

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Palynziq 2,5 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Palynziq 10 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
Palynziq 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver 2,5 mg áfyllt sprauta inniheldur 2,5 mg af pegvalíasa (*pegvaliasum*) í 0,5 ml af lausn.  
Hver 10 mg áfyllt sprauta inniheldur 10 mg af pegvalíasa (*pegvaliasum*) í 0,5 ml af lausn.  
Hver 20 mg áfyllt sprauta inniheldur 20 mg af pegvalíasa (*pegvaliasum*) í 1 ml af lausn.

Styrkleikinn gefur til kynna magn af fenýlalanínammóníak-lýasa-hlutanum (rAvPAL) í pegvalíasa án tillits til pegýleringar (pegylation).

Virka innihaldsefnið er samgild samtenging af próteininu fenýlalanínammóníak-lýasa (rAvPAL)\* með NHS-metoxýpólýetýlenglýkóli (NHS-PEG).

\* *Anabaena variabilis* rAvPAL framleitt með raðbrigða DNA tækni í *Escherichia coli*.

Virgni þessa lyfs ætti ekki að bera saman við virkni annarra pegýleraðra eða ópegýleraðra próteina í sama lækningaflokki. Sjá nánari upplýsingar í kafla 5.1.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (inndæling).

Litlaus til fölgul, tær til örflítið ópallýsandi lausn með pH-gildi 6,6 — 7,4.

2,5 mg áfyllt sprauta:

Osmólalstyrkur: 260 – 290 mOsm/kg

10 mg og 20 mg áfyllt sprauta:

Osmólalstyrkur: 285 – 315 mOsm/kg, seigfljótandi lausn

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Palynziq er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum 16 ára og eldri með fenýlketónmigu (PKU) þar sem ófullnægjandi stjórn er á fenýlalaníni í blóði (blóðgildi fenýlalaníns eru yfir 600 míkromól/l) þrátt fyrir fyrri meðferð með tiltækum meðferðarvalkostum.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Palynziq skal stjórnað af læknum sem hafa reynslu af meðferð PKU.

### Skammtar

Áður en meðferð er hafin skal mæla blóðgildi fenýlalaníns. Mælt er með að fylgjast með blóðgildum fenýlalaníns einu sinni í mánuði.

Inntaka fenýlalaníns í mataræði skal vera stöðug þar til viðhaldsskammtur hefur verið fundinn.

### *Skammtaáætlanir*

#### Innleiðsla

Ráðlagður upphafsskammtur af Palynziq er 2,5 mg einu sinni í viku í 4 vikur.

#### Títrun

Skammtinn skal hækka smám saman með hliðsjón af þoli upp í þann daglega viðhaldsskammt sem þarf til að halda gildum fenýlalaníns í blóði á bilinu 120 til 600 míkromól/l, sjá töflu 1.

#### Viðhald

Viðhaldsskammturinn er einstaklingsbundinn og miðar að því að ná stjórn á gildum fenýlalaníns í blóði sjúklings (þ.e. fenýlalaníngildum á bilinu 120 til 600 míkromól/l) með hliðsjón af því hvernig sjúklingur þolir Palynziq og próteinmagn í fæðu (sjá töflu 1).

**Tafla 1: Ráðlögð skammtaáætlun**

	Skammtur <sup>1</sup> gefinn undir húð	Tími fram að næstu skammtaaukningu
Innleiðsla	2,5 mg einu sinni í viku	4 vikur <sup>2</sup>
Títrun	2,5 mg tvisvar í viku	1 vika <sup>2</sup>
	10 mg einu sinni í viku	1 vika <sup>2</sup>
	10 mg tvisvar í viku	1 vika <sup>2</sup>
	10 mg fjórum sinnum í viku	1 vika <sup>2</sup>
	10 mg á sólarhring	1 vika <sup>2</sup>
Viðhald <sup>3</sup>	20 mg á sólarhring	12 vikur til 24 vikur <sup>2</sup>
	40 mg á sólarhring (2 inndælingar í röð með 20 mg áfylltum sprautum) <sup>4</sup>	16 vikur <sup>2</sup>
	60 mg á sólarhring (3 inndælingar í röð með 20 mg áfylltum sprautum) <sup>4</sup>	Ráðlagður hámarksskammtur

<sup>1</sup> Ef blóðgildi fenýlalaníns eru undir 30 míkromól/l skal auka próteinmagn í fæðu upp að viðeigandi mörkum og minnka skammt Palynziq eftir það ef þörf krefur (sjá kafla 4.4, Of lág blóðgildi fenýlalaníns).

<sup>2</sup> Hugsanlega þarf að líða lengri tími á milli skammtahækkana, það fer eftir því hvernig sjúklingurinn þolir Palynziq.

<sup>3</sup> Viðhaldsskammturinn er einstaklingsbundinn og miðar að því að ná fenýlalaníngildum á bilinu 120 til 600 míkromól/l.

<sup>4</sup> Ef þörf er á fleiri en einni inndælingu til að ná stökum skammti skal gefa inndælingarnar á sama tíma dags og að minnsta kosti 5 cm skulu vera á milli stungustaða. Ekki skal deila skömmtum yfir daginn (sjá „Lyfjagjöf“).

### Skammtaaðlögun

Við títrun og viðhaldsmeðferð með Palynziq geta blóðgildi fenýlalaníns hjá sjúklingum farið undir 30 míkrómól/l. Auka skal próteinmagn í fæðu upp að viðeigandi mörkum og minnka skammt Palynziq eftir það ef þörf krefur til að meðhöndla of lág blóðgildi fenýlalaníns. Hjá sjúklingum þar sem of lág blóðgildi fenýlalaníns eru til staðar þrátt fyrir viðeigandi próteininntöku er talið að skammtaminnkun skili mestum árangri til að meðhöndla of lág blóðgildi fenýlalaníns (sjá kafla 5.2, Áhrif útsetningar). Fylgjast skal með sjúklingum á 2 vikna fresti þar til blóðgildi fenýlalaníns eru innan marka sem eru klínískt ásættanleg (sjá kafla 4.4, Of lág blóðgildi fenýlalaníns).

Ef of lág blóðgildi fenýlalaníns koma fram áður en daglegum skömmtum er náð má minnka skammt Palynziq niður í næsta títrunarskammt fyrir neðan. Ef of lág blóðgildi fenýlalaníns koma fram þegar skammtaáætluninni einu sinni á sólarhring hefur verið náð má minnka skammtinn í a.m.k. 10 mg skrefum til að ná og viðhalda blóðgildum fenýlalaníns sem eru á klínískt ásættanlegu bili. Hjá sjúklingum með of lág blóðgildi fenýlalaníns við skammtinn 10 mg/sólarhring má minnka skammtinn í 5 mg/sólarhring.

### *Sérstakir sjúklingahópar*

#### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Palynziq hjá börnum yngri en 16 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Fyrirliggjandi upplýsingar um sjúklinga á aldrinum 16 til 18 ára eru tilgreindar í köflum 4.8 og 5.1. Skammtar eru þeir sömu hjá þessum sjúklingum og hjá fullorðnum.

#### Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð. Hver áfyllt sprauta er eingöngu einnota.

Þar sem sá möguleiki er fyrir hendi að fram komi bráð altæk ofnæmisviðbrögð er nauðsynlegt að gefa lyfjaforgjöf fyrir hvern skammt meðan á innleiðingu og títrun stendur (sá tími þar til blóðgildum fenýlalaníns undir 600 míkrómól/l hefur verið náð með stöðugum skammti; sjá kafla 4.8). Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um töku lyfjaforgjafar sem inniheldur H1-viðtakablokka, H2-viðtakablokka og hitalækkandi lyf. Meðan á viðhaldstímabili stendur ætti að endurskoða lyfjaforgjöf fyrir komandi inndælingar með hliðsjón af því hvernig sjúklingur þolir Palynziq.

Framkvæma skal fyrstu lyfjagjöf (-gjafir) undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns og fylgjast skal náið með sjúklingnum í a.m.k. 60 mínútur eftir hverja inndælingu í byrjun meðferðar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Fyrir fyrsta skammt af Palynziq skal kenna sjúklingi að þekkja teikn og einkenni bráðra altækra ofnæmisviðbragða og gefa honum fyrirmæli um að leita tafarlaust læknishjálpar ef viðbrögð koma fram. Enn fremur skal kenna honum að nota adrenalíninndælingarbúnað með réttum hætti (sjálfvirkan inndælingarbúnað eða áfyllta sprautu/áfylltan lyfjapenna).

Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að bera ávallt á sér adrenalíninndælingarbúnað meðan á meðferð með Palynziq stendur.

Þegar sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur (þ.e. þegar lyfjagjöfin er ekki undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns) verður eftirlitsaðili að vera viðstaddur meðan á lyfjagjöf stendur og í að minnsta kosti 60 mínútur eftir hverja lyfjagjöf, þetta á við um fyrstu 6 mánuði meðferðarinnar hið minnsta. Eftirlitsaðili er aðili sem:

- getur verið hjá sjúklingi meðan Palynziq er gefið og fyrst eftir lyfjagjöfina.
- verður að þekkja einkenni bráðra altækra ofnæmisviðbragða.
- er fær um að kalla til neyðaraðstoð og getur gefið adrenalín ef þörf krefur.

Endurskoða má þörfina fyrir eftirlitsaðila eftir 6 mánaða Palynziq meðferð.

Áður en sjúklingur byrjar að gefa sér lyfið sjálfur skal heilbrigðisstarfsmaður:

- þjálfja sjúklinginn og meta hæfni sjúklings við að gefa sér lyfið með réttum hætti.
- þjálfja eftirlitsaðila í að þekkja einkenni bráðra altækra ofnæmisviðbragða og gefa honum fyrirmæli um að leita tafarlaust læknishjálpar ef viðbrögð koma fram. Enn fremur skal kenna honum að nota adrenalíninnndælingarbúnað með réttum hætti (sjálfvirkan innndælingarbúnað eða áfyllta sprautu/áfylltan lyfjapenna).

Endurgjöf í kjölfar vægra til meðalalvarlegra bráðra altækra ofnæmisviðbragða: Sá læknir sem ávísar lyfinu skal íhuga áhættu og ávinning þess að gefa lyfið á ný í kjölfar þess að einkenni fyrstu vægra eða meðalalvarlegra bráðra altækra ofnæmisviðbragða ganga til baka (sjá kafla 4.3 og 4.4). Fyrsta endurgjöf skal vera undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns sem getur brugðist við bráðum altækum ofnæmisviðbrögðum.

Ráðlagðir stungustaðir á líkamanum eru: Mitt á framanverðum lærum og á neðri hluta kviðar, þó ekki innan 5 cm frá nafla. Ef umönnunaraðili gefur innndælinguna er einnig hægt að dæla lyfinu í efsta hluta rasskinna og aftan á upphandleggi.

Ekki skal dæla Palynziq beint í fæðingarbletti, ör, marbletti eða útbrot, né heldur í svæði þar sem húðin er hörð, aum, rauð, skemmd, brennd, bólgin eða húðflúruð. Athuga skal stungustaðinn m.t.t. roða, bólgu eða eymsla.

Sjúklingum eða umönnunaraðilum skal ráðlagt að nota mismunandi stungustaði á víxl fyrir innndælingu undir húð. Ef þörf er á fleiri en einni innndælingu til að ná stökum skammti skulu að minnsta kosti 5 cm vera á milli stungustaða.

Palynziq er tær til örflítið ópallýsandi, litlaus til fölgul lausn. Ekki má nota lausnina ef hún er mislit eða skýjuð eða ef agnir eru sjáanlegar.

### 4.3 Frábendingar

Alvarleg altæk ofnæmisviðbrögð eða endurtekin væg til miðlungsalvarleg bráð altæk ofnæmisviðbrögð við pegvalíasa, einhverjum þeirra hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða við öðrum pegýleruðum lyfjum (sjá kafla 4.4).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð ná yfir hóp hugtaka sem fela í sér bráð altæk ofnæmisviðbrögð, önnur altæk ofnæmisviðbrögð eins og ofsabjúg og sermissótt sem geta verið bráð eða langvinn og staðbundin ofnæmisviðbrögð eins og viðbrögð á stungustað eða önnur húðviðbrögð. Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal bráðaofnæmi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Palynziq og geta slík viðbrögð komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Palynziq getur einnig aukið líkur á ofnæmi fyrir öðrum pegýleruðum lyfjum sem gefin eru með innndælingu (sjá „Áhrif Palynziq á önnur pegýleruð lyf til innndælingar“). Hættan á ofnæmisviðbrögðum er 2,6 sinnum meiri í innleiðslu-/títunarfasa samanborið við viðhaldsfasa.

Meðferð við ofnæmisviðbrögðum ætti að taka mið af alvarleika þeirra; í klínískum rannsóknum hefur meðferð meðal annars falist í skammtaaðlögun, hléi á meðferð eða stöðvun meðferðar, gjöf viðbótarandhistamína, hitalækkandi lyfja, barkstera, adrenalíns og/eða súrefnis (sjá kafla 4.2, lyfjagjöf og 4.8).

