauden aikaisen hypofenyylialaninemian tapauksessa on olemassa sikiön kasvun viivästymisen vaara kohdussa. Hypofenyylialaninemian aiheuttamaa syntymättömään lapseen kohdistuvaa lisävaaraa ei ole määritetty.

Äidin veren fenyylialaniinitasot on pidettävä tiukasti välillä 120–360 mikromol/l sekä ennen raskautta että sen aikana. Palynziq-valmisteen käyttöä raskauden aikana ei suositella, ellei naisen kliininen tila edellytä hoitoa pegvaliaasilla ja vaihtoehtoiset fenyylialaniinitasojen kontrolloimisstrategiat on jo kokeiltu.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö pegvaliaasi ihmisen rintamaitoon. Saatavilla olevat toksikologiset tiedot eläimistä ovat osoittaneet pegvaliaasin erittyvän maitoon. Näiden eläinten jälkeläisillä ei havaittu systeemistä pegvaliaasialtistusta. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Koska tietoja ihmisistä ei ole, Palynziq-valmistetta on annettava imettäville naisille vain, jos mahdollinen hyöty katsotaan imeväiseen kohdistuvaa mahdollista riskiä suuremmaksi.

Hedelmällisyys

Tietoja ihmisistä ei ole saatavilla. Normaaleilla naarasrotilla havaittiin vähentynyttä implantaatiota Palynziq-valmisteen annon jälkeen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Palynziq-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Yliherkkyysoireet, joita voivat olla esimerkiksi huimaus tai pyörtyminen, voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa suurimmalla osalla potilaista ilmeni injektiokohdan reaktioita (93 %), nivelkipua (85 %) ja yliherkkyysoireita (75 %). Kliinisesti merkittävimpiä yliherkkyysoireita olivat akuutti systeeminen yliherkkyysoire (6 %), angioedeema (7 %) ja seerumitauti (2 %) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia esiintyi eniten hoidon aloitusvaiheessa ja annoksen suurennusvaiheessa (aika ennen veren fenyylialaniinitasojen alle 600 mikromol/l saavuttamista vakaalla annoksella), mikä osuu yksiin sen jakson kanssa, jolloin IgM-titterit ja anti-PEG-vasta-ainetasot olivat korkeimmillaan. Yleisyys laski ajan myötä immuunivasteen kypsyessä (ks. kohta Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 on esitetty Palynziq-hoitoa saaneilla potilailla ilmenneet haittavaikutukset.

Esiintymistiheydet ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin esiintymistiheysryhmässä haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Palynziq-hoitoa saaneilla potilailla ilmenneet haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Aloitusvaihe / annoksen suurennusvaihe¹	Ylläpito
Veri ja imukudos	Lymfadenopatia	Yleinen (9,8 %)	Hyvin yleinen (12 %)
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoire ²	Hyvin yleinen (65 %)	Hyvin yleinen (58 %)
	Akuutti systeeminen yliherkkyysoire ³	Yleinen (4,6 %)	Yleinen (1,7 %)
	Angioedeema ³	Yleinen (5,6 %)	Yleinen (2,9 %)
	Seerumitauti ³	Yleinen (2,1 %)	Melko harvinainen (0,6 %)
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen (42 %)	Hyvin yleinen (46 %)
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Yskä ²	Hyvin yleinen (19 %)	Hyvin yleinen (21 %)
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu ^{2,4}	Hyvin yleinen (19 %)	Hyvin yleinen (27 %)
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen (25 %)	Hyvin yleinen (27 %)
	Oksentelu	Hyvin yleinen (19 %)	Hyvin yleinen (25 %)
Iho ja ihonalainen kudος	Hiustenlähtö	Yleinen (6,7 %)	Hyvin yleinen (22 %)
	Nokkosihottuma	Hyvin yleinen (25 %)	Hyvin yleinen (21 %)
	Ihottuma	Hyvin yleinen (33 %)	Hyvin yleinen (23 %)
	Kutina	Hyvin yleinen (25 %)	Hyvin yleinen (22 %)
	Eryteema	Hyvin yleinen (11 %)	Yleinen (5,7 %)
	Ihon kuoriutuminen	Melko harvinainen (0,4 %)	Yleinen (1,7 %)
	Makulopapulaarinen ihottuma	Yleinen (3,5 %)	Yleinen (2,9 %)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu ³	Hyvin yleinen (78 %)	Hyvin yleinen (62 %)
	Lihaskipu	Hyvin yleinen (11 %)	Hyvin yleinen (11 %)
	Nivelten turvotus	Yleinen (6,0 %)	Yleinen (3,4 %)
	Tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys	Yleinen (4,2 %)	Yleinen (5,1 %)
	Nivelten jäykkyys	Yleinen (6,3 %)	Yleinen (2,3 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktio ³	Hyvin yleinen (90 %)	Hyvin yleinen (64 %)

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Aloitusvaihe / annoksen suurennusvaihe ¹	Ylläpito
Tutkimukset	Hypofenyylialaninemia	Hyvin yleinen (15 %)	Hyvin yleinen (61 %)
	Komplementtitekijän C3 tason lasku ⁵	Hyvin yleinen (66 %)	Hyvin yleinen (73 %)
	Komplementtitekijän C4 tason lasku ⁵	Hyvin yleinen (64 %)	Hyvin yleinen (35 %)
	Herkän CRP:n tasojen kohoaminen ⁶	Hyvin yleinen (17 %)	Yleinen (9,1 %)

¹ Hoidon aloitusvaihe ja annoksen suurennusvaihe kuvastavat aikaa ennen veren fenyylialaniinitasojen alle 600 mikromol/l saavuttamista vakaalla annoksella. Kun veren fenyylialaniinitasot alle 600 mikromol/l saavutettiin vakaalla annoksella, potilaiden katsottiin olevan sen jälkeen ylläpitovaiheessa.

² Yliherkkyyssreaktiot kattavat ryhmän termejä, mukaan lukien akuutit systeemiset yliherkkyyssreaktiot, ja ne voivat ilmetä lukuisina oireina, kuten angioedeemana, seerumitautina, ihottumana ja nokkosihottumana.

³ Ks. kohta Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista.

⁴ Vatsakipu kattaa seuraavat termit: vatsakipu, ylävatsakipu ja vatsavaivat.

⁵ Komplementtitekijän C3/C4 tason lasku tarkoittaa normaalin tai korkean lähtötason komplementtiarvon muuttumista matalaksi lähtötason jälkeiseksi komplementtiarvoksi.

⁶ Tarkoittaa herkän CRP:n (hsCRP) tasoja normaalin ylärajan yläpuolella (yli 0,287 mg/dl) 6 kuukauden ajanjaksolla.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Yliherkkyyssreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa 213 potilasta 285:stä (75 %) sai yliherkkyyssreaktioita. Yleisimmät yliherkkyyssreaktiot (joita ilmeni ainakin 10 %:lla potilaista) olivat ihottuma, nokkosihottuma ja yliherkkyys. Yliherkkyyssreaktiot olivat yleisimpiä hoidon aloitusvaiheessa ja annoksen suurennusvaiheessa (65 % potilaista; 921 episodtia keskimäärin 12 kuukauden hoidon aikana) ja vähenivät ylläpitovaiheessa (58 % potilaista; 491 episodtia keskimäärin 28 kuukauden hoidon aikana). Yliherkkyyssreaktion ilmenemisen vaara on 2,6 kertaa suurempi hoidon aloitusvaiheessa tai annoksen suurennusvaiheessa verrattuna ylläpitovaiheeseen.

Yliherkkyyssreaktioita ilmeni jo ensimmäisen annoksen yhteydessä, ja niitä voi ilmetä koska tahansa hoidon aikana. Yliherkkyyssreaktioita hoidettiin pienentämällä annosta (3 % episodeista), keskeyttämällä hoito (5 % episodeista), lopettamalla hoito (2 % episodeista) ja/tai samanaikaisesti annettavilla lääkevalmisteilla. Yliherkkyyssreaktioiden keskimääräinen kesto oli 7 vuorokautta ja sen vaihteluväli 1–227 vuorokautta. 89 % yliherkkyyssreaktioista kesti alle 14 vuorokautta, 0,4 % yliherkkyyssreaktioista kesti vähintään 180 vuorokautta ja 99 % yliherkkyyssreaktioista hävisi tietojen keräämisen päättymiseen mennessä.

Akuutit systeemiset yliherkkyyssreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa 16 potilaalla 285:stä (6 %) ilmeni 25 akuuttia systeemistä yliherkkyyssreaktiota kaikki vaikeusasteet mukaan luettuina iho- ja/tai limakalvokudosoireiden akuutin alkamisen sekä ainakin joko hengityksen vaarantumisen tai verenpaineen laskun (tai loppuelimen toimintahäiriöön liittyvien oireiden) perusteella. Oireita olivat seuraavien akuuttien merkkien ja oireiden yhdistelmät: pyörtyminen, hypotensio, hypoksia, dyspnea, hengityksen vinkuminen, epä mukava tunne rinnassa / rinnan kiristys, takykardia, angioedeema (kasvojen, huulten, silmien ja kielen turvotus), punoitus, ihottuma, nokkosihottuma, kutina ja maha-suolikanavan oireet (oksentelu, pahoinvointi ja ripuli). Neljä potilasta 16:sta (1 %, 4/285) sai yhteensä 5 akuutin systeemisen yliherkkyyssreaktion episodtia, jotka katsottiin vaikeiksi seuraavien esiintymisen perusteella: syanoosi tai happisaturaatio (SpO₂) korkeintaan 92 %, hypotensio (systolinen verenpaine alle 90 mmHg aikuisilla) tai pyörtyminen.

Akuutit systeemiset yliherkkyysoireet olivat yleisimpiä hoidon aloitusvaiheessa ja annoksen suurenusvaiheessa (5 % potilaista; 19 episodista keskimäärin 12 kuukauden hoidon aikana) ja harvinaisempia ylläpitovaiheessa (2 % potilaista; 6 episodista keskimäärin 28 kuukauden hoidon aikana). Akuutin systeemisen yliherkkyysoireen ilmenemisen vaara on 7 kertaa suurempi hoidon aloitusvaiheessa tai annoksen suurenusvaiheessa verrattuna ylläpitovaiheeseen.

Akuutteja systeemisiä yliherkkyysoireita ilmeni yleensä ensimmäisen tunnin aikana injektion jälkeen (88 %; 22/25 episodista); reaktioita on kuitenkin ilmennyt vielä 24 tuntia annoksen saamisen jälkeen. Reaktioita hoidettiin antamalla adrenaliinia (10/16 potilasta; 11/25 episodista), kortikosteroideja, antihistamiineja ja/tai happea ensiavussa. 10 potilasta niistä 16:sta, joilla ilmeni akuutti systeeminen yliherkkyysoire, sai hoitoa uudelleen, ja 4 potilaalla oli ainakin yksi uusiutuma. 7 potilasta 16:sta keskeytti hoidon. Kaikki episodit paranivat ilman jälkiseuraamuksia (ks. Immunogeenisuus).

Angioedeema

Kliinisissä tutkimuksissa 21 potilaalla 285:stä (7 %) ilmeni 37 lievän tai keskivaikean angioedeeman episodista (oireita olivat yksi tai useampi seuraavista: nieluturvotus, kielen turvotus, huulten turvotus, suun turvotus, silmäluomien turvotus ja kasvojen turvotus), jotka esiintyivät erillään akuuteista systeemisistä yliherkkyysoireista. Angioedeema oli yleisin hoidon aloitusvaiheessa ja annoksen suurenusvaiheessa (6 % potilaista; 27 episodista keskimäärin 12 kuukauden hoidon aikana) ja sitä esiintyi vähemmän ylläpitovaiheessa (3 % potilaista; 10 episodista keskimäärin 28 kuukauden hoidon aikana). Angioedeeman ilmenemisen vaara on 4,5 kertaa suurempi hoidon aloitusvaiheessa tai annoksen suurenusvaiheessa verrattuna ylläpitovaiheeseen.

Angioedeemaa ilmeni jo 4 vuorokautta Palynziq-hoidon aloittamisen jälkeen, mutta jopa 1222 vuorokauden hoidon jälkeen (mediaani: 91 päivää Palynziq-hoidon aloittamisesta). 9 angioedeemaepisodista, joissa reaktion alkamiseen kulunut aika oli arvioitavissa, 5 episodista ilmeni 24 tunnin sisällä injektioista ja 4 episodista ilmeni aikaisintaan 24 tuntia ja enintään 29 vuorokautta injektion jälkeen. 18 potilaalle 21:stä, joilla ilmeni angioedeema, aloitettiin hoito uudelleen, ja 5 potilaalla oli ainakin yksi uusiutuma. Angioedeemaa hoidettiin pienentämällä annosta (3 episodista; 8 %), keskeyttämällä hoito (5 episodista; 14 %), lopettamalla hoito (3 episodista; 8 %) ja/tai samanaikaisesti annettavilla lääkevalmisteilla. Kaikki episodit paranivat ilman jälkiseuraamuksia.