#### *Bráð altæk ofnæmisviðbrögð (gerð III)*

Undirliggjandi orsök bráðra altækra ofnæmisviðbragða sem fram kom í klínískum rannsóknum var ofnæmi af gerð III (af völdum mótefnaflétta) sem ekki var IgE-miðlað (sjá kafla 4.3 og 4.8). Birtingarmynd bráðra altækra ofnæmisviðbragða fól meðal annars í sér blöndu eftirfarandi bráðra teikna og einkenna: yfirlið, lágþrýstingur, súrefnisskortur, mæði, hvæsandi öndun, óþægindi fyrir brjósti/þyngsli fyrir brjósti, hraðtaktur, ofsabjúgur (bólga í andliti, vörum, augum og tungu), roði, útbrot, ofsakláði, kláði og einkenni frá meltingarfærum (uppköst, ógleði og niðurgangur). Bráð altæk ofnæmisviðbrögð voru talin alvarleg ef til staðar var blámi eða súrefnismettun (SpO<sub>2</sub>) 92% eða lægri, lágþrýstingur (slagbilsþrýstingur undir 90 mm Hg hjá fullorðnum) eða yfirlið. Hjá fjórum af þessum 16 sjúklingum (1%; 4/285) komu fram samtals 5 tilvik bráðra altækra ofnæmisviðbragða sem voru talin alvarleg. Hættan á bráðum altækum ofnæmisviðbrögðum er 6 sinnum meiri í innleiðslu-/tírunarfasa samanborið við viðhaldsfasa.

Bráð altæk ofnæmisviðbrögð krefjast meðferðar með adrenalíni og tafarlausrar læknishjálpar. Ávísa skal adrenalíninnndælingarbúnaði (sjálfvirkum inndælingarbúnaði eða áfylltri sprautu/áfylltum lyfjapenna) til sjúklinga sem fá þetta lyf. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að bera ávallt á sér adrenalíninnndælingarbúnað meðan á meðferð með Palynziq stendur. Kenna skal sjúklingum og eftirlitsaðilum að þekkja einkenni bráðra altækra ofnæmisviðbragða. Einnig skal kenna þeim rétta notkun adrenalíninnndælingarbúnaðar í neyðartilvikum og árétta nauðsyn þess að leita tafarlaust læknishjálpar. Endurskoða skal áhættu í tengslum við notkun adrenalíns þegar Palynziq er ávísað. Nánari upplýsingar er að finna í lyfjatexta adrenalíns. Sjúklingar skulu leita læknaaðstoðar tafarlaust og stöðva skal notkun Palynziq fyrir fullt og allt ef upp koma endurtekin væg til miðlungsalvarleg bráð altæk ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.3).

Þar sem sá möguleiki er fyrir hendi að fram komi bráð altæk ofnæmisviðbrögð er nauðsynlegt að gefa lyfjaforgjöf fyrir hvern skammt meðan á innleiðingu og tírun stendur (sjá kafla 4.2, Lyfjagjöf). Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um töku lyfjaforgjafar sem inniheldur H1-viðtakablokka, H2-viðtakablokka og hitalækkandi lyf. Meðan á viðhaldstímabili stendur ætti að íhuga lyfjaforgjöf fyrir komandi inndælingar með hliðsjón af því hvernig sjúklingur þolir Palynziq. Þegar sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur (þ.e. þegar lyfjagjöfin er ekki undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns) verður eftirlitsaðili að vera viðstaddur meðan á lyfjagjöf stendur og í að minnsta kosti 6 mínútur eftir hverja lyfjagjöf, þetta á við um fyrstu 6 mánuði meðferðarinnar hið minnsta (sjá kafla 4.2, Lyfjagjöf).

#### *Önnur altæk ofnæmisviðbrögð*

Sjúklingar skulu leita læknaaðstoðar tafarlaust og stöðva skal notkun Palynziq fyrir fullt og allt ef upp koma önnur alvarleg altæk ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðofnæmi, alvarlegur ofsabjúgur, alvarleg sermissótt) (sjá kafla 4.3).

#### ***Lyfið gefið aftur í kjölfar bráðra altækra ofnæmisviðbragða***

Læknir sem ávísar lyfinu skal íhuga áhættu og ávinning af því að gefa lyfið aftur í kjölfar úrlausnar á vægum til miðlungsalvarlegum bráðum ofnæmisviðbrögðum þegar þau koma fram í fyrsta sinn. Ef lyfið er gefið aftur skal gefa fyrsta skammtinn með lyfjaforgjöf undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns sem getur meðhöndlað bráð altæk ofnæmisviðbrögð. Læknirinn sem ávísar lyfinu skal halda áfram að nota lyfjaforgjöf eða íhuga að taka upp lyfjaforgjöf að nýju.

#### **Skammtatírun og tími fram að svörun**

Tími fram að svörun (þar sem blóðgildum fenýlalaníns  $\leq 600$  míkromól/l er náð) er mismunandi hjá sjúklingum. Tími fram að svörun var á bilinu 0,5 til 54 mánuðir. Meirihluti sjúklinga (67%) hafði náð svörun eftir 18 mánaða heildarmeðferð. Að auki sýndu 8% sjúklinga svörun við Palynziq eftir 18 mánaða meðferð. Ef sjúklingur nær ekki klínískt marktækri lækun á blóðgildum fenýlalaníns

eftir 18 mánaða meðferð skal endurskoða áframhald meðferðar. Læknirinn getur ákveðið í samráði við sjúkling að halda áfram meðferð með Palynziq ef önnur jákvæð áhrif koma fram hjá sjúklingi (t.d. geta til að auka neyslu próteins úr hefðbundnum matvælum eða framfarir hvað varðar tauga- og vitsmunaleg einkenni).

### Áhrif Palynziq á önnur pegýleruð lyf til inndælingar

Pegýleruð prótein geta kallað fram ónæmissvörum. Vegna þess að mótefni bindast PEG-hluta pegvalíasa getur verið möguleiki á bindingu við önnur pegýleruð lyf og þannig aukið ofnæmi fyrir öðrum pegýleruðum lyfjum til inndælingar. Í einskammta rannsókn á Palynziq hjá fullorðnum sjúklingum með PKU komu fram ofnæmisviðbrögð hjá tveimur sjúklingum sem fengu samhliða inndælingu með medroxýprógesterónasetat-dreifingu sem innihélt PEG. Annar þessara tveggja sjúklinga fékk ofnæmisviðbrögð á degi 15 eftir stakan skammt af Palynziq sem gefinn var innan 15 mínútna eftir gjöf medroxýprógesterónasetats, og fékk síðan bráð altæk ofnæmisviðbrögð á degi 89 innan 30 mínútna eftir inndælingu næsta skammts af medroxýprógesterónasetat-dreifingu. Hinn sjúklingurinn fékk ofnæmisviðbrögð á degi 40 eftir stakan skammt af Palynziq sem gefinn var innan 10 mínútna eftir inndælingu medroxýprógesterónasetat-dreifingu. Í klínískum rannsóknum á Palynziq myndaði meirihluti sjúklinga IgM- og IgG-mótefni gegn PEG eftir meðferð með Palynziq (sjá kafla 4.8). Áhrif mótefna gegn PEG á klínísk áhrif annarra lyfja sem innihalda PEG eru ekki þekkt.

### Of lág blóðgildi fenýlalaníns

Í klínískum rannsóknum komu tilvik of lágs blóðgildis fenýlalaníns fram hjá 46% sjúklinga (blóðgildi fenýlalaníns undir 30 míkromól/l í tveimur mælingum í röð). Hættan á of lágu blóðgildi fenýlalaníns er 2,1 sinnum meiri í viðhaldsfasa samanborið við innleiðslu-/títrunarfasa (sjá kafla 4.8).

Mælt er með að fylgjast með blóðgildum fenýlalaníns einu sinni í mánuði. Ef blóðgildi fenýlalaníns eru of lág skal auka próteinmagn í fæðu upp að viðeigandi mörkum og minnka skammt Palynziq eftir það ef þörf krefur. (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum þar sem of lág blóðgildi fenýlalaníns eru til staðar þrátt fyrir viðeigandi próteininntöku er talið að skammtaminnkun skili mestum árangri til að meðhöndla of lág blóðgildi fenýlalaníns. Fylgjast skal með sjúklingum með of lág blóðgildi fenýlalaníns á 2 vikna fresti þar til blóðgildi fenýlalaníns eru innan marka sem eru klínískt ásættanleg. Ekki er ljóst hverjar langtíma klínískar afleiðingar langvinnra of lágra blóðgilda fenýlalaníns eru.

Með hliðsjón af niðurstöðum úr dýrarannsóknum geta of lág blóðgildi fenýlalaníns hjá þunguðum konum með PKU sem fá meðferð með Palynziq hugsanlega haft óæskileg áhrif á fóstur (sjá kafla 4.6 og 5.3). Fylgjast skal oftast með blóðgildum fenýlalaníns fyrir meðgöngu og á meðgöngu.

### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Palynziq á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun hjá móður hvað varðar blóðgildi fenýlalaníns sem eru undir eðlilegum mörkum (sjá kafla 5.3).

Ómeðhöndluð gildi fenýlalaníns í blóði (há blóðgildi fenýlalaníns) fyrir og á meðgöngu eru tengd aukinni hættu á fósturláti, meiriháttar fæðingargöllum (þ.m.t. höfuðsmæð (microcephaly) og alvarlegum hjartagöllum), vaxtarskerðingu fósturs og greindarskerðingu barns. Ef um er að ræða of lág blóðgildi fenýlalaníns á meðgöngu er hættu á vaxtarskerðingu fósturs. Ekki hefur verið sýnt fram á viðbótaráhættu fyrir börn í móðurkviði vegna of lágra blóðgilda fenýlalaníns.

Stjórna skal nákvæmlega blóðgildum fenýlalaníns hjá móður fyrir og á meðgöngu og halda þeim á bilinu 120 til 360 míkromól/l. Ekki má nota Palynziq á meðgöngu nema sjúkdómsástand konunnar krefjist þess að meðferð með pegvalíasa sé beitt og aðrar aðferðir til að stjórna blóðgildum fenýlalaníns hafi ekki borið árangur.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort pegvalíasi skilst út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um eiturefnafræði hjá dýrum sýna að pegvalíasi skilst út í móðurmjólki. Í afkvæmum þessara dýra var ekki sýnt fram á altæka útsetningu fyrir pegvalíasa. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungabörn. Þar sem gögn um áhrif á menn liggja ekki fyrir skulu konur með barn á brjósti aðeins fá Palynziq ef hugsanlegur ávinningur fyrir móður er talinn vega þyngra en hugsanleg hættu fyrir ungbarnið.

### Frjósemi

Engar upplýsingar hjá mönnum liggja fyrir. Hjá eðlilegum kvenkyns rottum sást skert hreiðrun eftir gjöf Palynziq (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Palynziq hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ofnæmisviðbrögð sem hafa í för með sér einkenni eins og sundl eða yfirlið geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

Í klínískum rannsóknum fékk meirihluti sjúklinga viðbrögð á stungustað (93%), liðverki (86%) og ofnæmisviðbrögð (75%). Þau ofnæmisviðbrögð sem marktækust voru klínískt voru m.a. bráð altæk ofnæmisviðbrögð (6%), ofsabjúgur (7%) og sermissótt (2%) (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Í klínískum rannsóknum var tíðni aukaverkana hæst í innleiðslu- og tírunarfasa (sá tími áður en blóðgildi fenýlalaníns fóru undir 600 míkromól/l á stöðugum skammti) sem var í samræmi við tímabilið þegar títrar IgM-mótefna og mótefna gegn PEG voru hæstir. Tíðni fór minnkandi með tímanum samhliða því sem ónæmissvörun aðlagðist (sjá lýsingu á völdum aukaverkunum).

### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 sýnir aukaverkanir úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum í meðferð með Palynziq.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.



Tafla 2: Aukaverkanir hjá sjúklingum í meðferð með Palynziq

Líffæraflokkur	Aukaverkun/-verkanir	Innleiðsla/títrun <sup>1</sup>	Viðhald
Blóð og eitlar	Eitlastækkarir	Algengar (9,8%)	Mjög algengar (16%)
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð <sup>2</sup>	Mjög algengar (65%)	Mjög algengar (60%)
	Bráð altæk ofnæmisviðbrögð <sup>3</sup>	Algengar (4,6%)	Algengar (1,7%)
	Ofsabjúgur <sup>3</sup>	Algengar (5,6%)	Algengar (2,8%)
	Sermissótt <sup>3</sup>	Algengar (2,1%)	Sjaldgæfar (0,6%)
	Bráðaofnæmi <sup>4</sup>	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar (42%)	Mjög algengar (47%)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti <sup>2</sup>	Mjög algengar (19%)	Mjög algengar (24%)
	Mæði <sup>2</sup>	Algengar (4,2%)	Algengar (7,3%)
Meltingarfæri	Kviðverkur <sup>2,5</sup>	Mjög algengar (19%)	Mjög algengar (30%)
	Ógleði	Mjög algengar (25%)	Mjög algengar (28%)
	Uppköst	Mjög algengar (19%)	Mjög algengar (27%)
Húð og undirhúð	Hármissir	Algengar (6,7%)	Mjög algengar (21%)
	Ofsakláði	Mjög algengar (25%)	Mjög algengar (24%)
	Útbrot	Mjög algengar (33%)	Mjög algengar (24%)
	Kláði	Mjög algengar (25%)	Mjög algengar (23%)
	Hörundsroði	Mjög algengar (11%)	Algengar (6,7%)
	Húðflögnun	Sjaldgæfar (0,4%)	Algengar (1,7%)
	Dröfnuörðuútbrot	Algengar (3,5%)	Algengar (1,79%)
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir <sup>3</sup>	Mjög algengar (79%)	Mjög algengar (67%)
	Vöðvaverkir	Mjög algengar (11%)	Mjög algengar (12%)
	Liðbólga	Algengar (6,0%)	Algengar (3,9%)
	Stirðleiki í stoðkerfi	Algengar (4,2%)	Algengar (5,6%)
	Stirðleiki í liðum	Algengar (6,3%)	Algengar (2,2%)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað <sup>3</sup>	Mjög algengar (93%)	Mjög algengar (66%)
Rannsóknaniðurstöður	Of lág blóðgildi fenýlalaníns	Mjög algengar (15%)	Mjög algengar (65%)

Líffæraflokkur	Aukaverkun/-verkanir	Innleiðsla/títrun <sup>1</sup>	Viðhald
	Lækkun á magnþætti C3 <sup>6</sup>	Mjög algengar (66%)	Mjög algengar (73%)
	Lækkun á magnþætti C4 <sup>6</sup>	Mjög algengar (64%)	Mjög algengar (39%)
	Hækkun á gildum C-hvarfgjarns prótíns með miklu næmi (high sensitivity CRP) <sup>7</sup>	Mjög algengar (17%)	Mjög algengar (13%)

<sup>1</sup> Innleiðslu- og títrunarfasi endurspeglar þann tíma sem tekur að ná blóðgildum fenýlalaníns undir 600 míkromól/l á stöðugum skammti. Þegar blóðþéttni fenýlalaníns hafði náð gildum undir 600 míkromól/l á stöðugum skammti var litið svo á að viðhaldsfasa væri náð.

<sup>2</sup> Ofnæmisviðbrögð ná yfir hóp hugtaka, þ.m.t. bráð altæk ofnæmisviðbrögð, og geta lýst sér með ýmsu móti, meðal annars sem ofsabjúgur, sundl, mæði, útbrot, sermissótt og ofsakláði.

<sup>3</sup> Sjá kaflann „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur“.

<sup>4</sup> Ekki er hægt að ákvarða tíðni bráðofnæmis eftir markaðssetningu.

<sup>5</sup> Kviðverkir endurspeglar eftirfarandi hugtök: verkur í kviðarholi, verkur í efri hluta kviðarhols og óþægindi í kviðarholi.

<sup>6</sup> Lækkun á magnþætti C3/C4 er skilgreind sem breyting á eðlilegum eða háum gildum magnþáttar í upphafi yfir í lág gildi magnþáttar eftir að meðferð var hafin.

<sup>7</sup> Endurspeglar gildi C-hvarfgjarns prótíns með miklu næmi (hsCRP) sem eru yfir eðlilegum efri viðmiðunarmörkum (hærrí en 0,287 mg/dl) yfir 6 mánaða tímabil.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Liðverkir og önnur einkenni tengd liðum*

Í klínískum rannsóknum fengu 86% sjúklinga einkenni sem komu heim og saman við liðverki (þ.m.t. bakverkur, verkur í stoðkerfi, verkur í útlími og verkur í hálsi). Liðverkir komu fram jafnvel strax eftir fyrsta skammt og geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Hættan á liðverkjum er 3,1 sinnum meiri í innleiðslu-/títrunarfasa samanborið við viðhaldsfasa.

5% sjúklinga fengu alvarlega liðverki (miklir verkir sem takmörkuðu sjálfsbjargargetu við athafnir daglegs lífs). Brugðist var við tilvikum um liðverki með samhliða lyfjagjöf (t.d. bólgueyðandi gigtarlyfjum (sem ekki eru sterar), sykursturum og/eða hitalækkandi lyfjum), skammtaminnkun, með því að gera hlé á meðferð eða með því að hætta meðferð, og 97% tilvika um liðverki voru gengin yfir við lok rannsóknarinnar.

Þrálátir liðverkir (sem vörðu í að minnsta kosti 6 mánuði) áttu sér stað hjá 7% sjúklinga. Skammti var ekki breytt í 96% tilvika og öll tilvik þráláttra liðverkja gengu til baka án eftirmála.

#### *Viðbrögð á stungustað*

Greint var frá viðbrögðum á stungustað hjá 93% sjúklinga. Algengustu viðbrögð á stungustað (komu fyrir hjá að minnsta kosti 10% sjúklinga) voru viðbrögð, hörundsroði, marblettir, kláði, verkur, bólga, útbrot, herslismyndun og ofsakláði. Hættan á viðbrögðum á stungustað er 5,2 sinnum meiri í innleiðslu-/títrunarfasa samanborið við viðhaldsfasa.

Viðbrögð á stungustað komu fram jafnvel strax eftir fyrsta skammt og geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur. Tímalengd viðbragða á stungustað var að meðaltali 10 dagar og 99% viðbragða á stungustað voru gengin yfir við lok rannsóknarinnar.

Greint var frá þrenns konar viðbrögðum á stungustað sem samræmast hnúðaskemmdum á húð (granulomatous skin lesions) (hver viðbrögð fyrir sig greindust hjá einum sjúklingi): hnúðahúðbólga (granulomatous dermatitis) (kom fram 15 mánuðum eftir Palynziq meðferð og stóð yfir í 16 daga), gulhnúður (xanthogranuloma) (kom fram 12 mánuðum eftir Palynziq meðferð og stóð yfir í 21 mánuð) og fitulífðrep (necrobiosis lipoidica diabetorum) (kom fram 9 mánuðum eftir Palynziq meðferð og stóð yfir í 9 mánuði). Fitulífðrep var meðhöndlað með sterasprautum, *Pseudomonas*-sýking gerði tilvik við flóknara. Öll tilvik þessara viðbragða á stungustað gengu til baka. Einn sjúklingur greindi frá sýkingu í mjúkvæf í tengslum við fituvefsbólgu í garnahengi (mesenteric panniculitis), sem leiddi til þess að meðferð var stöðvuð.

*Viðbrögð í húð (ekki takmörkuð við stungustað) sem stóðu yfir í  $\geq 14$  daga*

Í klínískum rannsóknum fengu 47% sjúklinga sem fengu meðferð með Palynziq viðbrögð í húð (ekki takmörkuð við stungustað) sem stóðu yfir í að minnsta kosti 14 daga. Hættan á viðbrögðum í húð sem standa yfir í að minnsta kosti 14 daga er 1,5 sinnum meiri í innleiðslu-/títrunarfasa samanborið við viðhaldsfasa.

Algengustu viðbrögð í húð (að minnsta kosti 5% sjúklinga) voru kláði, útbrot, hörundsroði og ofsakláði. Önnur viðbrögð sem greint var frá voru meðal annars húðflögnun, almenn útbrot, roðaútbrot, dröfnuörðuútbrot og kláðaútbrot. Tímalengd þessara viðbragða (staðalfrávik) var að meðaltali 63 (76) dagar og 86% þessara viðbragða voru gengin yfir við lok rannsóknarinnar.

### Ónæmingargeta

Allir sjúklingar sem fengu meðferð með Palynziq þróuðu viðvarandi viðbrögð með myndun heildarmótefna gegn pegvalíasa (sustained total anti-pegvalíase antibody, TAb), næstum allir sjúklingar voru orðnir jákvæðir í viku 4. Meðalgildi heildarmótefnatíttra gegn pegvalíasa voru viðvarandi meðan á langtímameðferð stóð (lengur en í 3 ár eftir upphaf meðferðar). IgM-mótefni gegn fenýlalanínammóníak-lýasa (PAL) greindust hjá næstum öllum sjúklingum 2 mánuðum eftir upphaf meðferðar, tíðni og meðalgildi títra lækkuðu smám saman með tímanum. IgG-mótefni gegn PAL greindust hjá næstum öllum sjúklingum eftir 4 mánuði og meðalgildi títra voru tiltölulega stöðug meðan á langtímameðferð stóð. IgM- og IgG-mótefnasvörun gegn PEG af völdum pegvalíasa greindist hjá næstum öllum sjúklingum, meðalgildi títra náðu hámarki 1 til 3 mánuðum eftir upphaf meðferðar og lækkuðu aftur í upphafsgildi hjá flestum sjúklingum 6 til 9 mánuðum eftir upphaf meðferðar. Hlutleysandi mótefni (NAb) sem geta hindrað PAL-ensímvírkni greindust hjá meirihluta sjúklinga einu ári eftir meðferð og meðalgildi títra var tiltölulega stöðugt við langvarandi meðferð.

Allir sjúklingarnir 16 sem fengu bráð altæk ofnæmisviðbrögð mældust neikvæðir fyrir pegvalíasa-sértæku IgE-mótefni á eða nálægt þeim tímapunkti sem bráðu altæku ofnæmisviðbrögðin komu fram. Þessi viðbrögð voru í samræmi við ferli ofnæmisviðbragða sem miðlað er af mótefnafléttu af gerð III og voru algengust snemma í meðferðinni (í innleiðslu- og títrunarfasa) þegar fyrsta ónæmissvörun var fyrst og fremst af völdum IgM- og IgG-mótefna gegn PEG og IgM-mótefna gegn PAL, og gildi C3/C4 voru lægst. Það dró úr ofnæmisviðbrögðum með tímanum meðan á viðhaldsskammti stóð þar sem þessi mótefni mynduðust sjaldnar og C3/C4 náði upphafsgildum á ný. Það að mótefnatíttrar væru til staðar hafði ekki forspárgildi um ofnæmisviðbrögð.

Í klínískum rannsóknum kom fram bein fylgni milli útsetningar fyrir pegvalíasa í plasma og lækkunar á gildum fenýlalaníns í blóði. Útsetning fyrir pegvalíasa í plasma var fyrst og fremst af völdum ónæmisviðbragða við pegvalíasa. Hjá sjúklingum með lægri mótefnatíttra fyrir öll greiniefni mótefna, þ.m.t. NAb, var þéttni pegvalíasa meiri vegna minni ónæmismiðlaðrar úthreinsunar pegvalíasa. Því voru þessir sjúklingar líklegri til að vera með of lág blóðgildi fenýlalaníns. Sjúklingar með hærri mótefnatíttra þurftu hærri skammta til að yfirvinna úthreinsunina og ná fram lægri blóðgildum fenýlalaníns. Þrátt fyrir það var ekki hægt að nota neina tiltekna mótefnatíttra til að spá fyrir um þá skammta pegvalíasa sem nauðsynlegir voru til að ná fram marktækri lækkun á blóðgildum fenýlalaníns eða sjá fyrir of lág blóðgildi fenýlalaníns, vegna þess hve mótefnatíttrar eru misjafnir milli sjúklinga. Snemma í meðferðinni (innan 6 mánaða frá upphafi Palynziq-gjafar), meðan ónæmismiðluð úthreinsun var mikil og skammtar voru lágir, kom fram minni lækkun á blóðgildum fenýlalaníns hjá sjúklingum með hærri mótefnatíttra. Í kjölfar þess að jafnvægi komst á ónæmissvörun (meira en 6 mánuðum eftir upphaf Palynziq-gjafar) og skammtar til að ná fram stjórn á blóðgildum fenýlalaníns í langtímameðferð höfðu verið stilltir, héldu meðalblóðgildi fenýlalaníns áfram að lækka hjá þeim sjúklingum sem héldu áfram meðferð (sjá kafla 5.1). Mótefnatíttrar voru stöðugir í langtímameðferð og skammtahækkningar tengdust ekki hærri mótefnatíttrum. Þannig komst stöðugleiki á meðalskammtastærðir í langtímameðferð og áhrif meðferðarinnar voru viðvarandi.

## Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 16 ára.

Tólf sjúklingar (11 sjúklingar úr rannsókn 301) á aldrinum 16 að 18 ára fengu meðferð með Palynziq. Tegundir og tíðni aukaverkana var sambærileg við það sem sást hjá fullorðnum sjúklingum.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Í klínískum rannsóknum voru skammtar af pegvalíasa rannsakaðir í skömmum allt að 150 mg/sólarhring en engin sérstök einkenni komu fram eftir þessa stóru skammta. Ekki sást munur hvað varðar öryggi lyfsins. Sjá upplýsingar í köflum 4.4 og 4.8 um meðhöndlun aukaverkana.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ensím, ATC-flokkur: A16AB19

Pegvalíasi er rAvPAL samtengt við línulegt 20 kDa NHS-PEG af þeirri stærðargráðu skiptihvarfa sem nemur 28 til 44 mólum af fjölliðu/móli af próteini. Meðal mólmassinn er u.þ.b. 1.000 kDa, þar af er próteinhlutinn u.þ.b. 248 kDa.