Angioedeema voi ilmetä myös yhtenä akuutin systeemisen yliherkkyysoireen oireena.

Seerumitauti

Kliinisissä tutkimuksissa seerumitautia raportoitiin 7 potilaalla 285:stä (2 %). Seerumitauti oli yleisin hoidon aloitusvaiheessa ja annoksen suurenusvaiheessa (2 % potilaista; 6 episodista keskimäärin 12 kuukauden hoidon aikana) ja sitä esiintyi vähemmän ylläpitovaiheessa (0,6 % potilaista; 1 episodi keskimäärin 28 kuukauden hoidon aikana). Seerumitaudin ilmenemisen vaara on yli 2 kertaa suurempi hoidon aloitusvaiheessa tai annoksen suurenusvaiheessa verrattuna ylläpitovaiheeseen.

Seerumitautia ilmeni jo 10 vuorokautta Palynziq-hoidon aloittamisen jälkeen, mutta jopa 232 vuorokauden hoidon jälkeen (mediaani: 13 päivää Palynziq-hoidon aloittamisesta). 5 seerumitaudin episodista, joissa reaktion alkamiseen kulunut aika oli arvioitavissa, 1 episodi ilmeni 1 tunnin sisällä injektioista ja 4 episodista ilmeni aikaisintaan 24 tuntia ja enintään 5 vuorokautta injektion jälkeen. Seerumitaudin keskimääräinen kesto oli 5 vuorokautta ja sen vaihteluväli 1–8 vuorokautta.

Kolmella näistä potilaista ilmeni vaikea seerumitauti (3/285; 1 %), joka johti hoidon lopettamiseen (2 potilasta) tai hoidon keskeyttämiseen (1 potilas). Viisi seitsemästä seerumitautiin sairastuneesta potilaasta jatkoi hoitoa ilman seerumitaudin uusiutumista, ja seerumitauti hoidettiin keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta ja/tai antamalla samanaikaisesti muita lääkevalmisteita. Kaikki seerumitautireaktiot paranivat ilman jälkiseuraamuksia.

Nivelkipu ja muut niveliin liittyvät merkit ja oireet

Kliinisissä tutkimuksissa 241 potilaalla 285:stä (85 %) esiintyi nivelkipuun (mukaan lukien selkäkipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, raajakipu ja niskakipu) viittaavia episodeja. Nivelkipua ilmeni jo ensimmäisen annoksen yhteydessä, ja sitä voi ilmetä koska tahansa hoidon aikana. Nivelkipu oli yleisin hoidon aloitusvaiheessa ja annoksen suurennusvaiheessa (78 % potilaista; 1264 episodtia keskimäärin 12 kuukauden hoidon aikana) ja harvinaisempi ylläpitovaiheessa (62 % potilaista; 612 episodtia keskimäärin 28 kuukauden hoidon aikana). Nivelkivun ilmenemisen vaara on 2,9 kertaa suurempi hoidon aloitusvaiheessa tai annoksen suurennusvaiheessa verrattuna ylläpitovaiheeseen.

Nivelkivun keskimääräinen kesto oli 15 vuorokautta ja sen vaihteluväli oli 1–936 vuorokautta. 78 % nivelkipuepisodeista kesti alle 14 vuorokautta, ja 1 % nivelkipuepisodeista kesti vähintään 180 vuorokautta. Vaikeaa nivelkipua (vaikea kipu, joka rajoitti päivittäisen elämän itsehoitotoimia) esiintyi 14 potilaalla (5 %). Nivelkipuepisodeja hoidettiin samanaikaisilla lääkevalmisteilla (esim. tulehduskipulääkkeillä, glukokortikoideilla ja/tai kuumelääkkeillä), pienentämällä annosta (4 % episodeista), keskeyttämällä hoito (4 % episodeista) tai lopettamalla hoito (0,6 % episodeista). 97 % nivelkipuepisodeista korjaantui tietojen keräämisen päättymiseen mennessä.

Sitkeää nivelkipua (joka kesti vähintään 6 kuukautta) ilmeni 19 potilaalla (7 %), joilla ilmeni yhteensä 24 episodtia. Sitkeää nivelkipua ilmeni jo 6 vuorokautta Palynziq-hoidon aloittamisen jälkeen, mutta jopa 1526 vuorokauden hoidon jälkeen (mediaani: 554 päivää Palynziq-hoidon aloittamisesta). 23 episodissa (96 %) annosta ei muutettu, ja 1 episodissa (4 %) annosta pienennettiin. Kaikki sitkeän nivelkivun episodit korjaantuivat ilman jälkiseuraamuksia.

Injektiokohdan reaktiot

Injektiokohdan reaktioita ilmoitettiin 266 potilaalla 285:stä (93 %). Yleisimmät injektiokohdan reaktiot (joita ilmeni ainakin 10 %:lla potilaista) olivat reaktio, eryteema, mustelma, kutina, kipu, turvotus, ihottuma, kovettuma ja nokkosihottuma. Injektiokohdan reaktiot olivat yleisimpiä hoidon aloitusvaiheessa ja annoksen suurennusvaiheessa (90 % potilaista; 3899 episodtia keskimäärin 12 kuukauden hoidon aikana) ja harvinaisempia ylläpitovaiheessa (64 % potilaista; 1110 episodtia keskimäärin 28 kuukauden hoidon aikana). Injektiokohdan reaktion ilmenemisen vaara on 4,9 kertaa suurempi hoidon aloitusvaiheessa tai annoksen suurennusvaiheessa verrattuna ylläpitovaiheeseen.

Injektiokohdan reaktioita ilmeni jo ensimmäisen annoksen yhteydessä, ja niitä voi ilmetä koska tahansa hoidon aikana. Injektiokohdan reaktioiden keskimääräinen kesto oli 9 vuorokautta ja sen vaihteluväli 1–970 vuorokautta. 91 % injektiokohdan reaktioista kesti alle 14 vuorokautta, 0,8 % injektiokohdan reaktioista kesti vähintään 180 vuorokautta, ja 99 % injektiokohdan reaktioista hävisi tietojen keräämisen päättymiseen mennessä.

Kolme granulomatoosiseen iholeesioon viittaavaa injektiokohdan reaktiota ilmoitettiin (kukin reaktio yhdellä potilaalla): granulomatoottinen dermatiitti (ilmeni 15 kuukautta Palynziq-hoidon jälkeen ja kesti 16 vuorokautta), ksantogranulooma (ilmeni 12 kuukautta Palynziq-hoidon jälkeen ja kesti 21 kuukautta) ja diabeetikoilla esiintyvä necrobiosis lipoidica (ilmeni 9 kuukautta Palynziq-hoidon jälkeen ja kesti 9 kuukautta). Diabeetikoilla esiintyvää necrobiosis lipoidicaa hoidettiin steroidi-injektioilla ja sen komplikaationa ilmeni *Pseudomonas*-infektio. Kaikki nämä injektiokohdan reaktiot paranivat. Yksi potilas ilmoitti pehmytkudoksen infektiosta mesenteerisen pannikuliitin yhteydessä, ja se johti hoidon lopettamiseen.

Ihoreaktiot (ei pelkästään injektiokohdassa), jotka kestivät ≥ 14 vuorokautta

Kliinisissä tutkimuksissa 133:lla Palynziq-hoitoa saaneella potilaalla 285:stä (47 %) ilmeni ihoreaktioita (ei pelkästään injektiokohdassa), jotka kestivät vähintään 14 vuorokautta.

Vähintään 14 vuorokautta kestäneet ihoreaktiot olivat yleisimpiä hoidon aloitusvaiheessa ja annoksen suurennusvaiheessa (31 % potilaista; 137 episodtia keskimäärin 12 kuukauden hoidon aikana) ja harvinaisempia ylläpitovaiheessa (38 % potilaista; 129 episodtia keskimäärin 28 kuukauden hoidon aikana). Vähintään 14 vuorokautta kestävä ihoreaktion ilmenemisen vaara on 1,5 kertaa suurempi hoidon aloitusvaiheessa tai annoksen suurennusvaiheessa verrattuna ylläpitovaiheeseen.

Yleisimmät ilmoitetut ihoreaktiot (vähintään 5 %:lla potilaista) olivat kutina (37 potilasta; 13 %), ihottuma (33 potilasta; 12 %), eryteema (15 potilasta; 5 %) ja nokkosihottuma (15 potilasta; 5 %). Muita ilmoitettuja reaktioita olivat ihon kuoriutuminen, yleistynyt ihottuma, punoittava ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma ja kutiava ihottuma. Keskimääräinen aika (SD) ensimmäisestä pegvaliaasiannoksesta oireiden ilmenemiseen oli 372 (384) vuorokautta. Näiden reaktioiden keskimääräinen (SD) kesto oli 64 (78) vuorokautta ja enimmäiskesto oli 638 vuorokautta. 5 % näistä reaktioista jatkui vähintään 180 vuorokautta, ja 86 % näistä reaktioista parani tietojen keräämisen päättymiseen mennessä.

Immunogeenisuus

Kaikille Palynziq-hoitoa saaneille potilaille kehittyi pysyvä kokonaisantipegvaliaasin vasta-aineen (TAb) vaste niin, että suurin osa potilaista (91 %) oli positiivisia viikkoon 4 mennessä. Keskimääräiset TAb-titterit saavuttivat huippunsa 2 viikkoa pegvaliaasihoidon aloittamisen jälkeen, ja ne säilyivät pitkäkestoisen hoidon ajan (yli 1 vuoden hoidon aloittamisesta).

Antifenyylialaniiniammoniakkilyaasin (PAL) IgM havaittiin kaikilla potilailla, ja suurin osa (98 %) hoidetuista potilaista muuttui positiiviseksi 2 kuukauden kuluessa. Anti-PAL IgG:tä havaittiin lähes kaikilla potilailla 4. kuukauteen mennessä. Keskimääräiset anti-PAL-titterit (IgM ja IgG) saavuttivat huippunsa 3–6 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen, ja ne pysyivät suhteellisen vakaina pitkäkestoisen hoidon aikana (yli 1 vuosi pegvaliaasihoidon aloittamisesta). Pegvaliaasin indusoimia anti-PEG IgM- ja IgG-vasteita havaittiin suurimmalla osalla potilaista (98 %), ja titterit saavuttivat huippunsa 1–3 kuukautta hoidon aloittamisesta ja palasivat sitten useimmilla potilailla lähtötasoihin 6–9 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5). Neutraloivia vasta-aineita (NAb), jotka kykenivät estämään PAL-entsyymien aktiivisuutta, havaittiin suurimmalla osalla potilaista ajan myötä: 78 % potilasta oli NAb-positiivisia yksi vuosi hoidon aloittamisen jälkeen, ja heidän NAb-titterinsä pysyivät vakaina pitkäkestoisen hoidon ajan.

Kaikki 16 potilasta, jotka saivat akuutteja systeemisiä yliherkkyysoireita, olivat negatiivisia pegvaliaasispesifiselle IgE:lle tutkittaessa akuutin systeemisen yliherkkyysoireiden hetkellä tai lähellä sitä. Nämä reaktiot viittasivat tyypin III immuunikompleksivälitteiseen yliherkkyysoireiden mekanismiin ja ilmenivät useimmiten hoidon alkuvaiheessa (aloitusvaiheessa ja annoksen suurennusvaiheessa), kun varhaista immuunivastetta dominoi PEG IgM-, PEG IgG- ja PAL IgM -vasteet ja C3-/C4-tasot olivat matalimmillaan. Yliherkkyysoireet vähenivät ajan myötä ylläpitovaiheessa näiden vasta-aineiden esiintymisen vähetessä, ja C3/C4 palasi kohti lähtötasoa. Vasta-ainetittereiden esiintyminen ei ennustanut yliherkkyysoireita.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin suora korrelaatio pegvaliaasin plasma-altistuksen ja veren fenyylialaniinitason laskun välillä. Pegvaliaasin plasma-altistusta ohjasi pääasiassa immuunivaste pegvaliaasille. Potilailla, joilla oli alhaisemmat vasta-ainetitterit kaikkien vasta-aineanalyyttien, myös NAb:n osalta, oli suurempi pegvaliaasipitoisuus heikomman immuunivälitteisen pegvaliaasin puhdistuman vuoksi. Tämän seurauksena näille potilaille kehittyi todennäköisemmin hypofenyylialaninemia. Potilaat, joilla oli korkeammat vasta-ainetitterit, tarvitsivat suurempia annoksia puhdistuman voittamiseen ja veren fenyylialaniinitason laskun saavuttamiseen. Potilaiden välisen vasta-ainetittereiden merkittävän vaihtelun vuoksi mikään spesifinen vasta-ainetitteri ei kuitenkaan ennustanut pegvaliaasiannosta, joka tarvittiin merkittävän veren fenyylialaniinitason laskun saavuttamiseen tai hypofenyylialaninemian kehittymiseen. Hoidon varhaisvaiheessa (alle 6 kuukautta Palynziq-valmisteen annon jälkeen), kun immuunivälitteinen puhdistuma oli suurta ja annokset pieniä, potilaat, joilla oli korkeammat vasta-ainetitterit, saavuttivat pienemmän veren

fenyylialaniinitason laskun. Varhaisen immuunivasteen kypsymisen jälkeen (yli 6 kuukautta Palynziq-valmisteen annon jälkeen) ja kun veren fenyylialaniinitasoja kontrolloitiin pitkäkestoisessa hoidossa annosta muuttamalla, keskimääräiset veren fenyylialaniinitasot jatkoivat laskua potilailla, jotka jatkoivat hoitoa (ks. kohta 5.1). Vasta-ainetitterit olivat vakaita pitkäkestoisessa hoidossa, eikä annosten suurennuksiin liittynyt vasta-ainetittereiden nousua. Siten keskimääräiset annostasot vakautuivat pitkäkestoisessa hoidossa terapeuttisen vaikutuksen säilyessä.