### Verkunarháttur

Pegvalíasi er pegýlerað raðbrigða fenýlalanínammóníak-lýasa ensím sem breytir fenýlalaníni í ammóníak og *trans*-sinnamínsýru sem er fyrst og fremst skilið út með umbrotum í lifur.

## Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á verkun Palynziq við meðferð á PKU í rannsókn 301, sem var opin rannsókn hjá sjúklingum með fenýlketónmigu þar sem meðferð með Palynziq var innleidd, og í rannsókn 302, sem var eftirfylgnirannsókn gerð til að meta verkun.

### *Rannsókn 301: Upphaf meðferðar (innleiðsla og títrun)*

Rannsókn 301 var opin slembuð (1:1) fjölsetra rannsókn hjá sjúklingum með PKU gerð til að meta öryggi og þol Palynziq sem sjúklingar sprautuðu sig með sjálfir samkvæmt skammtaáætlun sem samanstóð af innleiðslu-/títrunar-/viðhaldsskömmum. 261 sjúklingur tók þátt og voru þeir á aldrinum 16 til 55 ára (meðalaldur: 29 ár) og voru meðalblóðgildi fenýlalaníns í upphafi 1.233 míkrómól/l. Við upphaf meðferðar var stjórnum á blóðgildum fenýlalaníns ófullnægjandi hjá 253 sjúklingum (97%) (blóðgildi fenýlalaníns yfir 600 míkrómól/l) og hjá 8 sjúklingum voru blóðgildi fenýlalaníns 600 míkrómól/l eða lægri. Sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með sapropteríni þurftu að hætta meðferð a.m.k. 14 dögum fyrir fyrsta skammtinn af Palynziq. Í upphafi voru 149 sjúklingar (57%) að fá hluta af heildarpróteininntöku sinni úr sérmatvælum (medical food) og 41 af 261 sjúklingi (16%) var á mataræði með takmörkuðu fenýlalanín-innihaldi (skilgreint þannig að yfir 75% af heildarpróteininntöku kom úr sérmatvælum). Sjúklingar hófu meðferð með Palynziq samkvæmt innleiðsluáætlun (2,5 mg einu sinni í viku í 4 vikur) og skammturinn var títraður upp í skrefum (skammtur hækkaður og tíðni aukin) þar til markskammtinum var náð, en honum var slembiraðað til að vera annaðhvort 20 mg einu sinni á sólarhring eða 40 mg einu sinni á sólarhring. Tímalengd títrunartímabilsins var breytileg hjá sjúklingum og byggðist á þoli sjúklings (allt að 30 vikur). Í þessari rannsókn var viðhaldstímabil skilgreint sem að minnsta kosti 3 vikur þar sem slembiraðaði skammturinn 20 mg eða 40 mg einu sinni á sólarhring var gefinn.

Af þeim 261 sjúklingi sem þátt tóku í rannsókninni náðu 195 sjúklingar (75%) sínum slembiraðaða viðhaldsskammti (103 sjúklingar í hópnum sem fékk 20 mg einu sinni á sólarhring og 92 sjúklingar í hópnum sem fékk 40 mg einu sinni á sólarhring). Sjúklingar sem var slembiraðað í hópinn sem fékk 20 mg einu sinni á sólarhring náðu viðhaldsskammti á tíma sem var að miðgildi 10 vikur (bil: 9 til 29 vikur) og sjúklingar í hópnum sem fékk 40 mg einu sinni á sólarhring náðu viðhaldsskammti á tíma sem var að miðgildi 11 vikur (bil: 10 til 33 vikur). Af þeim 261 sjúklingi sem tók þátt í rannsókn 301 náðu 152 sjúklingar tímabilinu þar sem hæfi fyrir þátttöku í rannsókn 302 var metið, og 51 sjúklingur úr rannsókn 301 fór beint yfir í langtímaframhaldshlutann í rannsókn 302.

### *Rannsókn 302: Mat á verkun*

Rannsókn 302 var eftirfylgnirannsókn (í kjölfar rannsóknar 301) og fól í sér: opið tímabil þar sem hæfi fyrir þátttöku var metið; tvíblint slembað rannsóknartímabil með samanburði við lyfleysu þar sem lyfjagjöf var stöðvuð um tíma (randomised discontinuation trial period, RDT) og langtíma opinn framhaldshluta.

### Tímabil þar sem hæfi fyrir þátttöku var metið

Samtals héldu 164 sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með Palynziq (152 sjúklingar úr rannsókn 301 og 12 sjúklingar úr öðrum rannsóknum á Palynziq) áfram meðferð í allt að 13 vikur.

Af þeim 164 sjúklingum sem komu til greina á tímabilinu þar sem hæfi fyrir þátttöku í rannsókn 302 var metið uppfylltu 86 sjúklingar hæfisskilyrðin (náðu að minnsta kosti 20% lækun á meðalblóðgildum fenýlalaníns frá grunnildum fyrir meðferð innan 13 vikna með þeim skammti sem þeim hafði verið slembiraðað til að fá) og héldu áfram yfir á RDT-tímabilið, 12 sjúklingar hættu meðferð og 57 sjúklingar fóru ekki yfir á RDT-tímabilið en héldu áfram að fá meðferð með Palynziq í langtímaframhaldshluta rannsóknar 302, þar sem þeim var leyft að auka skammtinn.

### *Slembað rannsóknartímabil þar sem lyfjagjöf var hætt (RDT-tímabil)*

Á tvíblinda samanburðartímabilinu með lyfleysu (RDT-tímabilinu) var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að halda annaðhvort áfram að fá skammtinn sem þeim hafði verið slembiraðað til að fá (20 mg/sólarhring eða 40 mg/sólarhring) eða fá samsvarandi lyfleysu í 8 vikur.

Aðalendapunkturinn var breyting frá blóðgildum fenýlalaníns við upphaf RDT-tímabilsins til blóðgilda fenýlalaníns í viku 8 á RDT-tímabilinu. Sjúklingar sem fengu meðferð með Palynziq viðhéldu lækkun á blóðgildum fenýlalaníns samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu en hjá þeim höfðu blóðgildi fenýlalaníns aftur náð þeim grunnildum sem voru fyrir meðferð eftir 8 vikur ( $p < 0,0001$ , sjá töflu 3).

**Tafla 3: Meðaltalsbreyting minnstu fervika á blóðgildum fenýlalaníns (míkrómól/l) í viku 8 á RDT-tímabilinu hjá sjúklingum með PKU (rannsókn 302)**

Slembaður rannsóknarhópur	Péttni fenýlalaníns í blóði (míkrómól/l) Meðaltal (staðalfrávik)			Meðaltalsbreyting minnstu fervika frá upphafsgildum á RDT-tímabili rannsóknar 302 til viku 8 (95% öryggisbil)	Mismunur á meðaltalsbreytingu minnstu fervika með hliðsjón af meðferð (95% öryggisbil) P-gildi <sup>2</sup>
	Upphafsgildi fyrir meðferð <sup>1</sup>	Rannsókn 302 Upphafsgildi á RDT-tímabili	Rannsókn 302 Vika 8 á RDT-tímabili		
Palynziq 20 mg einu sinni á sólarhring <sup>3</sup>	1.450,2 (310,5) n = 29	596,8 (582,8) n = 29	553,0 (582,4) n = 26	-23,3 (-156,2; 109,7)	-973,0 (-1.204,2; -741,9) p < 0,0001
Lyfleysa 20 mg einu sinni á sólarhring <sup>4</sup>	1.459,1 (354,7) n = 14	563,9 (504,6) n = 14	1.509,0 (372,6) n = 13	949,8 (760,4; 1.139,1)	
Palynziq 40 mg einu sinni á sólarhring <sup>3</sup>	1.185,8 (344,0) n = 29	410,9 (440,0) n = 29	566,3 (567,5) n = 23	76,3 (-60,2; 212,8)	-588,5 (-830,1; -346,9) p < 0,0001
Lyfleysa 40 mg einu sinni á sólarhring <sup>4</sup>	1.108,9 (266,8) n = 14	508,2 (363,7) n = 14	1.164,4 (343,3) n = 10	664,8 (465,5; 864,1)	

<sup>1</sup> Blóðgildi fenýlalaníns áður en meðferð með Palynziq er hafin.

<sup>2</sup> Byggt á MMRM-aðferðinni (mixed model repeated measures) þar sem samverkun hvað varðar meðferðarhóp, heimsókn og meðferðarhóp eftir heimsókn eru notuð til að leiðrétta blóðgildi fenýlalaníns við upphafsgildi (tímaferill breytinga á blóðgildum fenýlalaníns er metinn fyrir hvern meðferðarhóp fyrir sig).

<sup>3</sup> Níu sjúklingar úr hópunum sem fengu meðferð með Palynziq (20 mg/sólarhring eða 40 mg/sólarhring) voru útilokaðir frá greiningu í viku 8: 4 sjúklingar luku ekki RDT-tímabilinu vegna aukaverkana (1 sjúklingur hætti meðferð og 3 sjúklingar fluttust yfir í langtímaframhaldshlutann), og þeir 5 sjúklingar þar sem ekki var hægt að ljúka mati á blóðgildum fenýlalaníns innan tímaramma fyrir viku 8 (dagur 43 til 56).

<sup>4</sup> Fimm sjúklingar í lyfleysuhópunum (20 mg/sólarhring eða 40 mg/sólarhring) voru útilokaðir frá greiningu í viku 8:

1 sjúklingur lauk ekki RDT-tímabilinu vegna aukaverkana og fluttist yfir í langtímaframhaldshlutann, og þeir 4 sjúklingar þar sem ekki var hægt að ljúka mati á blóðgildum fenýlalaníns innan tímaramma fyrir viku 8 (dagur 43 til 56).

Geðslag og einkenni um athyglisbrest voru einnig metin á þessu tímabili. Enginn munur kom fram á geðslagi og athyglisbresti hjá sjúklingum sem annars vegar var slembiraðað til að fá lyfleysu og hins vegar hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá Palynziq á þessu 8 vikna tímabili.

#### Langtímaframhaldshluti

Í langtíma opnum framhaldshluta rannsóknarinnar héldu sjúklingar áfram meðferð með Palynziq og skammturinn var aðlagður (5, 10, 20, 40 og 60 mg/sólarhring) af læknum til að ná fram frekari lækkun á blóðgildum fenýlalaníns og viðhalda þeim blóðgildum fenýlalaníns sem áður hafði verið náð.

### Reynsla af meðferð, heildaryfirlit frá rannsókn 301 og rannsókn 302

Við lok rannsóknanna höfðu 188 sjúklingar af 261 fengið meðferð í að minnsta kosti 1 ár, 4 sjúklingar höfðu lokið meðferð og 69 sjúklingar höfðu hætt meðferð á fyrsta ári. Af þessum 188 sjúklingum fengu 165 sjúklingar meðferð í að minnsta kosti 2 ár, 22 sjúklingar hættu meðferð á öðru ári og 9 sjúklingar hættu eftir 2 ára meðferð. Af þeim 100 sjúklingum sem hættu meðferð hættu 40 sjúklingar meðferð vegna aukaverkana, 29 sjúklingar hættu meðferð að eigin ósk, 10 sjúklingar hættu meðferð samkvæmt ákvörðun læknis og 21 sjúklingur hætti meðferð af öðrum ástæðum (t.d. datt út úr eftirfylgni, vegna meðgöngu eða vegna þess að vikið var frá rannsóknaráætlun).

Niðurstöður verkunar með tímanum eru teknar saman í töflu 4 og á mynd 1.

#### *Blóðgildi fenýlalaníns yfir tíma*

Meðalblóðgildi fenýlalaníns höfðu lækkað úr 1.233 míkrómól/l við upphafsgildi í 565 míkrómól/l í mánuði 12 (n=164) og í 333 míkrómól/l í mánuði 24 (n=89), og þessari lækkun á meðalblóðgildum fenýlalaníns var viðhaldið fram yfir mánuð 36 (371 míkrómól/l; n=84) (sjá töflu 4 og mynd 1). Miðgildi breytinga frá upphafsgildi var -634 míkrómól/l í mánuði 12, -968 míkrómól/l í mánuði 24 og -895 míkrómól/l í mánuði 36.

#### *Athyglisbrestur/athyglisröskun með ofvirkni og ringlun samkvæmt skalanum PKU-POMS (PKU-Profile Of Mood States) yfir tíma*

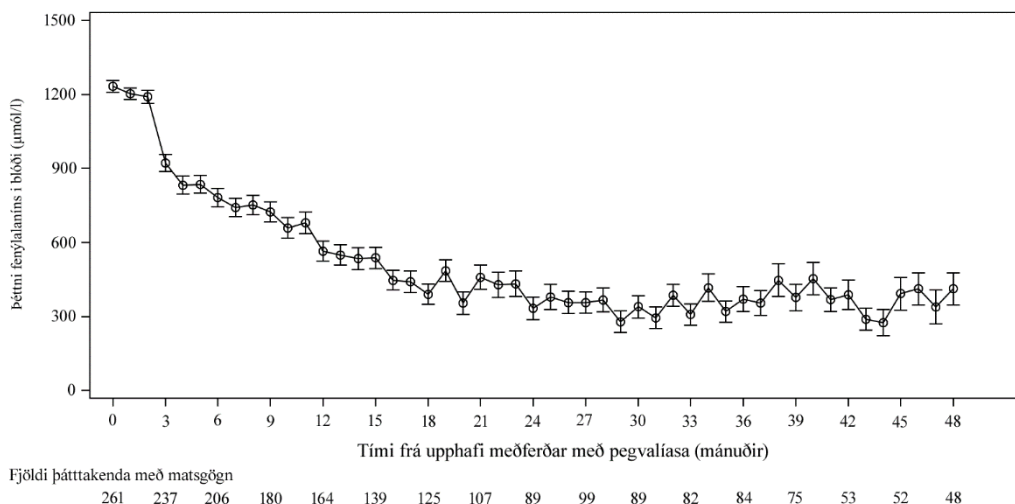
Einkenni um athyglisbrest voru metin með undirskarðna fyrir athyglisbrest samkvæmt kvarðanum ADHD-RS IV (Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale) sem metinn var af rannsakanda. Kvarðinn ADHD-RS IV gefur stig á bilinu 0 til 27, hærri stig gefa til kynna meiri röskun, og skor undir 9 gefur til kynna að sjúklingur sé án einkenna (þ.e.a.s. skorið er innan eðlilegra marka). Niðurstöður samkvæmt undirskarðna fyrir athyglisbrest/athyglisröskun með ofvirkni yfir tíma eru sýndar í töflu 4. Meðalminnkun einkenna um athyglisbrest/athyglisröskun með ofvirkni (sem gefa til kynna bætingu) frá grunnildum samkvæmt ADHD-RS var yfir lágmarks klínískt marktækum mun (MCID, minimally clinically important difference) hjá fullorðnum með ADHD (skilgreint sem lækkun um að minnsta kosti 5,2 stig) í mánuði 18 (n=168; lækkun um 5,3 stig), í mánuði 24 (n=159; lækkun um 5,9 stig) og í mánuði 36 (n=142; lækkun um 6,6 stig). Hjá sjúklingum þar sem athyglisbrestur/athyglisröskun með ofvirkni var í upphafi > 9 stig (sem gefur til kynna einkenni um athyglisbrest) var meðallækkun stiga fyrir athyglisbrest/athyglisröskun með ofvirkni frá upphafsgildum yfir lágmarks klínískt marktækum mun sem áætlaður er fyrir fullorðna með ADHD (sem gefa til kynna bætingu) í mánuði 12 (n=80; lækkun um 7,8 stig), í mánuði 18 (n=78; lækkun um 8,9 stig), í mánuði 24 (n=76; lækkun um 9,6 stig) og í mánuði 36 (n=66; lækkun um 10,7 stig).

Einkenni um geðslag (á sviðunum ringlun, þreyta, þunglyndi, streitutengdur kvíði, lífskraftur (vigour) og reiði) voru metin með POMS-mælikvarða (Profile of Mood States) sem hefur verið breytt svo hann er sértækur fyrir PKU (PKU-POMS). PKU-POMS undirskarðinn „ringlun“ (á bilinu 0 til 12 stig, þar sem hærri stigafjöldi gefur til kynna meiri röskun) var talinn vera næmastur fyrir breytingum á blóðgildum fenýlalaníns. Niðurstöður PKU-POMS undirskarðans „ringlun“ yfir tíma eru sýndar í töflu 4. Meðalbreyting frá upphafsgildum PKU-POMS undirskarðans „ringlun“ (sem gefa til kynna bætingu) var yfir lágmarks klínískt marktækum mun (MCID, minimally clinically important difference) (skilgreint sem lækkun um að minnsta kosti 1 stig) í mánuði 12 (n=130; lækkun um 1,6 stig), í mánuði 18 (n=123; lækkun um 2 stig), í mánuði 24 (n=116; lækkun um 2,2 stig) og í mánuði 36 (n=103; lækkun um 2,2 stig).

#### *Breytingar á próteininntöku úr hefðbundnum matvælum með tímanum*

Miðgildi próteininntöku úr hefðbundnum matvælum hafði aukist í mánuði 12 (aukning um 4 g frá upphafsgildum), í mánuði 24 (aukning um 14 g frá upphafsgildum) og í mánuði 36 (aukning um 20 g frá upphafsgildum).

**Mynd 1: Meðalblóðgildi (staðalvilla) fenýlalaníns yfir tíma**



**Tafla 4: Niðurstöður verkunar í mánuði 12, mánuði 18, mánuði 24 og mánuði 36 hjá sjúklingum sem fengu Palynziq**

	Upphafsgildi	Mánuður 12	Mánuður 18	Mánuður 24	Mánuður 36
<b>Blóðgildi fenýlalaníns<sup>1</sup></b>					
N	261	164 <sup>2</sup>	125 <sup>2</sup>	89 <sup>2</sup>	84 <sup>2</sup>
Meðalblóðgildi (staðalfrávik) fenýlalaníns (míkrómól/l)	1.233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Breyting frá upphafsgildum (míkrómól/l)					
Meðaltal (staðalfrávik)	–	–662 (588)	–883 (565)	–882 (563)	–911 (563)
Miðgildi		–634	–920	–968	–895
<b>Undirskarðinn Athyglisbrestur/athyglisröskun með ofvirkni<sup>3</sup> (metið af rannsakanda)</b>					
N	253	178	175	166	147
Meðaltal (staðalfrávik) stigafjölda fyrir athyglisbrest	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Breyting frá upphafsgildi stiga fyrir athyglisbrest (n) <sup>4</sup>	–	n=172 –4,7 (5,6)	n=168 –5,3 (5,9)	n=159 –5,9 (6,1)	n=142 –6,6 (6,1)
Meðaltal (staðalfrávik)		–4	–5	–5	–5
Miðgildi					
<b>Undirskarðinn Athyglisbrestur/athyglisröskun með ofvirkni<sup>3</sup> (metið af rannsakanda) með stigafjölda í upphafi &gt; 9</b>					
N	116	80	78	76	66
Meðaltal (staðalfrávik) stigafjölda fyrir athyglisbrest	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)



	Upphafsgildi	Mánuður 12	Mánuður 18	Mánuður 24	Mánuður 36
Breyting frá upphafsgildi stiga fyrir athyglisbrest (n) <sup>4</sup>	–	n=80 –7,8 (5,5)	n=78 –8,9 (5,8)	n=76 –9,6 (5,9)	n=66 –10,7 (6,0)
Meðaltal (staðalfrávik)		–7	–9	–10	–12
Miðgildi					
<b>PKU-POMS undirvarðinn „ringlun“<sup>43</sup> (sjálfsmat)</b>					
N	170	181	178	168	152
Meðaltal (staðalfrávik) stigafjölda fyrir „ringlun“	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Breyting frá upphafsgildi stiga fyrir „ringlun“ (n) <sup>4</sup>	–	n=130 –1,6 (2,5)	n=123 –2 (2,8)	n=116 –2,2 (2,7)	n=103 –2,2 (3,0)
Meðaltal (staðalfrávik)		–1	–2	–2	–2
Miðgildi					
<b>Próteininntaka úr hefðbundnum matvælum (g)</b>					
N	250	160	111	83	80
Meðaltal (staðalfrávik)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Breyting á próteininntöku frá upphafsgildum (n) <sup>4</sup>	–	n=154 9 (25)	n=106 12 (25)	n=80 16 (27)	n=78 24 (31)
Meðaltal (staðalfrávik)		4	9	14	20
Miðgildi					

<sup>1</sup> Blóðgildi fenýlalaníns eftir upphafsgildi voru skráð á þá mánaðarlegu heimsókn sem næst var (þ.e.a.s. innan 1-mánaðar tímaglugga).

<sup>2</sup> Endurspeglar þann fjölda sjúklinga sem náðu ákveðnum tímapunkti í meðferð (mánuður 12/mánuður 18/mánuður 24/mánuður 36) við lokadag gagnaöflunar og áttu skipulagðan tíma þar sem meta átti blóðgildi fenýlalaníns fyrir viðkomandi tímapunkt.

<sup>3</sup> Stigafjöldi fyrir athyglisbrest/athyglisröskun með ofvirkni eða ringlun samkvæmt PKU-POMS eftir upphafsgildi var skráður á þá ársfjórðungslegu heimsókn sem næst var (þ.e.a.s. innan 3-mánaða tímaglugga).

<sup>4</sup> Breyting frá upphafsgildi byggðist á þátttakendum þar sem mælingar voru til staðar á báðum tímapunktum. Gildi fyrir athyglisbrest/athyglisröskun með ofvirkni og gildi fyrir ringlun samkvæmt POMS voru ekki tekin hjá öllum þátttakendum við upphaf rannsóknarinnar.

Hjá þeim 253 sjúklingum þar sem um var að ræða ófullnægjandi stjórnun á blóðgildum fenýlalaníns (blóðgildi fenýlalaníns yfir 600 míkromól/l) við upphafsgildi í rannsókn 301:

- náðu blóðgildi fenýlalaníns  $\leq$  600 míkromól/l hjá 54% sjúklinga innan 12 mánaða, hjá 69% sjúklinga innan 24 mánaða og hjá 72% sjúklinga innan 36 mánaða;
- náðu blóðgildi fenýlalaníns  $\leq$  360 míkromól/l hjá 44% sjúklinga innan 12 mánaða, hjá 62% sjúklinga innan 24 mánaða og hjá 67% sjúklinga innan 36 mánaða.

*Áhrif lækkunar á blóðgildum fenýlalaníns á athyglisbrest/athyglisröskun með ofvirkni og ringlun samkvæmt skalanum PKU-POMS (PKU-Profile Of Mood States)*

Greining á undirvörðum fyrir athyglisbrest/athyglisröskun með ofvirkni og fyrir ringlun samkvæmt PKU-POMS með hliðsjón af breytingum á fjórðungsmörkum upphafsblóðgilda fenýlalaníns leiddi í ljós að hjá þeim sjúklingum þar sem mesta lækkun á blóðgildum fenýlalaníns átti sér stað mátti sjá mestu bætingu á einkennum samkvæmt undirvörðum fyrir athyglisbrest/athyglisröskun með ofvirkni og fyrir ringlun samkvæmt PKU-POMS.

## Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 16 ára.

Af þeim 261 sjúklingi sem tók þátt í rannsókn 301 voru 11 sjúklingar á aldrinum 16 til 18 ára við upphaf þátttöku. Hjá öllum sjúklingunum 11 var stjórnun á blóðgildum fenýlalaníns ófullnægjandi (blóðgildi fenýlalaníns yfir 600 míkromól/l) í upphafi. Þessir sjúklingar fengu sömu innleiðslu-/títunar-/viðhaldsáætlanir og aðrir sjúklingar í rannsókninni sem voru 18 ára og eldri. Meðalbreyting (staðalfrávik) frá upphafsgildum var 20 (323) míkromól/l í mánuði 12 (n=9), -460 (685) míkromól/l í mánuði 24 (n=5) og -783 (406) míkromól/l í mánuði 36 (n=5). Af þeim 11 sjúklingum sem voru upphaflega skráðir í rannsókn 301 höfðu 3 sjúklingar náð blóðgildum fenýlalaníns  $\leq$  600 míkromól/l eftir 12 mánuði, 7 sjúklingar höfðu náð þessum mörkum eftir 24 mánuði og 8 sjúklingar eftir 36 mánuði.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Palynziq hjá einum eða fleiri undirhópum barna við háum blóðgildum fenýlalaníns (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Pegvalíasi er pegýleraður raðbrigða fenýlalanínammóníak-lýasi (rAvPAL), sem unninn er úr blábakteríunni *Anabaena variabilis* og tjáð í *Escherichia coli*. Tilgangur pegýleringar rAvPAL er að draga úr ónæmiskennslum rAvPAL-bakteríupróteinsins og lengja helmingunartíma.

Lyfjahvörf pegvalíasa eru mjög breytileg bæði milli sjúklinga og hjá hverjum sjúklingi fyrir sig vegna ólíkrar ónæmissvörunar hjá fullorðnum sjúklingum með PKU. Ónæmissvörun hefur áhrif á úthreinsun og tíma fram að jafnvægi. Ónæmissvörun nær jafnvægi á 6 til 9 mánuðum í heildarmeðferð.

## Frásog

Eftir stakan skammt undir húð (0,01; 0,03 eða 0,1 mg/kg) frásogast pegvalíasi hægt með miðgildinu  $t_{max}$  3,5 til 4 dagar (einstaklingsbundið bil er 2,5 til 7 dagar). Mismunandi stungustaðir á líkamanum hafa ekki áhrif á aðgengi (sjá kafla 4.2). Nýting hjá mönnum er ekki þekkt.