Pediatriset potilaat

Alle 16-vuotiaista pediatrisista potilaista ei ole tietoa.

Kaksitoista 16–18-vuotiaista potilasta (11 potilasta tutkimuksesta 301) sai Palynziq-hoitoa. Haittavaikutusten tyyppi ja esiintymistiheys olivat samankaltaiset kuin aikuispotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin enintään 150 mg/vrk suuruisia pegvaliaasiannoksia, eikä spesifisiä merkkejä tai oireita tunnistettu näiden suurempien annosten jälkeen. Eroja turvallisuusprofiilissa ei havaittu. Haittavaikutusten hoito-ohjeet, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, entsyymit, ATC-koodi: A16AB19

Pegvaliaasi on rAvPAL-konjugoitunut lineaarisen 20 kDa:n NHS-PEG:n kanssa substituutioasteella 28–44 moolia polymeeriä / mooli proteiinia. Keskimääräinen molekyyli­massa on noin 1000 kDa, josta proteiinin osuus on noin 248 kDa.

Vaikutusmekanismi

Pegvaliaasi on PEGyloitu rekombinantti fenyylialaniiniammoniakkilyaasientsyymi, joka muuntaa fenyylialaniinia ammoniakiksi ja *trans*-kanelihapoksi, jotka eliminoituvat ensisijaisesti maksametabolialla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Palynziq-valmisteen vaikutukset PKU:n hoidossa on osoitettu fenyylketonuriapotilailla tutkimuksessa 301, joka oli avoin Palynziq-valmisteen hoidonaloitustutkimus, ja tutkimuksessa 302, joka oli tehoa arvioiva seurantatutkimus.

Tutkimus 301: Hoidon aloitus (aloitus ja annoksen suurenus)

Tutkimus 301 oli avoin, satunnaistettu (1:1) monikeskustutkimus PKU-potilaista itse annetun Palynziq-valmisteen turvallisuuden ja siedettävyyden arvioimiseksi hoidon aloitus-, annoksen suurenus- ja ylläpitovaiheessa. Tutkimukseen otettiin sisään 261 iältään 16–55-vuotiasta potilasta (keskiarvo: 29 vuotta), ja heidän keskimääräinen veren fenyylialaniinitasonsa lähtötilanteessa oli 1233 mikromol/l. Hoidon alkaessa 253 potilaalla (97 %) oli riittämätön veren fenyylialaniinin hallinta (veren fenyylialaniinitaso yli 600 mikromol/l) ja 8 potilaalla oli veren fenyylialaniinitaso alle tai tasan 600 mikromol/l. Sapropteriinillä aiemmin hoidettujen potilaiden edellytettiin lopettavan hoidon vähintään 14 vuorokautta ennen ensimmäistä Palynziq-annosta. Lähtötilanteessa 149 potilasta (57 %) sai osan proteiinin kokonaissaannistaan kliinisistä ravintovalmisteista ja 41 potilasta 261:stä (16 %) oli fenyylialaniinirajoitetulla ruokavaliolla (määritetty saavan yli 75 % proteiinin kokonaismäärästä kliinisistä ravintovalmisteista). Potilaat aloittivat Palynziq-hoidon aloitusohjelmalla (2,5 mg kerran viikossa 4 viikon ajan) ja heidän annostaan suurennettiin askelittain (suurentunut annos ja tiheys), jotta saavutettiin heidän satunnaistettu tavoiteannoksensa 20 mg kerran vuorokaudessa tai 40 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen suurennuksen kesto vaihteli potilaiden välillä ja perustui potilaan sietokykyyn (jopa 30 viikkoa). Tässä tutkimuksessa ylläpitojaksoksi määritettiin vähintään 3 viikon annostus satunnaistetulla 20 mg:n tai 40 mg:n vuorokausiannoksella.

261 sisäänotetusta potilaasta 195 potilasta (75 %) saavutti satunnaistetun ylläpitoannoksensa (103 potilasta 20 mg:n vuorokausiannoksen ryhmässä, 92 potilasta 40 mg:n vuorokausiannoksen ryhmässä). 20 mg:n vuorokausiannosryhmän potilaat saavuttivat ylläpitoannoksensa mediaaniajassa 10 viikkoa (vaihteluväli: 9–29 viikkoa) ja 40 mg:n vuorokausiannosryhmän mediaaniajassa 11 viikkoa (vaihteluväli: 10–33 viikkoa).

Tutkimukseen 301 osallistuneista 261 potilaasta 152 potilasta jatkoi tutkimuksen 302 kelpoisuusjaksoon, ja 51 potilasta jatkoi suoraan tutkimuksesta 301 tutkimuksen 302 pitkäkestoiseen jatkovaiheeseen.

Tutkimus 302: Tehokkuuden arviointi

Tutkimus 302 oli seurantatutkimus (tutkimuksesta 301), ja se sisälsi: avoimen kelpoisuusjakson; kaksoissokkoutetun, lumelääkekontrolloidun, satunnaistetun hoidon lopetuskokeilun (RDT) sekä pitkäkestoisen avoimen jatkovaiheen.

Kelpoisuusjakso

Yhteensä 164 aiemmin Palynziq-hoitoa saanutta potilasta (152 potilasta tutkimuksesta 301 ja 12 potilasta muista Palynziq-tutkimuksista) jatkoi hoitoa enintään 13 viikkoa.

Tutkimuksen 302 kelpoisuusjaksolle siirtyneistä 164 potilaasta 86 täytti kelpoisuuskriteerit (saavutti vähintään 20 %:n keskimääräisen veren fenyylialaniinitason laskun hoitoa edeltävästä lähtötasosta satunnaistetulla annoksellaan 13 viikossa) ja jatkoi RDT-jaksoon, 12 potilasta lopetti hoidon, ja 57 potilasta ei siirtynyt RDT-jaksoon ja jatkoi Palynziq-hoitoa tutkimuksen 302 pitkäkestoisessa jatkovaiheessa, jossa he saivat suurentaa annosta.

Satunnaistettu hoidon lopetuskokeilu (RDT)

Kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa hoidon lopetuskokeilussa potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko jatkamaan satunnaistettua annostustaan (20 mg/vrk tai 40 mg/vrk) tai saamaan vastaavaa lumelääkettä 8 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli veren fenyylialaniinitasojen muutos hoidon lopetuskokeilun lähtötilanteesta hoidon lopetuskokeilun viikolle 8. Palynziq-hoitoa saaneet potilaat saivat ylläpidettyä veren fenyylialaniinitasojen laskua verrattuna lumelääkepotilaisiin, joiden veren fenyylialaniinitasot palasivat hoitoa edeltäneille lähtötasoille 8 viikon jälkeen ($p < 0,0001$, ks. Taulukko 3).

Taulukko 3: Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos RDT-jakson veren fenyylialaniinipitoisuuden lähtötasosta (mikromol/l) RDT-jakson viikolle 8 PKU-potilailla (tutkimus 302)

Satunnaistettu tutkimusryhmä	Veren fenyylialaniinipitoisuus (mikromol/l) Keskiarvo (SD)			Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos tutkimuksen 302 RDT-lähtötasosta viikolle 8 (95 %:n CI)	Hoito ero pienimmän neliösumman keskiarvon muutoksessa (95 %:n CI) P-arvo ²
	Hoitoa edeltävä lähtötaso ¹	Tutkimus 302 RDT-lähtötaso	Tutkimus 302 RDT viikko 8		
Palynziq 20 mg kerran vuorokaudessa ³	1450,2 (310,5) n = 29	596,8 (582,8) n = 29	553,0 (582,4) n = 26	-23,3 (-156,2, 109,7)	-973,0 (-1204,2, -741,9) p < 0,0001
Lumelääke 20 mg kerran vuorokaudessa ⁴	1459,1 (354,7) n = 14	563,9 (504,6) n = 14	1509,0 (372,6) n = 13	949,8 (760,4, 1139,1)	
Palynziq 40 mg kerran vuorokaudessa ³	1185,8 (344,0) n = 29	410,9 (440,0) n = 29	566,3 (567,5) n = 23	76,3 (-60,2, 212,8)	-588,5 (-830,1, -346,9) p < 0,0001
Lumelääke 40 mg kerran vuorokaudessa ⁴	1108,9 (266,8) n = 14	508,2 (363,7) n = 14	1164,4 (343,3) n = 10	664,8 (465,5, 864,1)	

¹ Veren fenyylialaniinitaso ennen Palynziq-hoidon aloittamista.

² Toistomittausten sekamallimenetelmän (MMRM) perusteella, hoitoryhmä, käynti ja hoitoryhmän ja käynnin yhteisvaikutus (veren fenyylialaniinimuutosten aikaprofiili arvioidaan erikseen kussakin hoitoryhmässä) veren fenyylialaniinipitoisuuden lähtöarvon muuttujina.

³ Yhdeksän potilasta suljettiin pois viikon 8 analyysistä Palynziq-hoitoryhmässä (20 mg/vrk tai 40 mg/vrk): Neljä potilasta ei suorittanut RDT-jaksoa loppuun haittavaikutusten takia (1 potilas lopetti hoidon, ja 3 potilasta siirtyi pitkäkestoiseen jatkovaiheeseen), ja muut 5 potilasta eivät suorittaneet fenyylialaniiniarviota loppuun viikon 8 aikarajan sisällä (päivästä 43 päivään 56).

⁴ Viisi potilasta suljettiin pois viikon 8 analyysistä lumelääkehoitoryhmissä (20 mg/vrk tai 40 mg/vrk): Yksi potilas ei suorittanut RDT-jaksoa loppuun haittatapahtuman takia, vaan siirtyi pitkäkestoiseen jatkovaiheeseen, ja muut 4 potilasta eivät suorittaneet fenyylialaniiniarviota loppuun viikon 8 aikarajan sisällä (päivästä 43 päivään 56).

Myös tarkkaamattomuuden ja mielialan oireet arvioitiin tämän jakson aikana. Tarkkaamattomuudessa ja mielialassa ei havaittu eroa lumelääkeryhmään satunnaistettujen potilaiden ja Palynziq-ryhmään satunnaistettujen potilaiden välillä näiden 8 viikon aikana.

Pitkäkestoinen jatkovaihe

Potilaat jatkoivat Palynziq-hoitoa pitkäkestoisessa avoimessa jatkovaiheessa ja lääkäri muutti annosta (5, 10, 20, 40 ja 60 mg/vrk), jotta veren fenyylialaniinitaso laskisi lisää ja aiemmin saavutetut fenyylialaniinitasot säilyisivät.

Yleinen hoitokokemus tutkimuksesta 301 ja tutkimuksesta 302

Tietojenkeräyksen päättyessä 188 potilasta 261:stä sai hoitoa vähintään 1 vuoden, 4 potilasta sai hoitoa loppuun asti ja 69 lopetti hoidon ensimmäisen vuoden aikana. Näistä 188 potilaasta 164 potilasta sai hoitoa vähintään 2 vuotta, 2 potilasta jatkoi hoitoa, mutta ei vielä ollut saavuttanut 2 vuoden hoidon rajaa, ja 22 potilasta lopetti hoidon toisen vuoden aikana. Lisäksi 9 potilasta lopetti hoidon 2 vuoden jälkeen. Hoidon keskeyttäneistä 100 potilaasta 40 potilasta lopetti hoidon haittatapahtuman takia, 29 potilasta lopetti hoidon potilaan päätöksellä, 10 potilasta lopetti hoidon lääkärin päätöksellä ja 21 potilasta lopetti hoidon muista syistä (esim. seurannan epäonnistuminen, raskaus tai poikkeama tutkimussuunnitelmasta).

Tehotulokset ajan myötä on esitetty taulukossa 4 ja kuvassa 1.