## Dreifing

Meðaltalið (staðalfrávik) fyrir dreifingarrúmmál (Vz/F) við jafnvægi í kjölfar 20 mg og 40 mg skammta var 26,4 l (64,8 l) og 22,2 l (19,7 l), í þeirri röð.

## Umbrot

Eftir frumuupptöku er búist við því að umbrot fenýlalanínammóníak-lýasa (PAL) eigi sér stað í gegnum sundrunarferla og efnið brotni niður í lítil peptíð og amínósýrur; PEG-sameindin er stöðug gagnvart umbrotum og talið er að hún aðgreinist frá PAL-próteininu og hverfi á brott að mestu leyti með nýrnasíun.

## Brotthvarf

Úthreinsun pegvalíasa fer aðallega fram með ónæmismíðluðum leiðum í kjölfar endurtekinna skammta. Í klínískum rannsóknum greindust mótefni gegn PAL, PEG og pegvalíasa, sem voru aðallega af gerðunum IgG og IgM. Einnig hafa hlutfallslega lágir títrar af IgE komið fram. Í viðhaldsfasa meðferðarinnar er búist við því að jafnvægi náist 4 til 24 vikum eftir að byrjað er á viðhaldsskammti. Meðalhelmingunartími (staðalfrávik) fyrir 20 mg var 47,3 klst. (41,6 klst.) og 60,2 klst. (44,6 klst.) fyrir 40 mg. Einstaklingsbundin gildi fyrir helmingunartíma eru á bilinu 14 til 132 klukkustundir. Búist er við því að brotthvarf PEG-sameindarinnar eigi sér helst stað með nýrnasíun.

## Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning jókst hlutfallslega meira en skammtaaukning var meðan stækkun skammta úr 20 mg/sólarhring í 40 mg/sólarhring og úr 40 mg/sólarhring í 60 mg/sólarhring stóð yfir.

## Sérstakir sjúklingahópar

Greining á gögnum um þéttni pegvalíasa úr klínískum rannsóknum benti til þess að líkamsþyngd, kyn og aldur hafi ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf pegvalíasa. Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi á lyfjahvörf pegvalíasa.

## Áhrif á útsetningu

Þýðisgreining á lyfjahvörfum með gögnum úr fasa III sýndu fram á öfugt samband milli pegvalíasa útsetningar og fenýlalanín svörunar, sem hægt væri að hafa áhrif á með inntöku fenýlalaníns úr fæðu. Við lægri lágildisþéttni ( $C_{\text{trough}}$ ) pegvalíasa í plasma  $< 10.000$  ng/ml hafa sjúklingar sem taka inn meira af fenýlalaníni í fæðu tilhneigingu til að vera með hærri gildi fenýlalaníns í blóði, samanborið við sjúklinga með sömu lágildisþéttni og minni inntöku fenýlalaníns í fæðu, sem gefur til kynna metnun ensímsins (þ.e. rAvPAL). Við hærri lágildisþéttni ( $C_{\text{trough}}$ ) pegvalíasa ( $\geq 10.000$  ng/ml) verður meirihluti blóðgilda fenýlalaníns (97%)  $\leq 30$  míkromól/l, jafnvel þegar fæðuinntaka á fenýlalaníni er mikil. Því skal íhuga lækkun á skammti pegvalíasa hjá sjúklingum sem sýna einkenni um of lág blóðgildi fenýlalaníns þrátt fyrir viðeigandi próteininntöku (sjá kafla 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Skammtaháðar lækkanir á þyngdaraukningu komu fram í rannsóknum á eiturverkunum með stökum og endurteknum skömmtum og einnig í rannsóknum á eiturverkunum á þroska og æxlun með pegvalíasa. Þær voru raktar til þess að gildi fenýlalaníns í plasma lækkuðu undir eðlileg mörk hjá heilbrigðum dýrum (öpum, rottum og kaninum). Lækkun á fenýlalaníni í plasma og minni líkamsþyngdaraukning gengu til baka eftir að meðferð var hætt.

Í rannsóknum á eiturverkunum með endurteknum skömmtum sem stóðu í 4 og 39 vikur var tíðni og alvarleiki slagæðabólgu hjá krabbaloðöpum (cynomolgus-öpum) skammtaháð og kom fram víða í ýmsum líffærum og líkamsvefjum við klínískt marktæka útsetningu. Slagæðabólgan sem kom fram í þessum rannsóknum tók til minni slagæða og slagæðlinga í fjölmörgum líffærum og vefjum, sem og á stungustöðum fyrir inndælingu undir húð. Slagæðabólguna mátti rekja til ónæmismiðlaðrar svörunar sem tengdist langvarandi gjöf á framandi próteinum hjá dýrunum. Æðabólgan sem kom fram í þessum rannsóknum gekk til baka þegar meðferð var hætt.

Í rannsóknum hjá rottum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem stóðu í 4 og 26 vikur sást skammtaháð frymisbólumyndun í mörgum líffærum og líkamsvefjum af völdum pegvalíasameðferðar við klínískt marktækar útsetningar. Þetta kom hins vegar ekki fram hjá krabbaloðöpum. Engin frymisbólumyndun sást í heila. Frymisbólur í öllum vefjum, að undanskildum nýrum, gengu til baka eða minnkuðu í lok batatímabilsins sem bendir til þess að myndun þeirra sé afturkræf að hluta til. Frymisbólumyndunin sem kom fram í þessum rannsóknum var ekki í tengslum við eiturverkanir á líffæri samkvæmt klínískum efnafræði-/þvagrannsóknum og vefjameinafræðilegri greiningu. Ekki er ljóst hver klínísk þýðing og hagnýtar afleiðingar þessara niðurstaðna eru.

Skaðleg áhrif pegvalíasa á æxlun og þroska hjá rottum og kaninum voru skammtaháð og fólu meðal annars í sér færri hreiðranir, færri afkvæmi í goti, minni fósturþyngd og auknar breytingar hjá fósturum. Frekari niðurstöður hjá kaninum voru fleiri fósturlát, vanskapanir hjá fósturum og aukin dánartíðni fósturvísa/fóstra. Þessar niðurstöður komu fram við eiturverkanir hjá móður (minni líkamsþyngd, minni þyngd eggjastokka og skert fæðuneysla) og tengdust marktækum lækkunum á blóðgildum fenýlalaníns niður fyrir eðlileg gildi hjá móður í dýrum sem voru ekki með PKU. Ekki var lagt mat á það hvaða áhrif skortur fenýlalaníns hjá móður hafði á tíðni áhrifa á þroska fósturvísis/fósturs.

Í rannsókn fyrir og eftir got dró pegvalíasi úr þyngd unga, fækkaði afkvæmum í goti, dró úr lifun afkvæma á mjólkurskeiði og seinkaði kynþroska hjá afkvæmum þegar það var gefið rottum daglega í skammtinum 20 mg/kg undir húð. Áhrifin á afkvæmin voru tengd eitruverkunum hjá móður.

Langtímarannsóknir á dýrum til að meta hvort um krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi áhrif sé að ræða hafa ekki verið framkvæmdar með pegvalíasa. Með hliðsjón af verkunarhætti pegvalíasa er það ekki talið vera æxlismyndandi.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Trómetamól  
Trómetamólhýdróklóríð  
Natríumklóríð  
*trans*-sinnamínsýra  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár

Palynziq má geyma í innsiglaða bakkanum utan kælis (undir 25 °C) í eitt tímabil sem er allt að 30 dagar ef það er varið gegn hitagjöfum. Þegar lyfið hefur verið geymt utan kælis má ekki setja það aftur í kælinn.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Sjá frekari upplýsingar um geymslu utan kælis (undir 25 °C) í kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

1 ml áfyllt sprauta úr bórsílikatgleri af gerð I með nál úr ryðfríu stáli að stærð 26 gauge, nálaröryggisbúnaði, stimpilstöng úr pólýprópyleni og bullutappa úr klóróbútýl- eða brómóbútýlgúmmí með flúorfjölliðuhúðun. Sjálfvirka nálarhlífin samanstendur af gagnsærri nálarhlíf úr pólýkarbónati og gormi úr ryðfríu stáli innan í nálarhlífinni. Eftir inndælingu lengist gormurinn sem veldur því að nálarhlífin fer yfir nálina og hylur hana.

Áfyllt sprauta 2,5 mg (hvítur stimpill):  
Hver askja inniheldur 1 áfyllta sprautu.

Áfyllt sprauta 10 mg (grænn stimpill):  
Hver askja inniheldur 1 áfyllta sprautu.

Áfyllt sprauta 20 mg (blár stimpill):  
Hver askja inniheldur 1 eða 10 áfylltar sprautur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Eftir inndælingu dregst nálin sjálfkrafa inn í nálarhlífina sem hylur nálina til öryggis.

Leiðbeiningar fyrir undirbúning og gjöf Palynziq eru gefnar í fylgiseðlinum.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Írland  
P43 R298

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1362/001 1 x 2,5 mg áfyllt sprauta  
EU/1/19/1362/002 1 x 10 mg áfyllt sprauta  
EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg áfyllt sprauta  
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg áfylltar sprautur

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 03. maí 2019.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

MM/YYYY

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Írland

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Palynziq í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi leita samþykkis á innihaldi og framsetningu fræðsluefnisins, þ. á m. samskiptamiðlun, dreifingarfyrikomulagi og öðrum þáttum, hjá heilbrigðisyfirvöldum í hverju landi fyrir sig.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar, umönnunaraðilar og eftirlitsaðilar í hverju aðildarríki þar sem Palynziq er markaðssett og sem vænta má að ávísi, noti eða hafi eftirlit með gjöf Palynziq, hafi aðgang að/fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingapakka fyrir sjúklinga
- **Fræðsluefnið fyrir lækna** skal innihalda:
  - Samantekt á eiginleikum lyfs
  - Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- **Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn** skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:
  - Upplýsingar um hættuna á bráðum altækum ofnæmisviðbrögðum og upplýsingar um viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu sem nauðsynlegar eru til að draga úr þessari hættu (þ.e. lyfjaforgjöf, þjálfaðan eftirlitsaðila, ávísun adrenalíninnndælingarbúnaðar)
  - Meðhöndlun bráðra altækra ofnæmisviðbragða og upplýsingar um endurmeðferð
  - Lykilskilaboð sem þurfa að koma fram og þættir sem þarf að fjalla um áður en sjúklingurinn gefur sér lyfið sjálfur, einkum:
    - Þjálfun sjúklinga til að greina einkenni bráðra altækra ofnæmisviðbragða og aðgerðir sem grípa skal til ef slík viðbrögð koma fyrir
    - ávísun adrenalíninnndælingarbúnaðar og þjálfun í notkun hans
    - nauðsynleg lyfjaforgjöf
    - gjöf á viðeigandi leiðbeiningum um sjálfsmeðferð með pegvalíasa
    - mat á hæfni sjúklings til að gefa sér lyfið sjálfur
    - þörf á þjálfuðum eftirlitsaðila, a.m.k. fyrstu 6 mánuði meðferðarinnar
    - þjálfun eftirlitsaðila til að greina einkenni bráðra altækra ofnæmisbragða, að leita læknishjálpar tafarlaust ef ofnæmisviðbrögð koma fyrir og hvernig nota eigi adrenalíninnndælingarbúnaðinn á réttan hátt
    - útvegum leiðbeininga fyrir sjúklinga og þjálfaða eftirlitsaðila og öryggiskort fyrir sjúklinga
  - Upplýsingar um áhorfsrannsóknina til að meta langtímaöryggi og mikilvægi þess að taka þátt í slíkri rannsókn þegar við á
- **Upplýsingapakinn fyrir sjúklinga** skal innihalda:
  - Fylgiseðil fyrir sjúklinginn
  - Leiðbeiningar fyrir sjúklinga og þjálfaða eftirlitsaðila
  - Öryggiskort sjúklingsins
- **Leiðbeiningar fyrir sjúklinga og þjálfaða eftirlitsaðila** skulu innihalda eftirfarandi lykilskilaboð:
  - Lýsingu á einkennum alvarlegra ofnæmisviðbragða
  - Upplýsingar um þær aðgerðir sem sjúklingurinn/þjálfaði eftirlitsaðilinn þurfa að grípa til ef fram koma alvarleg ofnæmisviðbrögð
  - Lýsing á viðbótaraðgerðum til að lágmarka áhættu sem nauðsynlegar eru til að draga úr hættu á alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, einkum:
    - Nauðsynleg lyfjaforgjöf
    - Nauðsyn þess að hafa adrenalíninnndælingarbúnaðinn ávallt meðferðis
    - Þörf á þjálfuðum eftirlitsaðila, a.m.k. fyrstu 6 mánuði meðferðarinnar
  - Nauðsyn þess að hafa samband við lækninn ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram áður en meðferðinni er haldið áfram
  - Nauðsyn þess að hafa öryggiskort sjúklings ávallt meðferðis



- **Öryggiskort sjúklingsins** skal innihalda eftirfarandi lykilskilaboð:
  - Viðvörðun fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem veita sjúklingnum meðferð um að sjúklingurinn noti Palynziq og að alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa verið tengd lyfinu
  - Einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða og aðgerðir sem grípa skal til ef slík viðbrögð koma fyrir
  - Mikilvægi þess að hafa adrenalínindælingarbúnaðinn og öryggiskort sjúklingsins ávallt meðferðis
  - Upplýsingar um neyðartengilið sjúklingsins og tengiliðsupplýsingar þess sem ávísar lyfinu

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

2,5 MG ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Palynziq 2,5 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
pegvalíasi

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 2,5 mg af pegvalíasa í 0,5 ml af lausn.