Fenyylialaniinitasot ajan myötä

Keskimääräiset veren fenyylialaniinitasot laskivat lähtötason arvosta 1233 mikromol/l arvoon 565 mikromol/l kuukautena 12 (n = 164) ja arvoon 345 mikromol/l kuukautena 24 (n = 90), ja nämä keskimääräiset veren fenyylialaniinitason laskut säilyivät kuukauden 36 loppuun (341 mikromol/l; n = 48) (ks. taulukko 4 ja kuva 1). Mediaani muutos lähtötasosta oli -634 mikromol/l kuukautena 12, -965 mikromol/l kuukautena 24 ja -913 mikromol/l kuukautena 36.

ADHD-tarkkaamattomuus ja PKU-POMS-sekavuus ajan myötä

Tarkkaamattomuuden oireita arvioitiin käyttämällä tutkijan arvioimaa ADHD-RS IV -mittarin tarkkaamattomuuden alamittaria. ADHD-RS IV -mittarin tarkkaamattomuuden alamittari tuottaa pisteet 0–27, jossa korkeammat pisteet osoittavat suurempaa tarkkaamattomuuden astetta ja pisteet alle 9 osoittavat, että potilas on oireeton (ts. pisteet ovat normaalialueella).

ADHD-tarkkaamattomuusmittarin tulokset ajan myötä on esitetty taulukossa 4. Keskimääräinen lasku (viittaa parannukseen) lähtötilanteen ADHD-RS-tarkkaamattomuudesta oli minimaalisesti kliinisesti tärkeän eron (MCID) yläpuolella ADHD-aikuisten osalta (määritetty vähintään 5,2 pisteen laskuna) kuukautena 18 (n = 168; lasku 5,3), kuukautena 24 (n = 160; lasku 5,9) ja kuukautena 36 (n = 92; lasku 6,7). Potilailla, joiden ADHD-tarkkaamattomuuspisteet olivat > 9 lähtötilanteessa (mikä viittaa tarkkaamattomuusoireisiin lähtötilanteessa), keskimääräinen ADHD-tarkkaamattomuuspisteiden lasku lähtötilanteesta (viittaa parannukseen) oli ADHD-aikuisille arvioidun MCID-arvon yläpuolella kuukautena 12 (n = 80; lasku 7,8), kuukautena 18 (n = 78; lasku 8,9), kuukautena 24 (n = 76; lasku 9,6) ja kuukautena 36 (n = 45, lasku 10,6).

Mielialaoireet (sekavuus, väsymys, masennus, jännittyneisyys-ahdistus, tarmokkuus ja kiukku) arvioitiin POMS-työkalulla, jota oli muokattu PKU-spesifiseksi (PKU-POMS).

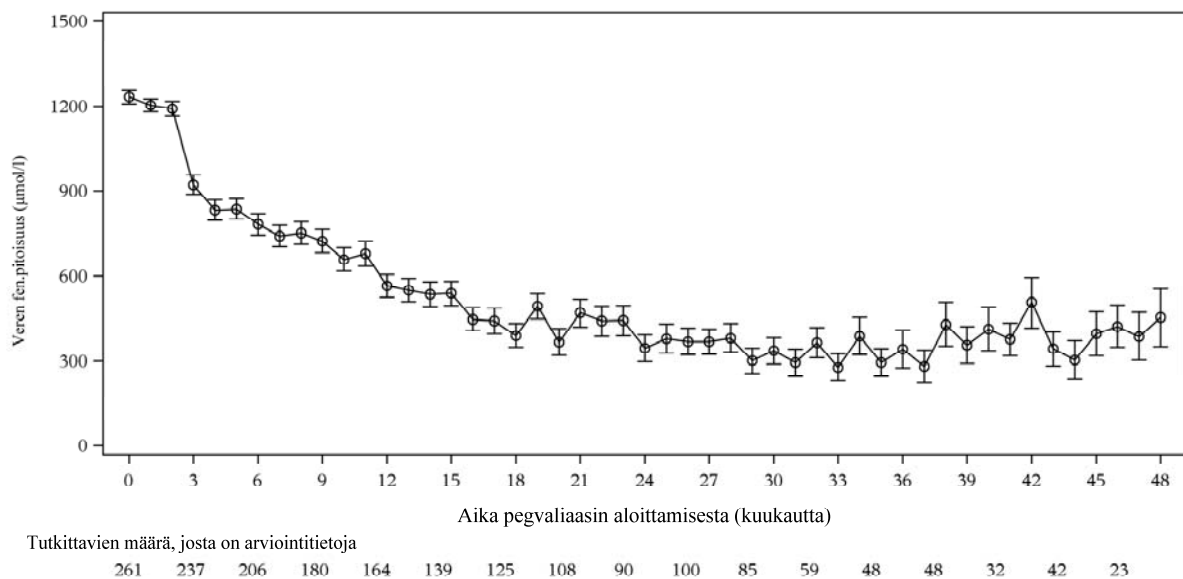
PKU-POMS-sekavuusalamittari (0–12 pistettä, jossa korkeammat pisteet osoittivat suurempaa sekavuutta) katsottiin herkimmäksi veren fenyylialaniinitasojen muutosten ilmentäjäksi.

PKU-POMS-sekavuusalamittarin tulokset ajan myötä on esitetty taulukossa 4. Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta PKU-POMS-sekavuusalamittarilla (viittaa parannukseen) oli MCID-arvon (määritettynä vähintään 1 pisteen laskuna) yläpuolella kuukautena 12 (n = 130; lasku 1,6), kuukautena 18 (n = 123; lasku 2), kuukautena 24 (n = 117; lasku 2,2) ja kuukautena 36 (n = 51; lasku 2,2).

Tavanomaisesta ravinnosta saatavan proteiinin määrän muutokset ajan myötä

Tavanomaisesta ravinnosta saatavan proteiinin mediaanisaanti suureni kuukautena 12 (4 g:n lisäys lähtötilanteeseen) ja kuukautena 24 (14 g:n lisäys lähtötilanteeseen) sekä kuukautena 36 (25 g:n lisäys lähtötilanteeseen).

Kuva 1: Keskimääräiset (SE) fenyylialaniinitasot ajan myötä



Taulukko 4: Tehotulokset Palynziq-hoitoa saaneilla potilailla kuukausina 12, 18, 24 ja 36

	Lähtötaso	Kuukausi 12	Kuukausi 18	Kuukausi 24	Kuukausi 36
Veren fenyylialaniini¹					
N	261	164 ²	125 ²	90 ²	48 ²
Veren keskimääräinen (SD) fenyylialaniinipitoisuus (mikromol/l)	1233 (386)	565 (531)	390 (469)	345 (453)	341 (465)
Muutos lähtötilanteesta (mikromol/l)	-				
Keskiarvo (SD)		-662 (588)	(-883, 565)	-873 (566)	-956 (536)
Mediaani		-634	-920	-965	-913
ADHD-tarkkaamattomuuden³ alamittari (tutkijan arvioima)					
N	253	178	175	167	97
Keskimääräiset (SD) tarkkaamattomuuspisteet	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,2 (4,6)	3,7 (5)
Muutos lähtötilanteen tarkkaamattomuuspisteistä (n) ⁴	-	n = 172	n = 168	n = 160	n = 92
Keskiarvo (SD)		-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,7 (6,4)
Mediaani		-4	-5	-5	-5,5
ADHD-tarkkaamattomuuden³ alamittari (tutkijan arvioima), jossa pisteet lähtötilanteessa > 9					
N	116	80	78	76	45
Keskimääräiset (SD) tarkkaamattomuuspisteet	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	5,1 (5,6)
Muutos lähtötilanteen tarkkaamattomuuspisteistä (n) ⁴	-	n = 80	n = 78	n = 76	n = 45
Keskiarvo (SD)		-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,6 (6,4)
Mediaani		-7	-9	-10	-12
PKU-POMS-sekavuuden³ alamittari (itsearvioitu)					
N	170	181	178	169	100
Keskimääräiset (SD) sekavuuspisteet	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,8 (2,1)
Muutos lähtötilanteen sekavuuspisteistä (n) ⁴	-	n = 130	n = 123	n = 117	n = 51
Keskiarvo (SD)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,1)
Mediaani		-1	-2	-2	-2
Tavanomaisesta ravinnosta saatava proteiinin määrä (g)					
N	250	160	111	84	46
Keskiarvo (SD)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	54 (27)	72 (27)
Muutos lähtötilanteen proteiinin saannista (n) ⁴	-	n = 154	n = 106	n = 81	n = 44
Keskiarvo (SD)		9 (25)	12 (25)	16 (28)	27 (34)
Mediaani		4	9	14	25

¹ Lähtötilanteen jälkeiset fenyylialaniiniarvot kartoitettiin lähimpään kuukausikäyntiin (ts. 1 kuukauden ajanjakson sisällä).

² Ilmoittaa niiden potilaiden määrän, jotka saavuttivat hoidon ajankohdan (kuukausi 12 / kuukausi 18 / kuukausi 24 / kuukausi 36) tietojen keräämisen päättyessä ja joille oli ajoitettu fenyylialaniinimääritys kyseiselle ajankohdalle.

³ Lähtötilanteen jälkeiset ADHD-tarkkaamattomuus-/PKU-POMS-sekavuusarvot kartoitettiin lähimpään 3 kuukauden käyntiin (ts. 3 kuukauden ajanjakson sisällä).

⁴ Muutos lähtötilanteesta perustui tutkittaviin, joista oli saatavilla mittauksia molemmissa ajankohdissa. Kaikilla tutkittavilla ei ollut lähtötilanteen ADHD-tarkkaamattomuuspisteitä ja POMS-sekavuuspisteitä tutkimuksen alusta.

253 potilaasta, joilla oli riittämätön veren fenyylialaniinitason hallinta (veren fenyylialaniinitasot yli 600 mikromol/l) lähtötilanteessa tutkimuksessa 301:

- 54 % potilaista saavutti veren fenyylialaniinitason ≤ 600 mikromol/l 12. kuukauteen mennessä, 69 % 24. kuukauteen mennessä ja 72 % 36. kuukauteen mennessä.
- 44 % potilaista saavutti veren fenyylialaniinitason ≤ 360 mikromol/l 12. kuukauteen mennessä, 62 % 24. kuukauteen mennessä ja 66 % 36. kuukauteen mennessä.

Veren fenyylialaniinitason laskun vaikutus ADHD-tarkkaamattomuuteen ja PKU-POMS-sekavuuteen
Analyysi ADHD-tarkkaamattomuus- ja PKU-POMS-sekavuusalamittareista veren fenyylialaniinitason muutoksesta lähtötilanteen kvartiileista osoitti, että potilaat, joilla oli suurin fenyylialaniinitason lasku, kokivat suurimman parannuksen ADHD-tarkkaamattomuus- ja PKU-POMS-sekavuusalamittareilla.

Pediatriset potilaat

Alle 16-vuotiaista pediatrisista potilaista ei ole tietoa.

Tutkimuksen 301 261 potilaasta 11 potilasta oli tutkimukseenottohetkellä 16–18-vuotiaita. Kaikilla 11 potilaalla oli lähtötilanteessa riittämätön veren fenyylialaniinitason hallinta (veren fenyylialaniinitasot yli 600 mikromol/l). Nämä potilaat saivat tässä tutkimuksessa samaa aloitus- / annoksen suurennus- / ylläpitohoitoa kuin vähintään 18-vuotiaat potilaat. Keskimääräinen (SD) muutos lähtötasosta oli 20 (323) mikromol/l kuukautena 12 (n = 9), -460 (685) mikromol/l kuukautena 24 (n = 5) ja -783 (406) mikromol/l kuukautena 36 (n = 5). Yhdestätoista alun perin tutkimukseen 301 sisäännotetuista potilaasta kolme saavutti veren fenyylialaniinitasot ≤ 600 mikromol/l 12. kuukauteen mennessä, 7 potilasta 24. kuukauteen mennessä ja 8 potilasta 36. kuukauteen mennessä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Palynziq-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa hyperfenyylialaninemiaan käyttöaiheessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Pegvaliaasi on PEGyloitu rekombinantti fenyylialaniiniammoniakkilyaasi (rAvPAL), joka on peräisin *Escherichia coli* -bakteerissa ilmenevästä syanobakteerista *Anabaena variabilis*. rAvPAL:n PEGyloinnin tarkoituksena on vähentää rAvPAL-bakteeriproteiinin immuunitunnistusta ja pidentää puoliintumisaikaa.

Pegvaliaasin farmakokinetiikka vaihtelee runsaasti potilaiden välillä ja myös saman potilaan eri hoitokertojen välillä PKU-aikuispotilaiden immuunivasteen heterogeenisuuden vuoksi. Immuunivaste vaikuttaa puhdistumaan ja vakaan tilan saavuttamiseen kuluvaan aikaan. Immuunivaste vakautuu 6–9 hoitokuukauden aikana.