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: trómetamól, trómetamólhýdróklóríð, natríumklóríð, *trans*-sinnamínsýra, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Lyfið má geyma utan kælis (undir 25 °C) í eitt tímabil sem er allt að 30 dagar.

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Írland  
P43 R298

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1362/001 2,5 mg áfyllt sprauta

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Palynziq 2,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**10 MG ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Palynziq 10 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
pegvalíasi

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur 10 mg af pegvalíasa í 0,5 ml af lausn.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: trómetamól, trómetamólhýdróklóríð, natriumklóríð, *trans*-sinnamínsýra, vatn fyrir  
stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Lyfið má geyma utan kælis (undir 25 °C) í eitt tímabil sem er allt að 30 dagar.

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Írland  
P43 R298

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1362/002 10 mg áfyllt sprautu

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Palynziq 10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

20 MG ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Palynziq 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
pegvalíasi

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 20 mg af pegvalíasa í 1 ml af lausn.

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: trómetamól, trómetamólhýdróklóríð, natríumklóríð, *trans*-sinnamínsýra, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta

10 áfylltar sprautur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP



**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Lyfið má geyma utan kælis (undir 25 °C) í eitt tímabil sem er allt að 30 dagar.

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Írland  
P43 R298

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg áfyllt sprauta  
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg áfylltar sprautur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Palynziq 20 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**  
**2,5 MG LOK Á BAKKA**

**1. HEITI LYFS**

Palynziq 2,5 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
pegvalíasi

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

BioMarin International Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Til notkunar undir húð

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Rífið hér

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**  
**10 MG LOK Á BAKKA**

**1. HEITI LYFS**

Palynziq 10 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
pegvalíasi

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

BioMarin International Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Til notkunar undir húð

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Rífið hér

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
20 MG LOK Á BAKKA**

**1. HEITI LYFS**

Palynziq 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
pegvalíasi

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

BioMarin International Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Til notkunar undir húð

Dagsetning þegar lyfið er tekið úr kæli: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Rífið hér

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**2,5 MG ÁFYLLT SPRAUTA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Palynziq 2,5 mg stungulyf  
pegvalíasi  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,5 ml

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**10 MG ÁFYLLT SPRAUTA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Palynziq 10 mg stungulyf  
pegvalíasi  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

0,5 ml

**6. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**20 MG ÁFYLLT SPRAUTA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Palynziq 20 mg stungulyf  
pegvalíasi  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Palynziq 2,5 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu**

**Palynziq 10 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu**

**Palynziq 20 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu**

pegvalíasi  
(pegvaliasum)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Palynziq og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Palynziq
3. Hvernig nota á Palynziq
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Palynziq
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Palynziq og við hverju það er notað

Palynziq inniheldur virka efnið pegvalíasa, sem er ensím sem getur brotið niður efni sem kallast fenýlalanín í líkamanum. Palynziq er ætlað sem meðferð fyrir sjúklinga 16 ára og eldri með PKU sjúkdóm (fenýlketónmigu), sem er mjög sjaldgæfur arfgengur sjúkdómur sem veldur því að fenýlalanín úr próteinum í fæðunni safnast upp í líkamanum. Fólk sem er með PKU sjúkdóm hefur há gildi fenýlalaníns í blóðinu og það getur leitt til alvarlegra heilsufarsvandamála. Palynziq lækkar gildi fenýlalaníns í blóði hjá þeim sjúklingum með PKU sjúkdóm þar sem ekki er unnt að halda blóðgildum fenýlalaníns undir 600 míkrómólum/l með öðrum leiðum, svo sem með mataræði.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Palynziq

##### Ekki má nota Palynziq

- ef um er að ræða alvarlegt ofnæmi fyrir pegvalíasa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins eða öðru lyfi sem inniheldur pólýetýlenglýkól (PEG) (talin upp í kafla 6).

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Palynziq er notað.

### Ofnæmisviðbrögð

Þú gætir fengið ofnæmisviðbrögð í meðferð með Palynziq. Læknirinn mun segja þér hvernig á að meðhöndla ofnæmisviðbrögðin með hliðsjón af alvarleika þeirra og ávísa þér frekari lyfjum til að meðhöndla viðbrögðin.

Áður en þú byrjar að nota Palynziq skaltu láta lækninn vita ef þú getur ekki notað eða vilt ekki nota adrenalíninnndælingarbúnað til að meðhöndla alvarleg ofnæmisviðbrögð við Palynziq.

***Palynziq getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum sem geta verið lífshættuleg og komið fyrir hvenær sem er eftir inndælingu með Palynziq.***

• ***Ef einhver eftirfarandi einkenna koma fram skal hætta inndælingu með Palynziq.***

- Bólga í andliti, augum, vörum, munni, hálsi, tungu, á höndum og/eða fótum
- Erfiðleikar við öndun eða hvæsandi öndun
- Herpingur í hálsi eða köfnunartilfinning
- Erfiðleikar við að kyngja eða tala
- Svimatilfinning eða yfirlíð
- Lítil stjórn á þvagi eða hægðum
- Hraður hjartsláttur
- Ofsakláði (sem líkist upphleyptum húðútbrotum með kláða) sem dreifist hratt
- Roði
- Miklir magakrampar eða -verkir, uppköst eða niðurgangur

• ***Notaðu adrenalíninnndælingarbúnaðinn eins og læknirinn hefur mælt fyrir um og leitaðu læknishjálpar tafarlaust.***

Læknirinn mun ávísa þér adrenalíninnndælingarbúnaði til að nota ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma upp. Læknirinn mun þjálf þig og aðra sem aðstoða þig í því að vita hvenær og hvernig á að nota adrenalínið. Berðu adrenalíninnndælingarbúnaðinn alltaf á þér.

***Að minnsta kosti fyrstu 6 mánuði meðferðarinnar verður einhver annar að vera hjá þér*** þegar þú dælir sjálf(ur) inn Palynziq. Þessi aðstoðarmanneskja verður að vera hjá þér í að minnsta kosti 1 klukkustund eftir inndælinguna til að fylgjast með einkennum alvarlegra ofnæmisviðbragða og, ef þörf krefur, gefa þér adrenalíninnndælingu og kalla á lækni aðstoð í neyðartilvikum.

***Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð skaltu ekki halda áfram að nota Palynziq*** fyrr en þú hefur rætt við lækninn sem ávísar þér Palynziq. Segðu lækninum frá því að þú hafir fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð. Læknirinn mun segja þér hvort þú megir halda áfram að fá meðferð með Palynziq.

### Hversu langan tíma tekur að lækka blóðgildi fenýlalaníns?

Læknirinn mun hefja meðferðina með Palynziq á litlum skammti og auka skammtinn rólega. Það mun taka nokkurn tíma að finna út hvaða skammtur hentar best til að lækka blóðgildi fenýlalaníns. Flestir sýna svörun við lyfinu innan 18 mánaða en það getur stundum tekið allt að 30 mánuði.

### Inndæling annarra lyfja sem innihalda pólýetýlenglýkól (PEG) á meðan Palynziq er notað

Palynziq inniheldur efni sem kallast pólýetýlenglýkól (PEG). Ef þú dælir inn Palynziq ásamt öðru inndælingarlyfi sem inniheldur PEG, svo sem pegýleruðu medroxýprógesterónasetati, getur verið að þú fái ofnæmisviðbrögð. Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur inndælingarlyf sem þú ert að nota, hefur nýlega notað eða munt hugsanlega nota.

### Of lág gildi fenýlalaníns í blóði

Við notkun Palynziq gætu komið fram of lág blóðgildi fenýlalaníns. Læknirinn mun mæla blóðgildi fenýlalaníns hjá þér mánaðarlega. Ef blóðgildi fenýlalaníns eru of lág gæti læknirinn beðið þig um að breyta mataræði þínu og/eða hann gæti minnkað skammtinn af Palynziq. Læknirinn mun mæla blóðgildi fenýlalaníns hjá þér á 2 vikna fresti þar til þau komast aftur í eðlilegt horf.

### **Börn og unglingar**

Öryggi og verkun Palynziq hjá börnum og unglíngum með PKU sjúkdóm sem eru yngri en 16 ára er ekki þekkt og því skal ekki nota lyfið hjá einstaklingum yngri en 16 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Palynziq**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Palynziq er ekki ráðlagt á meðgöngu nema ástand þitt krefjist meðferðar með Palynziq og aðrar leiðir til að stjórna blóðgildum fenýlalaníns hjá þér virka ekki. Ef gildi fenýlalaníns eru of há eða of lág hjá þér á meðgöngu getur það skaðað þig eða barnið. Í samráði við þig mun lækinn ákveða bestu leiðina fyrir þig til að hafa stjórn á blóðgildum fenýlalaníns. Afar mikilvægt er að hafa stjórn á blóðgildum fenýlalaníns fyrir og á meðgöngu.

Ekki er vitað hvort Palynziq berst í brjóstamjólk eða hvort það hafi áhrif á barnið. Ræddu við heilbrigðisstarfsmann um bestu leiðina til að næra barnið ef þú notar Palynziq.

Ekki er þekkt hvort Palynziq hafi áhrif á frjósemi. Dýrarrannsóknir benda til þess að konur geti átt erfitt með að verða barnshafandi ef fenýlalaníngildi þeirra eru óeðlilega lág.

### **Akstur og notkun véla**

Palynziq getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla ef um alvarleg ofnæmisviðbrögð er að ræða.

### **Palynziq inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri áfylltri sprautu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Palynziq**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Palynziq er gefið með inndælingu undir húð.

### **Skammtur**

- Þú munt hefja meðferðina með Palynziq á minnsta skammti. Þú kemur til með að nota 2,5 mg sprautuna einu sinni í viku að minnsta kosti fyrstu 4 vikurnar. 2,5 mg sprautan er með hvítum stimpli.
- Lækinn mun síðan auka skammtinn þinn smám saman og/eða líka hversu oft þú dælir inn Palynziq. Lækinn mun segja þér hversu lengi þú átt að halda áfram að nota hvern skammt. Með því að auka skammtinn smám saman fær líkaminn færi á að aðlagast lyfinu.
- Markmiðið er að ná sólarhringsskammti sem lækkar fenýlalaníngildin í blóðinu þannig að þau séu innan markgildanna 120 til 600 míkromól/l og valdi ekki of miklum aukaverkunum. Yfirleitt þurfa sjúklingar sólarhringsskammtinn 20 mg, 40 mg eða 60 mg til að ná markgildum fenýlalaníns í blóði.

## Dæmi um skref sem tekin eru til að ná markgildum fenýlalaníns í blóði

Palynziq-skammtur og hversu oft lyfið er notað	Litur sprautu
2,5 mg einu sinni í viku	Hvítur stimpill
2,5 mg tvisvar sinnum í viku	
10 mg einu sinni í viku	Grænn stimpill
10 mg tvisvar sinnum í viku	
10 mg fjórum sinnum í viku	
10 mg á sólarhring	
20 mg á sólarhring	Blár stimpill
40 mg á sólarhring (2 inndælingar með 20 mg áfylltum sprautum) <sup>1</sup>	
60 mg á sólarhring (3 inndælingar með 20 mg áfylltum sprautum) <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Ef þörf er á fleiri en einni inndælingu til að ná sólarhringsskammti skal gefa allar inndælingarnar á sama tíma dags og að minnsta kosti 5 sentimetrar skulu vera á milli stungustaða. Ekki skipta sólarhringsskammtinum þínum yfir daginn.

- Læknirinn heldur áfram að fylgjast með gildum fenýlalaníns í blóðinu meðan á meðferðinni stendur og gæti aðlagð skammtinn af Palynziq eða beðið þig um að breyta mataræði þínu.
- Læknirinn þarf að mæla gildi fenýlalaníns í blóði mánaðarlega til að sjá hvort þetta lyf virki fyrir þig.

### Að byrja að nota Palynziq

- Heilbrigðisstarfsmaður mun gefa þér Palynziq-inndælinguna þar til þú (eða umönnunaraðili þinn) getur gert það sjálf(ur).
- Læknirinn mun ávísar lyfjum sem þú tekur áður en þú dælir Palynziq inn, svo sem parasetamóli, fexófenadíni og/eða ranítidíni. Þessi lyf hjálpa til við að draga úr einkennum ofnæmisviðbragða.
- Heilbrigðisstarfsmaður mun fylgjast með þér í a.m.k. 1 klukkustund eftir að þú hefur fengið Palynziq til að fylgjast með einkennum ofnæmisviðbragða.
- Læknirinn mun einnig ávísar þér adrenalíninndælingarbúnaði til að nota ef hvers kyns alvarleg ofnæmisviðbrögð koma upp. Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun líka segja þér hvaða einkennum þú þarft að fylgjast með og hvað þú átt að gera ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð.
- Læknirinn mun sýna þér hvernig og hvenær þú átt að nota adrenalíninndælingarbúnaðinn. Hafðu hann hjá þér öllum stundum.