Imeytyminen

Yhden ihon alle annetun annoksen (0,01; 0,03 tai 0,1 mg/kg) jälkeen pegvaliaasi absorboituu hitaasti, ja sen mediaani t_{max} on 3,5–4 vuorokautta (yksilöllinen vaihteluväli 2,5–7 vuorokautta). Hyötyosuuteen eivät vaikuta kehon eri injektio kohdat (ks. kohta 4.2). Ihmisten absoluuttista hyötyosuutta ei tunneta.

Jakautuminen

Näennäisen jakautumistilavuuden (V_z/F) keskiarvo (SD) vakaassa tilassa 20 mg:n annoksen jälkeen oli 26,4 l (64,8 l) ja 40 mg:n annoksen jälkeen 22,2 l (19,7 l).

Biotransformaatio

Soluun sisäänoton jälkeen fenyylialaniiniammoniakkilyaasin (PAL) metabolian odotetaan tapahtuvan katabolisia reittejä, ja sen odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi; PEG-molekyyli on metabolisesti vakaa, ja sen odotetaan irtoavan PAL-proteiinista ja eliminoituvan ensisijaisesti munuaisfiltraation kautta.

Eliminaatio

Pegvaliaasi poistuu ensisijaisesti immuunivälitteisillä mekanismeilla toistuvan annostuksen jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa anti-PAL, anti-PEG ja anti-pegvaliaasi on tunnistettu pääasiassa IgG:ksi ja IgM:ksi. Suhteellisen matalia IgE-tittereitä on myös havaittu. Hoidon ylläpitovaiheessa vakaa tila on odotettavissa 4–24 viikkoa ylläpitoannoksen aloittamisen jälkeen. Keskimääräinen (SD) puoliintumisaika 20 mg:n annoksella oli 47,3 tuntia (41,6 tuntia) ja 40 mg:n annoksella 60,2 tuntia (44,6 tuntia). Puoliintumisajan yksilölliset arvot vaihtelivat välillä 14–132 tuntia. PEG-molekyylin odotetaan eliminoituvan ensisijaisesti munuaisfiltraation kautta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suurennettaessa annos 20 mg/vrk annokseen 40 mg/vrk ja annos 40 mg/vrk annokseen 60 mg/vrk havaittiin suurempi annokseen suhteutettu altistuksen lisäys.

Erityisryhmät

Pegvaliaasin pitoisuustietojen analyysi kliinisistä tutkimuksista osoitti, että painolla, sukupuolella ja iällä ei ollut merkittävää vaikutusta pegvaliaasin farmakokinetiikkaan. Kliinisiä tutkimuksia, joissa olisi arvioitu munuaisten tai maksan toimintahäiriön vaikutuksia pegvaliaasin farmakokinetiikkaan, ei ole tehty.

Altistusvaikutus

Farmakokineettis-farmakodynaamisessa analyysissä, jossa käytettiin vaiheen III tietoja, osoitettiin pegvaliaasialtistuksen ja fenyylialaniinivasteen välinen käänteinen suhde, johon fenyylialaniinin saanti ravinnosta saattaa vaikuttaa. Kun pegvaliaasin pohjapitoisuudet plasmassa ovat pienemmät eli < 10000 ng/ml, potilailla, jotka saavat enemmän fenyylialaniinia ravinnosta, on yleensä korkeammat veren fenyylialaniinitasot verrattuna potilaisiin, joilla on sama pohjapitoisuus ja jotka saavat vähemmän fenyylialaniinia ravinnosta, mikä viittaa entsyymien (ts. rAvPAL:n) saturoitumiseen. Kun pohjapitoisuudet ovat suuremmat eli ≥ 10000 ng/ml, suurin osa veren fenyylialaniinitasoista (97 %) on ≤ 30 mikromol/l, vaikka fenyylialaniinin saanti ravinnosta olisi runsasta. Siksi pegvaliaasiannoksen pienentämistä tulisi harkita, jos potilaalla esiintyy hypofenyylialaninemiaa asianmukaisesta proteiinin saannista huolimatta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Annosriippuvaiset painonnousun vähenemiset myötävaikuttivat plasman fenyylialaniinitasojen laskemiseen normaalitasojen alle normaaleilla eläimillä (apinoilla, rotilla ja kaniineilla), mikä havaittiin yksittäisen ja toistuvan annoksen toksikologiatutkimuksissa sekä pegvaliaasin kehitys- ja lisääntymistoksisuustutkimuksissa. Plasman alentunut fenyylialaniinitaso ja vähentynyt painonnousu korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen.

Cynomolgus-apinoilla valtimotulehduksen ilmaantuvuus ja vaikeusaste olivat annosriippuvaisia, ja valtimotulehdusta havaittiin lukuisissa elimissä ja kudoksissa kliinisesti merkittävillä altistustasoilla 4- ja 39-viikkoisissa toistuvan annoksen toksikologiatutkimuksissa. Näissä tutkimuksissa havaittu valtimotulehdus käsitti pieniä valtimoita ja arterioleja lukuisissa elimissä ja kudoksissa sekä ihonalaisissa injektiokohdissa. Valtimotulehduksen syyksi katsottiin immuunivälitteinen vaste, joka liittyi krooniseen vieraan proteiinin antoon eläimille. Näissä tutkimuksissa havaittu verisuonitulehdus parani, kun hoito lopetettiin.

Rotilla pegvaliaasihoitoon yhdistettyä annosriippuvaista vakuolisaatiota havaittiin kliinisesti merkittäväällä altistustasolla 4- ja 26-viikkoisissa toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa useissa elimissä ja kudoksissa. Samaa havaintoa ei tehty cynomolgus-apinoilla. Vakuolisaatiota ei havaittu aivoissa. Kaikkien kudosten vakuolit, munuaista lukuun ottamatta, paranivat tai vähenivät palautumisjakson loppuun mennessä, mikä viittaa osittaiseen korjaantuvuuteen. Näissä tutkimuksissa havaittuun vakuolisaatioon ei liittynyt mitään elimeen liittyviä toksisuuksia määritettynä kliinisellä kemialla/virtsa-analyysillä ja histopatologisella analyysillä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ja toiminnallisia seuraamuksia ei tunneta.

Pegvaliaasin lisääntymiselimistöön ja kehitykseen kohdistuvat haittavaikutukset rotilla ja kaniineilla olivat annosriippuvaisia, ja niitä olivat alentunut implantaatioaste, pienemmät poikuekoot, pienemmät sikiöpainot ja lisääntyneet sikiömuutokset. Lisälöydöksiä olivat kaniineilla lisääntyneet keskenmenot, sikiön epämuodostumat ja alkion/sikiön kuolemat. Näitä löydöksiä esiintyi emotoksisuuden yhteydessä (alentunut paino, alentunut munasarjojen paino ja vähentynyt ruoankulutus), ja ne liittyivät ei-PKU-eläimillä emon veren fenyylialaniinitasojen merkittävään laskuun normaalitasojen alle. Emon fenyylialaniinin vajeen vaikutusta alkion ja sikiön kehitysvaikutusten esiintyvyyteen ei arvioitu.

Peri-/postnataalitutkimuksessa pegvaliaasi pienensi poikasten painoa, poikueiden kokoa ja poikasten eloonjääntä imetyksen aikana sekä viivästytti poikasten sukupuolista kypsymistä, kun sitä annettiin päivittäin rotille annoksena 20 mg/kg ihon alle. Poikasiin kohdistuvat vaikutukset liittyivät emotoksisuuteen.

Pitkäkestoisia eläinkokeita, joissa arvioitiin karsinogeenisuuspotentiaalia, tai tutkimuksia, joissa arvioitiin mutageenisuuspotentiaalia, ei ole tehty pegvaliaasin osalta. Vaikutusmekanisminsa perusteella pegvaliaasin ei odoteta olevan kasvaimia aiheuttavaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trometamoli
Trometamolihydrokloridi
Natriumkloridi
trans-kanelihappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Palynziq-valmistetta voidaan säilyttää suljetulla alustallaan jääkaapin ulkopuolella (alle 25 °C:ssa) yksittäinen enintään 30 vuorokauden jakso, kun se on suojattuna lämmönlähteiltä. Jääkaapista poistamisen jälkeen valmistetta ei saa palauttaa jääkaappiin.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Ks. kohdasta 6.3 lisätietoja säilytyksestä jääkaapin ulkopuolella (alle 25 °C:ssa).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

1 ml:n esitäytetty ruisku tyyppiin I borosilikaattilasissa, jossa on 26 G:n ruostumaton teräsneula, neulaturvalaite, polypropeenimäntä ja klorobutyylimistä tehty ruiskun tulppa, joka on päällystetty fluoropolymeerillä. Automaattinen neulasuojus koostuu läpinäkyvästä polykarbonaattineulasuojuksesta ja ruostumattomasta teräsjousesta suojuksen sisällä. Injektion jälkeen jousi laajenee, mikä saa neulasuojuksen siirtymään neulan päälle.

Esitäytetty ruisku 2,5 mg (valkoinen mäntä):

Yksi pahvikotelo sisältää yhden esitäytetyn ruiskun.

Esitäytetty ruisku 10 mg (vihreä mäntä):

Yksi pahvikotelo sisältää yhden esitäytetyn ruiskun.

Esitäytetty ruisku 20 mg (sininen mäntä):

Yksi pahvikotelo sisältää 1 tai 10 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Injektion jälkeen neula vetäytyy automaattisesti takaisin neulasuojuksen sisään ja neulasuojus peittää neulan turvallisesti.

Palynziq-valmisteen valmistelu- ja anto-ohjeet on annettu pakkausselosteessa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanti
P43 R298

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1362/001 1 x 2,5 mg:n esitäytetty ruisku
EU/1/19/1362/002 1 x 10 mg:n esitäytetty ruisku
EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg:n esitäytetty ruisku
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg:n esitäytetyt ruiskut

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteele ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Palynziq-valmisteen lanseerausta kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, tiedotusvälineet ja jakelukanavat mukaan lukien, sekä mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Palynziq on markkinoilla, seuraava koulutuspaketti on kaikkien sellaisten terveydenhuollon ammattilaisten sekä potilaiden, huoltajien ja tarkkailijoiden saatavilla, joiden odotetaan määräävän tai käyttävän Palynziq-valmistetta tai valvovan sen antamista, tai että koulutuspaketti toimitetaan heille:

- Lääkärin koulutusmateriaali
- Potilaan tietopaketti
- **Lääkärin koulutusmateriaalin** tulee sisältää seuraavat:
 - valmisteyhteenvedo
 - terveydenhuollon ammattilaisen opas.
- **Terveydenhuollon ammattilaisen oppaan** tulee sisältää seuraavat avaintiedot:
 - tiedot akuuttien systeemisten yliherkkyysoireiden riskistä ja yksityiskohtaiset tiedot välttämättömistä keinoista, joilla riski saadaan pidettyä mahdollisimman pienenä (kuten esilääkitys, koulutettu tarkkailija, adrenaliinin injektointilaitteen määrääminen)
 - tiedot akuuttien systeemisten yliherkkyysoireiden hoidosta ja hoidon aloittamisesta uudelleen
 - tärkeimmät välitettävät viestit ja asiat, jotka on käytävä läpi ennen kuin potilas injektoi itse, etenkin:
 - potilaan kouluttaminen tunnistamaan akuuttien systeemisten yliherkkyysoireiden merkit ja oireet, sekä toimet, joihin on ryhdyttävä, jos tällainen reaktio ilmenee
 - adrenaliinin injektointilaitteen määrääminen ja käyttökoulutus
 - tarvittava esilääkitys
 - asianmukaiset ohjeet pegvaliaasin pistämisestä itse
 - potilaan injektointikyvyn arviointi
 - koulutetun tarkkailijan tarpeellisuus vähintään hoidon ensimmäisten 6 kuukauden ajan
 - tarkkailijan kouluttaminen tunnistamaan akuuttien systeemisten yliherkkyysoireiden merkit ja oireet ja toimittamaan potilas välittömästi lääkärin hoitoon, jos reaktio ilmenee, sekä käyttämään adrenaliinin injektointilaitetta
 - potilaan ja koulutetun tarkkailijan oppaan sekä potilaskortin antaminen
 - tiedot havainnointitutkimuksesta, jossa arvioidaan valmisteen pitkäaikaisturvallisuutta, ja maininta, että tällaisiin tutkimuksiin osallistuminen on tärkeää.
- **Potilaan tietopaketin** tulee sisältää seuraavat:
 - potilastiedote
 - potilaan ja koulutetun tarkkailijan opas
 - potilaskortti.
- **Potilaan ja koulutetun tarkkailijan oppaan** tulee sisältää seuraavat avaintiedot:
 - kuvaus vaikeiden allergisten reaktioiden merkeistä ja oireista
 - tiedot toimista, joihin potilaan ja/tai koulutetun tarkkailijan on ryhdyttävä, jos vaikea allerginen reaktio ilmenee

- kuvaus välttämättömistä keinoista, joilla vaikeiden allergisten reaktioiden riski saadaan pidettyä mahdollisimman pienenä, etenkin:
 - vaadittava esilääkitys
 - vaatimus adrenaliinin injektointilaitteen pitämisestä aina mukana
 - vaatimus koulutetulle tarkkailijalle vähintään hoidon ensimmäisten 6 kuukauden ajaksi
 - neuvo ottaa yhteyttä lääkkeen määränneeseen lääkäriin ennen hoidon jatkamista, jos vaikea allerginen reaktio ilmenee
 - vaatimus potilaskortin pitämisestä mukana.
- **Potilaskortin** tulee sisältää seuraavat avaintiedot:
 - varoitus terveydenhuollon ammattilaisille, jotka saattavat hoitaa potilasta missä tahansa tilanteessa, siitä, että potilas käyttää Palynziq-valmistetta, jonka käytön yhteydessä on esiintynyt vaikeita allergisia reaktioita
 - vaikeiden allergisten reaktioiden merkit ja oireet sekä toimet, joihin on ryhdyttävä tällaisen reaktion ilmetessä
 - vaatimus adrenaliinin injektointilaitteen ja potilaskortin pitämisestä aina mukana
 - potilaan hätäyhteystiedot ja lääkkeen määränneen lääkärin yhteystiedot.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

2,5 MG:N PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palynziq 2,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
pegvaliaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 2,5 mg pegvaliaasia 0,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: trometamoli, trometamolihydrokloridi, natriumkloridi, *trans*-kanelihappo,
injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella (alle 25 °C:ssa) yksittäinen enintään 30 vuorokauden jakso.

Päivä, jolloin poistettu jääkaapista: ____/____/____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanti
P43 R298

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1362/001 2,5 mg:n esitetyt ruisku

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Palynziq 2,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

10 MG:N PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palynziq 10 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
pegvaliaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 10 mg pegvaliaasia 0,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: trometamoli, trometamolihydrokloridi, natriumkloridi, *trans*-kanelihappo, injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella (alle 25 °C:ssa) yksittäinen enintään 30 vuorokauden jakso.

Päivä, jolloin poistettu jääkaapista: ____/____/____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanti
P43 R298

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1362/002 10 mg:n esitäytetty ruisku

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Palynziq 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

20 MG:N PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palynziq 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
pegvaliaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 20 mg pegvaliaasia 1 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: trometamoli, trometamolihydrokloridi, natriumkloridi, *trans*-kanelihappo,
injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku

10 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

Voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella (alle 25 °C:ssa) yksittäinen enintään 30 vuorokauden jakso.

Päivä, jolloin poistettu jääkaapista: ____/____/____

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanti
P43 R298

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg:n esitäytetty ruisku
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg:n esitäytetyt ruiskut

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Palynziq 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

2,5 MG:N ALUSTASUOJUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palynziq 2,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
pegvaliaasi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BioMarin International Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ihon alle

Päivä, jolloin poistettu jääkaapista: ____/____/____

Avaa tästä

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

10 MG:N ALUSTASUOJUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palynziq 10 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
pegvaliaasi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BioMarin International Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ihon alle

Päivä, jolloin poistettu jääkaapista: ____/____/____

Avaa tästä

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

20 MG:N ALUSTASUOJUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palynziq 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
pegvaliaasi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BioMarin International Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ihon alle

Päivä, jolloin poistettu jääkaapista: ____/____/____

Avaa tästä

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
2,5 MG:N ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Palynziq 2,5 mg:n injektio
pegvaliaasi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
10 MG:N ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Palynziq 10 mg:n injektio
pegvaliaasi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
20 MG:N ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Palynziq 20 mg:n injektio
pegvaliaasi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Palynziq 2,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Palynziq 10 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Palynziq 20 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

pegvaliaasi (*pegvaliasum*)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Palynziq on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Palynziq-valmistetta
3. Miten Palynziq-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Palynziq-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Palynziq on ja mihin sitä käytetään

Palynziq sisältää vaikuttavana aineena pegvaliaasia, entsyymiä, joka voi hajottaa elimistössä olevaa fenyylialaniiniksi kutsuttua ainetta. Palynziq on hoito vähintään 16-vuotiaille fenyyliketonuriaa (PKU) sairastaville potilaille. PKU on harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa ravinnosta peräisin olevasta proteiinista saatavaa fenyylialaniinia kertyy elimistöön. PKU:ta sairastavilla henkilöillä on korkeat fenyylialaniinitasot, ja se voi johtaa vakaviin terveysongelmiin. Palynziq alentaa PKU-potilaiden veren fenyylialaniinitasoja, kun veren fenyylialaniinitasot eivät pysy alle tason 600 mikromol/l muilla keinoilla, kuten ruokavalion avulla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Palynziq-valmistetta

Älä käytä Palynziq-valmistetta

- jos olet vaikeasti allerginen pegvaliaasille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle tai muulle lääkkeelle, joka sisältää polyetyleeniglykolia (PEG) (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Palynziq-valmistetta.

Allergiset reaktiot

Sinulla voi ilmetä allergisia reaktioita Palynziq-hoidon aikana. Lääkäri kertoo sinulle, miten hoidat allergisia reaktioita reaktion vaikeuden mukaan, ja määrää sinulle lisälääkkeitä reaktion hoitamiseen.

Ennen Palynziq-valmisteen käyttämistä kerro lääkärille, jos et voi tai et halua käyttää adrenaliinin injektointilaitetta Palynziq-valmisteen aiheuttaman vaikean allergisen reaktion hoitamiseen.

Palynziq voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia, ja niitä voi ilmetä koska tahansa Palynziq-pistoksen jälkeen.

- ***Lopeta Palynziq-valmisteen pistäminen, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista.***
 - kasvojen, silmien, huulten, suun, nielun, kielen, käsien ja/tai jalkojen turvotus
 - hengitysvaikeudet tai hengityksen vinkuminen
 - kurkun kiristys tai kuristumisen tunne
 - nielemis- tai puhumisvaikeudet
 - huimaus tai pyörtyminen
 - virtsan tai ulosteen pidätyskyvyttömyys
 - nopea sydämensyke
 - nopeasti leviävä nokkosihottuma (kutiava, rakkulainen ihottuma)
 - punoitus
 - vaikeat vatsakrampit tai -kipu, oksentelu tai ripuli.

- ***Käytä adrenaliinin injektointilaitetta lääkärin ohjeiden mukaan ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.***

Lääkäri määrää adrenaliinin injektointilaitteen käytettäväksi vaikean allergisen reaktion hoitamiseen. Lääkäri kertoo sinulle ja avustajalle, milloin ja miten adrenaliinia käytetään. Pidä adrenaliinin injektointilaitte aina mukana.

Ainakin hoidon ensimmäisten 6 kuukauden ajan jonkun täytyy olla kanssasi, kun pistät itseesi Palynziq-valmistetta. Tämän henkilön täytyy pysyä luonasi vähintään 1 tunnin ajan pistoksen antamisen jälkeen ja tarkkailla sinua vaikean allergisen reaktion merkkien ja oireiden varalta ja tarvittaessa antaa sinulle adrenaliinipistos ja soittaa hätänumeroon.

Jos sinulla on vaikea allerginen reaktio, älä jatka Palynziq-valmisteen käyttämistä, ennen kuin olet puhunut Palynziq-valmistetta määränneen lääkärin kanssa. Kerro lääkärille, että sait vaikean allergisen reaktion. Lääkäri kertoo, voitko jatkaa Palynziq-hoitoa.

Veren fenyylialaniinitasojen alentamiseen tarvittava aika

Lääkäri aloittaa Palynziq-hoidon pienellä annoksella ja suurentaa annostasi hitaasti. Vie aikaa löytää annos, joka parhaiten alentaa veren fenyylialaniinitasojasi. Useimmilla ihmisillä ilmenee hoitovaste 18 kuukauden sisällä, mutta joskus siihen voi mennä jopa 30 kuukautta.

Muiden PEGiä sisältävien lääkevalmisteiden pistäminen Palynziq-hoidon aikana

Palynziq sisältää polyetyleeniglykoliksi eli PEGiksi kutsuttua ainetta. Jos pistät Palynziq-valmistetta ja toista PEGiä sisältävää, pistettävää lääkevalmistetta, kuten PEGyloitua medroksiprogesteroniasetaattia, sinulle voi tulla allerginen reaktio. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan pistät, olet äskettäin pistänyt tai saatat pistää itseesi muita lääkkeitä.

Liian alhaiset veren fenyylialaniinitasot

Veren fenyylialaniinitasosi saattavat laskea liian alas Palynziq-hoidon aikana. Lääkäri tarkistaa veresi fenyylialaniinitasot kuukausittain. Jos veren fenyylialaniinitasosi ovat liian matalat, lääkäri voi pyytää sinua muuttamaan ruokavaliotasi ja/tai pienentämään Palynziq-annostasi. Lääkäri tarkistaa veresi fenyylialaniinitasot 2 viikon välein, kunnes ne palaavat normaaleiksi.

Lapset ja nuoret

Ei tiedetä, onko Palynziq turvallinen ja tehokas alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille, jotka sairastavat PKU:ta, ja siksi sitä ei pidä käyttää alle 16-vuotiaille.

Muut lääkevalmisteet ja Palynziq

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Palynziq-valmisten käyttöä raskauden aikana ei suositella, ellei tilasi edellytä Palynziq-hoitoa ja vaihtoehtoiset veren fenyylialaniinitasojen kontrolloimistavat eivät toimi. Jos fenyylialaniinitasosi ovat liian korkeat tai liian matalat raskauden aikana, siitä voi olla haittaa sinulle tai vauvallesi. Päätät yhdessä lääkärin kanssa parhaan tavan hoitaa veren fenyylialaniinitasojasi. On erittäin tärkeää pitää fenyylialaniinitasot hallinnassa ennen raskautta ja raskauden aikana.

Ei tiedetä, kulkeutuuko Palynziq rintamaitoon tai vaikuttaako se vauvaasi. Keskustele terveydenhuollon ammattilaisen kanssa parhaasta tavasta syöttää vauvaasi Palynziq-hoidon aikana.

Ei tiedetä, onko Palynziq-valmisteella vaikutusta hedelmällisyyteen. Eläinkokeet viittaavat siihen, että naisilla voi olla vaikeuksia tulla raskaaksi, jos heidän fenyylialaniinitasonsa ovat epänormaalin matalat.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Palynziq voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, jos saat vaikean allergisen reaktion.

Palynziq sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitäytetty ruisku, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Palynziq-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Palynziq annetaan pistoksena ihon alle (ihonalainen injektio).

Annos

- Palynziq-hoito aloitetaan pienimmällä annoksella. Käytät 2,5 mg:n ruiskua kerran viikossa ainakin ensimmäiset 4 viikkoa. 2,5 mg:n ruiskussa on valkoinen mäntä.
- Lääkäri suurentaa sitten Palynziq-annosta hitaasti ja/tai tihentää pistämisaikataulua. Lääkäri kertoo, kuinka pitkään käytät kutakin annosta. Kun annosta suurennetaan hitaasti, elimistösi ehtii mukautua lääkevalmisteeseen.
- Tavoitteena on saavuttaa vuorokausiannos, joka madaltaa veren fenyylialaniinitasot tavoitealueelle 120–600 mikromol/l eikä aiheuta liian monia haittavaikutuksia. Potilaat tarvitsevat yleensä vuorokausiannoksen 20 mg, 40 mg tai 60 mg veren fenyylialaniinin tavoitetason saavuttamiseen.

Esimerkki vaiheista, joilla saavutat veren fenyylialaniinitasojen tavoitteen

Palynziq-annos ja ottamistiheys	Ruiskun väri
2,5 mg kerran viikossa	Valkoinen mäntä
2,5 mg kaksi kertaa viikossa	
10 mg kerran viikossa	Vihreä mäntä
10 mg kaksi kertaa viikossa	
10 mg neljä kertaa viikossa	
10 mg vuorokaudessa	
20 mg vuorokaudessa	Sininen mäntä
40 mg vuorokaudessa (2 injektiota 20 mg:n esitäytetyllä ruiskulla) ¹	
60 mg vuorokaudessa (3 injektiota 20 mg:n esitäytetyllä ruiskulla) ¹	

¹ Jos tarvitset useamman pistoksen vuorokausiannoksen saamiseen, ne on annettava samaan kellonaikaan ja pistoskohtien välillä on oltava vähintään 5 cm. Älä jaa vuorokausiannostasi useisiin pistämiskertoihin eri kellonajoille.

- Lääkäri jatkaa veresi fenyylialaniinitasojen tarkkailua hoidon aikana ja saattaa muuttaa Palynziq-annostasi tai pyytää sinua muuttamaan ruokavaliotasi.
- Lääkäriin on tarkistettava veren fenyylialaniinitasot kuukausittain nähdäkseen, toimiiko lääke sinun kohdallasi.

Palynziq-hoidon aloittaminen

- Terveystieteiden ammattilainen antaa sinulle Palynziq-pistoksen, kunnes sinä voit (tai kunnes avustaja voi) tehdä sen itse.
- Lääkäri määrää sinulle lääkkeitä otettavaksi ennen Palynziq-pistosta, kuten parasetamolia, feksofenadiinia ja/tai ranitidiinia. Nämä lääkkeet auttavat vähentämään allergisen reaktion oireita.
- Terveystieteiden ammattilainen tarkkailee sinua vähintään 1 tunnin Palynziq-pistoksen saamisen jälkeen allergisen reaktion merkkien ja oireiden varalta.
- Lääkäri määrää myös adrenaliinin injektioilaitteen käytettäväksi vaikean allergisen reaktion hoitamiseen. Terveystieteiden ammattilainen kertoo sinulle myös, mitä merkkejä ja oireita tarkkailla ja mitä tehdä, jos saat vaikean allergisen reaktion.
- Lääkäri näyttää sinulle, miten ja milloin adrenaliinin injektioilaitetta käytetään. Pidä se aina mukana.

Palynziq-hoidon jatkaminen

- Tämä lääke toimitetaan esitäytetyissä ruiskuissa, joita on kolmea eri vahvuutta (2,5 mg: valkoinen mäntä, 10 mg: vihreä mäntä tai 20 mg: sininen mäntä). Saat tarvita enemmän kuin yhden esitäytetyn ruiskun sinulle määrätyn annoksen ottamiseen. Terveystieteiden ammattilainen kertoo sinulle, mitä ruiskua tai ruiskuyhdistelmää sinun on käytettävä, ja näyttää sinulle (tai avustajallesi), miten Palynziq pistetään.
- Käyttöohjeissa (tämän selosteen kohta 7) kerrotaan
 - miten Palynziq valmistellaan ja pistetään
 - miten Palynziq-ruiskut hävitetään asianmukaisesti käytön jälkeen.
- Lääkäri kertoo sinulle, kuinka pitkään jatkat lääkkeiden, kuten parasetamolien, feksofenadiinin ja/tai ranitidiinin, ottamista ennen Palynziq-pistosta.
- Ainakin Palynziq-hoidon ensimmäisten 6 kuukauden ajan sinulla täytyy olla joku seurassasi, kun pistät itseesi Palynziq-valmistetta, ja tämän henkilön on tarkkailtava vointiasi vaikean

- Lääkäri kertoo avustajallesi vaikean allergisen reaktion merkeistä ja oireista ja siitä, miten adrenaliinipistos annetaan.
- Lääkäri kertoo, tarvitsetko tarkkailijan pidempään kuin 6 kuukautta.
- Älä muuta proteiiniinsaantiasi, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin.

Jos käytät enemmän Palynziq-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Palynziq-valmistetta kuin sinun pitäisi, kerro asiasta lääkärille. Katso kohdasta 4 tietoja siitä, miten toimia oireidesi perusteella.

Jos unohtat käyttää Palynziq-valmistetta

Jos unohtat annoksen, ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista Palynziq-annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Palynziq-valmisteen käytön

Jos lopetat Palynziq-hoidon, veresi fenyylialaniinitasot todennäköisesti nousevat. Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin lopetat Palynziq-hoidon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergisia reaktioita ilmenee hyvin yleisesti (voi ilmetä *useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä*), ja niiden vaikeusaste voi vaihdella. Allergisen reaktion oireita voivat olla esim. ihottuma, kutina, pään tai kasvojen turvotus, silmien kutina tai vuotaminen, yskä ja hengityksen vinkuminen. Lääkäri kertoo sinulle, miten haittavaikutuksia hoidetaan niiden vaikeusasteen perusteella ja määrää sinulle muita lääkkeitä niiden hoitamiseen. Jotkin näistä allergisista reaktioista voivat olla vakavampia, kuten jäljempänä on kuvattu, ja ne vaativat välitöntä hoitoa.

Vakavia haittavaikutuksia ovat:

- Äkilliset vaikeat allergiset reaktiot: (*Yleinen – voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä*) Lopeta Palynziq-valmisteen pistäminen, jos huomaat vakavia, äkillisiä allergian merkkejä tai useamman seuraavista oireista.
 - Kasvojen, silmien, huulten, suun, nielun, kielen, käsien ja/tai jalkojen turvotus
 - Hengitysvaikeudet tai hengityksen vinkuminen
 - Kurkun kiristys tai kuristumisen tunne
 - Nielemis- tai puhumisvaikeudet
 - Huimaus tai pyörtyminen
 - Virtsan tai ulosteen pidätyskyvyttömyys
 - Nopea sydämensyke
 - Nopeasti leviävä nokkosihottuma (kutiava, rakkulainen ihottuma)
 - Punoitus
 - Vaikeat vatsakrampit tai -kipu, oksentelu tai ripuli

Käytä adrenaliinin injektointilaitetta lääkärin ohjeiden mukaan ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon. Lääkäri määrää adrenaliinin injektointilaitteen käytettäväksi vaikean allergisen reaktion hoitamiseen. Lääkäri neuvoo ja kertoo sinulle ja avustajalle, milloin ja miten adrenaliinia käytetään. Pidä adrenaliinin injektointilaitte aina mukana.

Ota **välittömästi** yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee seuraavia oireita:

- Allerginen reaktio, jota nimitetään seerumitaudiksi ja johon liittyy kuumetta, ihottumaa, lihas- ja nivelkipua (*Yleinen – voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä*)

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleinen: voi ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä

- ihon punoitus, turvotus, mustelmat, aristus tai kipu Palynziq-valmisteen pistoskohdassa
- nivelkipu
- komplementtitekijöiden C3 ja C4 proteiinien (immuunijärjestelmän osia) väheneminen verikokeissa
- allerginen reaktio
- liian alhaiset veren fenyylialaniinitasot verikokeissa
- päänsärky
- ihottuma
- vatsakipu
- pahoinvointi
- oksentelu
- nokkosihottuma (koholla oleva kutiava ihottuma)
- kutina
- hiusten oheneminen tai hiustenlähtö
- yskä
- C-reaktiivisen proteiinin (CRP) arvon nousu verikokeissa (CRP on tulehdukseen viittaava proteiini)
- turvonnut rauhaset kaulassa, kainalossa tai nivusessa
- ihon punoitus
- lihaskipu

Yleinen: voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- nivelten jäykkyys
- nivelten turvotus
- lihasten jäykkyys
- pieninäppyläinen ihottuma
- rakkulat tai ihon ulkokerroksen kuoriutuminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Palynziq-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ruiskun etiketissä, alustan suojuksessa ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Tarvittaessa Palynziq-valmistetta voidaan säilyttää suljetulla alustallaan jääkaapin ulkopuolella (alle 25 °C:ssa) yksittäinen enintään 30 vuorokauden jakso, kun se on suojattuna lämmönlähteiltä. Kirjaa jääkaapista ottamisen päivämäärä avaamattomaan tuotealustaan. Kun valmiste on otettu jääkaapista, sitä ei saa palauttaa jääkaappiin.

Älä käytä tätä lääkettä, jos esitäytetty ruisku on vahingoittunut tai huomaat liuoksen olevan väärän väristä tai sameaa tai huomaat siinä olevan hiukkasia.

Hävitä ruiskut turvallisesti. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Palynziq sisältää

- Vaikuttava aine on pegvaliaasi.
Yksi 2,5 mg:n esitäytetty ruisku sisältää 2,5 mg pegvaliaasia 0,5 ml:ssa liuosta.
Yksi 10 mg:n esitäytetty ruisku sisältää 10 mg pegvaliaasia 0,5 ml:ssa liuosta.
Yksi 20 mg:n esitäytetty ruisku sisältää 20 mg pegvaliaasia 1 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat trometamoli, trometamolihydrokloridi, natriumkloridi (ks. kohdasta 2 lisätietoa), *trans*-kanelihappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Palynziq-injektioneste, liuos (injektio) on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Esitäytetty ruisku sisältää automaattisen neulasuojuksen.

Esitäytetty ruisku 2,5 mg (valkoinen mäntä):

Yksi 2,5 mg:n pahvikotelo sisältää yhden esitäytetyn ruiskun.

Esitäytetty ruisku 10 mg (vihreä mäntä):

Yksi 10 mg:n pahvikotelo sisältää yhden esitäytetyn ruiskun.

Esitäytetty ruisku 20 mg (sininen mäntä):

Yksi 20 mg:n pahvikotelo sisältää 1 tai 10 esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanti
P43 R298

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

7. Käyttöohjeet

ENNEN ALOITTAMISTA

Lue nämä käyttöohjeet, ennen kuin aloitat esitäytetyn Palynziq-ruiskun käyttämisen, sekä aina, kun saat uuden lääkemääräyksen. Käyttöohjeissa saattaa olla uusia tietoja. Keskustele myös terveydenhuollon ammattilaisen kanssa lääketieteellisestä tilastasi tai hoidostasi.

Noudata näitä ohjeita huolellisesti, kun käytät Palynziq-valmistetta. Jos terveydenhuollon ammattilainen päättää, että sinä tai huoltajasi voitte antaa Palynziq-pistokset kotona, hän näyttää sinulle tai huoltajallesi, miten Palynziq pistetään, ennen kuin teet sen ensimmäistä kertaa. **Älä** pistä Palynziq-valmistetta, ennen kuin terveydenhuollon ammattilainen on näyttänyt sinulle tai huoltajallesi, miten Palynziq-valmistetta pistetään.

Keskustele terveydenhuollon ammattilaisen kanssa, jos sinulla on kysyttävää Palynziq-valmisteen pistämisestä oikealla tavalla.

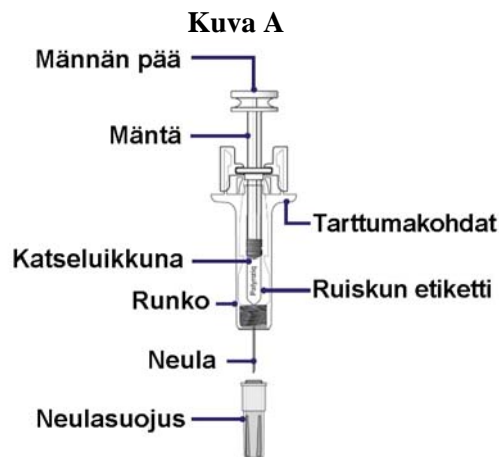
Älä jaa esitäytettyjä ruiskuja kenenkään muun kanssa.

Katso säilytysohjeet tämän pakkausselosteen kohdasta 5 *Palynziq-valmisteen säilyttäminen*.

Tärkeää tietää esitäytetyn Palynziq-ruiskun käyttämisestä:

- Käytä kutakin esitäytettyä Palynziq-ruiskua vain kerran. **Älä** käytä Palynziq-ruiskua useammin kuin kerran.
- **Älä koskaan** vedä mäntää taakse.
- **Älä** poista neulasuojusta, ennen kuin olet valmis pistämään.

Alla olevassa kuvassa A esitetään, miltä esitäytetty ruisku näyttää ennen käyttöä.



Valitse oikea esitäytetty Palynziq-ruisku (tai ruiskut) annostasi varten:

Kun saat esitäytetyt Palynziq-ruiskut, tarkista, että pahvikotelossa on nimi "Palynziq".

- Esitäytettyjä Palynziq-ruiskuja on kolmea eri vahvuutta: 2,5 mg, 10 mg ja 20 mg.
- Saatat tarvita enemmän kuin yhden esitäytetyn ruiskun sinulle määrätyn annoksen ottamiseen. Terveystieteiden ammattilainen kertoo sinulle, mitä ruiskua tai ruiskuyhdistelmää sinun pitää käyttää. Jos sinulla on kysyttävää, käänny terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.
- Ennen kuin pistät Palynziq-valmistetta, tarkista jokaisesta pahvikotelosta ja ruiskusta, että sinulla on oikea esitäytetty ruisku määrättyä annostasi varten.

Kuva B

2,5 mg:n vahvuus



10 mg:n vahvuus



20 mg:n vahvuus



PISTÄMISEEN VALMISTAUTUMINEN

Vaihe 1: Kerää tarvikkeet:

Kerää pistämisessä tarvitsemasi tarvikkeet ja aseta ne puhtaalle, tasaiselle alustalle. Ota annokseen tarvittava määrä pahvikoteloita jääkaapista.

Palynziq-pistosta varten tarvittavat tarvikkeet:

- Esitäytetyt Palynziq-ruiskut suljetuilla alustoilla. Yksi alusta sisältää yhden ruiskun.
- sideharsolappu tai pumpulitukko
- 1 alkoholilappu
- 1 laastari
- 1 pistävän jätteen hävitysastia tai muu pistonkestävä säiliö

Vaihe 2: Poista Palynziq-alusta pahvikotelosta ja tarkista viimeinen käyttöpäivä:

- Ota annokseen tarvittava määrä pahvikoteloita jääkaapista. Tarkista viimeinen käyttöpäivä pahvikotelosta. Mikäli viimeinen käyttöpäivä on jo mennyt, älä käytä kyseisen pahvikotelon esitäytettyä ruiskua.
- Avaa jokainen pahvikotelo ja ota annokseen tarvittava määrä suljettuja alustoja.
- Aseta kukin alusta puhtaalle, tasaiselle alustalle pois lasten ja lemmikkien ulottuvilta.
- Aseta pahvikotelo, jossa ovat jäljelle jääneet alustat, takaisin jääkaappiin. Jos jääkaappia ei ole käytettävissä, katso säilytysohjeet tämän pakkausselosteen kohdasta 5 *Palynziq-valmisteen säilyttäminen*.

Vaihe 3: Anna Palynziq-alustojen olla huoneenlämmössä 30 minuuttia ennen avaamista:

Anna suljettujen alustojen olla huoneenlämmössä **ainakin 30 minuuttia**. Kylmän Palynziq-valmisteen pistäminen voi tuntua epämukavalta.

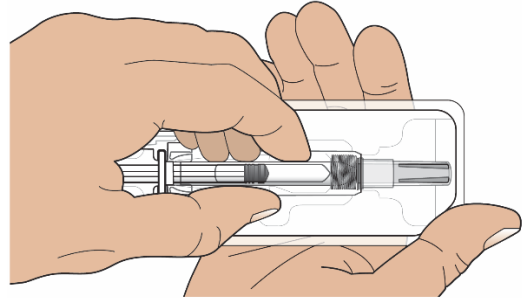
- **Älä** lämmitä esitäytettyä ruiskua millään muulla keinolla. **Älä** pane ruiskua mikroaaltouuniin tai kuumaan veteen.

Vaihe 4: Poista ruisku alustalta:

Poista alustan suojus. Pidä kiinni esitäytetyn ruiskun rungon keskiosasta ja poista ruisku alustasta (katso Kuva C).

- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se näyttää vahingoittuneelta tai käytetyltä. Käytä uutta esitäytettyä ruiskua pistämiseen.
- **Älä** poista neulasuojusta esitäytetystä ruiskusta.
- **Älä** ravista tai pyöritä ruiskua käsissäsi.

Kuva C

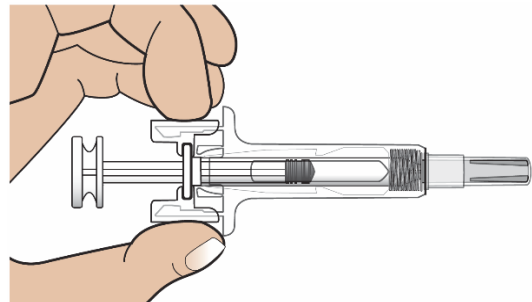


Vaihe 5: Tarkista ruiskun vahvuus ja katso, näkyykö liuoksessa hiukkasia:

Tarkista ruiskun etiketistä, että sinulla on oikea vahvuus määrättyä annostasi varten. Katso nestettä katseluikkunan läpi (katso Kuva D). Nesteen pitäisi näyttää kirkkaalta ja värittömältä tai vaaleankeltaiselta. On normaalia nähdä ilmakupla.

- **Älä** näpäytä ruiskua tai yritä työntää kuplaa ulos.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos neste on sameaa tai väärän väristä tai jos siinä on kokkareita tai hiukkasia. Käytä uutta esitäytettyä ruiskua pistämiseen.

Kuva D



PALYNZIQ-VALMISTEEN PISTÄMINEN

Vaihe 6: Valitse pistoskohta.

Suosittelut pistoskohdat ovat:

- Etureiden keskikohta.
- Vatsan alaosa, lukuun ottamatta 5 senttimetrin aluetta navan ympärillä.

Jos huoltaja antaa injektioita, pakaroiden yläosa ja olkavarsien takaosa ovat myös mahdollisia pistoskohtia (katso kuva E).

Huomautus:

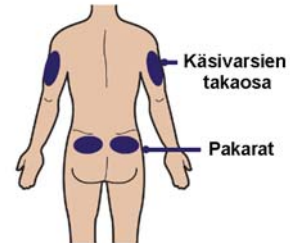
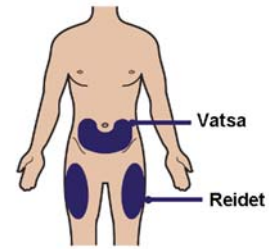
- **Älä** pistä luomiin, arpiin, syntymämerkkeihin, mustelmiin, ihottumakohtiin tai alueille, joilla iho on kovaa, aristavaa, punoittavaa, vahingoittunutta, palanutta, tulehtunutta tai tatuoitua.
- Jos päivittäisen annoksen antamista varten tarvitaan useita pistoksia, pistoskohtien välillä on oltava vähintään 5 cm (katso kuvat E ja F).
- Vaihda (kierrätä) pistoskohtia joka päivä. Valitse pistoskohta, joka on vähintään 5 cm:n päässä pistoskohdista, joita käytit edellisenä päivänä. Se voi olla samassa osassa tai eri osassa kehoa (katso kuva E ja F).

Vaihe 7: Pese kädet hyvin vedellä ja saippualla (katso kuva G).

Vaihe 8: Puhdista valitsemasi kohta alkoholilapulla. Anna ihon kuivua vähintään 10 sekuntia ennen pistämistä (katso kuva H).

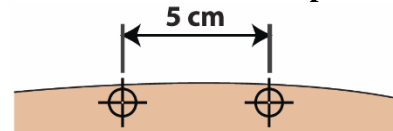
- **Älä** kosketa puhdistettua pistoskohtaa.
- **Älä** poista neulasuojusta, ennen kuin olet valmis pistämään Palynziq-valmisteen.
- Tarkista ennen pistämistä, että neula ei ole vahingoittunut tai taipunut.

Kuva E

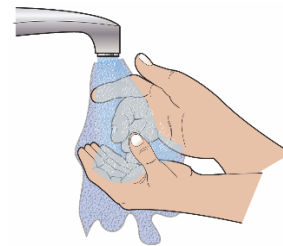


Kuva F

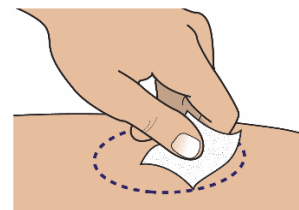
Pistä vähintään 5 cm:n päähän



Kuva G



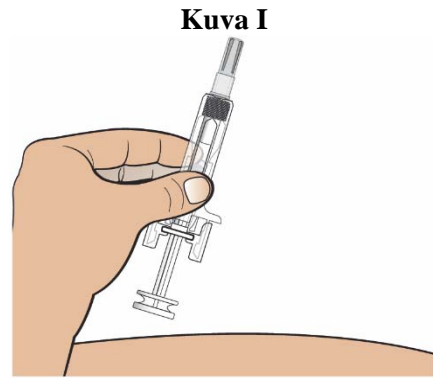
Kuva H



Pistä Palynziq-valmiste

Vaihe 9: Pidä kiinni esitäytetyn ruiskun rungosta toisella kädellä niin, että neula on itsestäsi poispäin (katso kuva I).

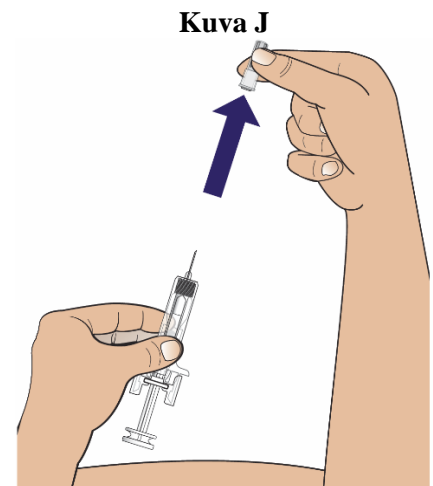
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut. Käytä uutta esitäytettyä ruiskua pistämiseen.



Vaihe 10: Vedä neulasuojus suoraan pois neulasta (katso kuva J).

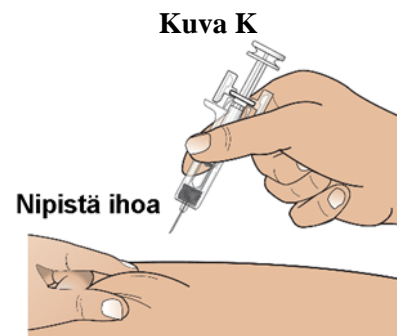
- **Älä** väännä neulasuojusta poiston aikana.
- **Älä** pitele esitäytettyä ruiskua männästä tai männän päästä, kun otat neulasuojusta pois.

Saatat nähdä nestepisaran neulan kärjessä. Tämä on normaalia. **Älä** pyyhi sitä pois. Hävitä neulasuojus panemalla se pistävän jätteen hävitysstiaan tai muuhun pistonkestävään säiliöön.



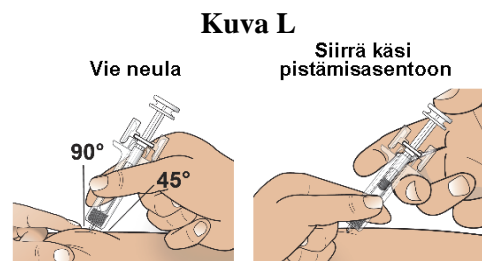
Vaihe 11: Pitele esitäytetyn ruiskun runkoa toisella kädellä peukalon ja etusormen välissä. Nipistä pistoskohdan iho poimulle toisella kädellä. Pidä ihosta kiinni tiukasti (katso kuva K).

- **Älä** koske männän päähän, kun viet neulan ihoon.

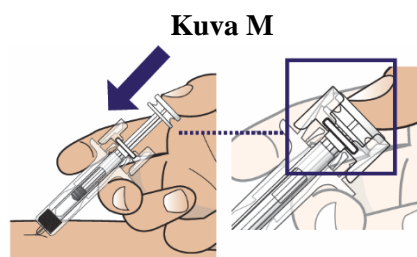


Vaihe 12: Vie neula ihopoimuun nopealla liikkeellä 45–90 asteen kulmassa (katso kuva L).

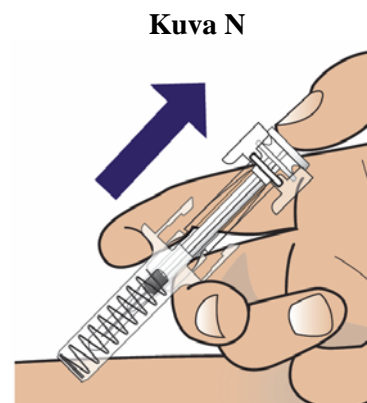
Päästä irti ihosta. Käytä sitä kättä pitelemään ruiskun pohjaa vakaana. Aseta toisen kätesi peukalo männän päälle (katso kuva L).



Vaihe 13: Paina peukalolla mäntää hitaasti ja tasaisesti niin pitkälle, kuin se menee, jotta kaikki lääke tulee ulos ruiskusta (katso kuva M). 10 mg:n ja 20 mg:n vahvuuksien pistäminen voi edellyttää lisää painetta.



Vaihe 14: Vapauta mäntä siirtämällä peukaloasi hitaasti ylös, jotta ruiskun runko peittää neulan automaattisesti (katso kuva N).



Pistoskohdan hoitaminen

Vaihe 15: Hoida pistoskohta (tarvittaessa).

Jos näet veripisaroiita pistoskohdassa, paina steriili pumpulitukko tai sideharsolappu pistoskohdan päälle ja pidä sitä siinä 10 sekuntia. Voit peittää pistoskohdan laastarilla tarvittaessa.

Jos tarvitset useampia ruiskuja:

Vaihe 16: Jos terveydenhuollon ammattilainen käskee käyttämään useampaa ruiskua annokseen, toista vaiheet 4–15 kaikkien käyttämiesi ruiskujen kohdalla.

- **Huomautus:** Älä pistä useita kertoja samaan kohtaan. Pistoskohtien välillä täytyy olla vähintään 5 cm. Katso vaiheen 6 kohdalta ohjeet pistoskohdan valitsemiseksi.
- Jos yhteen annokseen tarvitaan useita ruiskuja, ne on kaikki pistettävä samaan aikaan päivästä. Annoksia ei saa jakaa eri kellonaikoihin.

Jos annos edellyttää useampaa ruiskua, toista vaiheet 4–15 heti jokaisen käytettävän ruiskun osalta.

PISTÄMISEN JÄLKEEN

Hävitä käytetyt ruiskut

Aseta käytetyt neulat ja ruiskut pistävän jätteen hävitysasastiaan tai muuhun pistonkestävään säiliöön heti käytön jälkeen. Tarkista lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta oikea tapa hävittää säiliö. Hävitä ruiskut turvallisesti.