### Haldið áfram að nota Palynziq

- Lyfið er fánlegt sem áfylltar sprautur í þremur mismunandi styrkleikum (2,5 mg með hvítum stimpli, 10 mg með grænum stimpli og 20 mg með bláum stimpli). Þú gætir þurft fleiri en eina áfyllta sprautu til að dæla inn ávísuðum skammti. Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun segja þér hvaða sprautu, eða samsetningu af fleiri sprautum, þú átt að nota og sýna þér (eða umönnunaraðila þínum) hvernig á að dæla Palynziq inn.
- Í kaflanum „Notkunarleiðbeiningar“ (kafla 7 í þessum fylgiseðli) eru gefnar leiðbeiningar um:
  - hvernig á að undirbúa og dæla inn Palynziq og
  - hvernig á að farga Palynziq-sprautum með réttum hætti eftir notkun
- Læknirinn mun segja þér hversu lengi þú átt að halda áfram að nota lyf eins og parasetamól, fexófenadín og/eða ranítidín áður en þú notar Palynziq.

- Að minnsta kosti fyrstu 6 mánuði Palynziq-medferðar verður þú að hafa einhvern hjá þér á meðan þú dælir sjálf(ur) inn Palynziq og viðkomandi verður að vera hjá þér í að minnsta kosti 1 klukkustund eftir inndælinguna til að fylgjast með einkennum alvarlegra ofnæmisviðbragða og, ef þörf krefur, gefa þér adrenalíninndælingu og kalla á lækni aðstoð í neyðartilvikum.
  - Læknirinn mun þjálfa viðkomandi í að bera kennsl á einkennum alvarlegra ofnæmisviðbragða og hvernig á að gefa adrenalíninndælingu.
  - Læknirinn mun láta þig vita ef þú þarft að hafa aðstoðarmanneskju hjá þér lengur en í 6 mánuði.
- Þú skalt ekki breyta próteinneyslu þinni nema læknirinn gefi þér fyrirmæli um það.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú notar stærri skammt af Palynziq en mælt er fyrir um skaltu láta lækninn vita af því. Sjá upplýsingar um hvað á að gera með hliðsjón af einkennum í kafla 4.

### **Ef gleymist að nota Palynziq**

Ef þú missir úr skammt skaltu gefa þér næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt af Palynziq til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

### **Ef hætt er að nota Palynziq**

Ef þú hættir að nota Palynziq munu blóðgildi fenýlalaníns líklega hækka hjá þér. Ræddu við lækninn áður en þú hættir að nota Palynziq.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð eru mjög algengar aukaverkanir (*geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum*) og eru misalvarleg. Einkenni ofnæmisviðbragða geta meðal annars verið útbrot, kláði, bólga á höfuðsvæði eða í andliti, kláði í augum eða tárarennslu, hósti, erfiðleikar við öndun, hvæsandi öndun og svimatilfinning. Læknirinn þinn mun segja þér hvernig þú átt að bregðast við ofnæmisviðbrögðum með hliðsjón af alvarleika þeirra og hann mun ávísa þér viðbótarlyfjum til að meðhöndla viðbrögðin. Sum þessara ofnæmisviðbragða geta verið alvarlegri en önnur, eins og lýst er hér á eftir, og þarfnast tafarlausrar læknismeðferðar.

### Alvarlegar aukaverkanir eru meðal annars:

- Skyndileg alvarleg ofnæmisviðbrögð: (*Algeng – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*). Hættu að dæla inn Palynziq ef þú tekur eftir einhverjum skyndilegum alvarlegum ofnæmiseinkennum eða samblandi af einkennunum sem talin eru upp hér á eftir.
  - Bólga í andliti, augum, vörum, munn, hálsi, tungu, á höndum og/eða fótum
  - Erfiðleikar við öndun eða hvæsandi öndun
  - Herpingur í hálsi eða köfnunartilfinning
  - Erfiðleikar við að kyngja eða tala
  - Svimatilfinning eða yfirlið
  - Lítil stjórn á þvagi eða hægðum
  - Hraður hjartsláttur
  - Ofsakláði (sem líkist upphleyptum húðútbrotum með kláða) sem dreifist hratt
  - Roði
  - Miklir magakrampar eða -verkir, uppköst eða niðurgangur

**Notaðu adrenalíninnndælingarbúnaðinn eins og læknirinn hefur mælt fyrir um og leitaðu læknishjálpar tafarlaust.** Læknirinn mun ávísa þér adrenalíninnndælingarbúnaði til að nota ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma upp. Læknirinn mun þjálf þig og aðra sem aðstoða þig í því að vita hvenær og hvernig á að nota adrenalínið. Berðu adrenalíninnndælingarbúnaðinn alltaf á þér.

Hafðu **tafarlaust** samband við lækninn ef þú færð eftirfarandi:

- Tegund ofnæmisviðbragða sem kallast sermissótt og felur m.a. í sér sambland af sóttþita (hár hiti), útbrotum og verkjum í vöðvum og liðum (*Algeng – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*)

#### Aðrar aukaverkanir

*Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum*

- roði í húð, bólga, marblettir, eymsli eða verkur á inndælingarstað Palynziq
- liðverkir
- fækkun á magnabáttum C3- og C4-próteina (sem eru hluti af ónæmiskerfinu) í blóðrannsóknnum
- ofnæmisviðbrögð
- of lág gildi fenýlalaníns í blóðrannsóknnum
- höfuðverkur
- húðútbrot
- magaverkur
- ógleði
- uppköst
- ofsakláði (upphleypt útbrot á húð með kláða)
- kláði
- hárþynning eða hármissir
- hósti
- aukning á C-viðbragðsnæmu próteini (CRP) í blóðrannsóknnum (CRP er prótein sem gefur til kynna bólgu í líkamanum)
- bólgur eitlar í hálsi, handarkrika eða nára
- roði á húð
- vöðvaverkir

*Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*

- erfiðleikar við öndun
- stirðleiki í liðum
- liðbólga
- stífleiki í vöðvum
- húðútbrot með litlum bólum
- blöðrur eða flögnun á ysta húðlagi

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

#### **5. Hvernig geyma á Palynziq**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða sprautunnar, loki bakkans og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Ef þörf krefur má geyma Palynziq í innsiglaða bakkanum utan kælis (undir 25 °C) í eitt tímabil sem er allt að 30 dagar, fjarri hitagjöfum. Skráið dagsetninguna þegar lyfið er tekið úr kæli á óopnaðan sprautubakkann. Þegar lyfið hefur verið geymt utan kælis má ekki setja það aftur í kælinn.

Ekki má nota lyfið ef áfyllta sprautan er skemmd eða vart verður við að lausnin er mislit, skýjuð eða ef agnir sjást í henni.

Fargið sprautum á öruggan hátt. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Palynziq inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pegvalíasi.  
Hver 2,5 mg áfyllt sprauta inniheldur 2,5 mg af pegvalíasa í 0,5 ml af lausn.  
Hver 10 mg áfyllt sprauta inniheldur 10 mg af pegvalíasa í 0,5 ml af lausn.  
Hver 20 mg áfyllt sprauta inniheldur 20 mg af pegvalíasa í 1 ml af lausn.
- Önnur innihaldsefni eru trómetamól, trómetamólhýdróklóríð, natríumklóríð (sjá frekari upplýsingar í kafla 2), *trans*-sinnamínsýra, vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Palynziq og pakkningastærðir

Palynziq stungulyf, lausn (inndæling) er tær til örlítið ópallýsandi, litlaus til fölgul lausn. Áfyllta sprautan er með sjálfvirka nálarhlíf.

#### Áfyllt sprauta 2,5 mg (hvítur stimpill):

Hver 2,5 mg askja inniheldur 1 áfyllta sprautu.

#### Áfyllt sprauta 10 mg (grænn stimpill):

Hver 10 mg askja inniheldur 1 áfyllta sprautu.

#### Áfyllt sprauta 20 mg (blár stimpill):

Hver 20 mg askja inniheldur 1 eða 10 áfylltar sprautur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Írland  
P43 R298

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/YYYY.

### Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

## 7. Notkunarleiðbeiningar

### ÁÐUR EN ÞÚ BYRJAR

Lestu þessar notkunarleiðbeiningar áður en þú byrjar að nota áfylltu Palynziq-sprautuna og í hvert sinn sem þú færð nýja ávísun. Þar gætu verið nýjar upplýsingar. Þú skalt líka ræða við heilbrigðisstarfsmann um sjúkdómsástand þitt eða meðferðina.

Fylgdu þessum leiðbeiningum vandlega á meðan þú notar Palynziq. Ef heilbrigðisstarfsmaðurinn ákveður að þú eða umönnunaraðili þinn getið gefið inndælingar með Palynziq heima við mun hann sýna þér eða umönnunaraðila þínum hvernig á að dæla inn Palynziq áður en þú gefur þér fyrstu sprautuna. **Ekki reyna** að dæla Palynziq inn fyrir en heilbrigðisstarfsmaður hefur kennt þér eða umönnunaraðila þínum rétta aðferð við inndælinguna.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig á að sprauta Palynziq inn á réttan hátt skaltu ræða við heilbrigðisstarfsmann.

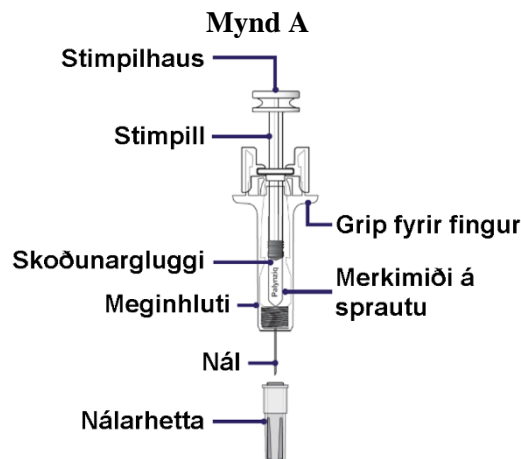
Ekki deila áfylltu sprautunum þínum með öðrum.

Leiðbeiningar um geymslu eru gefnar í kafla 5 „Hvernig geyma á Palynziq“ í þessum fylgiseðli.

#### Mikilvæg atriði um notkun áfylltrar Palynziq-sprautu:

- Aðeins má nota hverja áfyllta Palynziq-sprautu einu sinni. **Ekki** nota Palynziq-sprautu oftari en einu sinni.
- Dragið **aldrei** stimpilinn til baka.
- **Ekki** fjarlægja nálarhettuna fyrir en þú ert tilbúin(n) að dæla inn lyfinu.

Á mynd A hér að neðan má sjá hvernig áfyllta sprautan lítur út fyrir notkun.



#### Veldu réttar áfylltar Palynziq-sprautur fyrir skammtinn þinn:

Þegar þú færð áfylltu Palynziq-sprautuna/-sprauturnar afhentar skaltu ganga úr skugga um að heitið „Palynziq“ standi á öskjunni/öskjunum.

- Palynziq áfylltar sprautur eru fáanlegar í þremur mismunandi styrkleikum: 2,5 mg, 10 mg og 20 mg.
- Þú gætir þurft fleiri en eina áfyllta sprautu til að dæla inn ávísuðum skammti. Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun segja þér hvaða sprautu, eða samsetningu af fleiri sprautum, þú átt að nota. Ræddu við heilbrigðisstarfsmanninn ef þú hefur einhverjar spurningar.



- Skoðaðu hverja öskju og sprautu áður en þú dælir inn Palynziq til að tryggja að þú hafir rétta áfyllta sprautu fyrir ávísaða skammtinn þinn.

### Mynd B

2,5 mg styrkleiki



10 mg styrkleiki



20 mg styrkleiki



## UNDIRBÚNINGUR FYRIR INNDÆLINGU

### Skref 1: Taktu til það sem þú þarft að nota:

Taktu fram allt sem þú þarft á að halda fyrir inndælinguna og leggðu á hreint og slétt yfirborð. Taktu þann fjölda af öskjum sem þú þarft fyrir skammtinn úr ísskápnum.

Nauðsynlegur búnaður fyrir inndælingu með Palynziq:

- Áfyllt Palynziq-sprautu/áfylltar Palynziq-sprautur í innsigluðum bakka/bökkum. Hver bakki inniheldur 1 sprautu.
- grisja eða bómullarhnoðri
- 1 sprittþurrka
- 1 plástur
- 1 ílát fyrir oddhvassa hluti eða stunguhelt ílát (nálabox)

### Skref 2: Taktu Palynziq-bakkann/-bakkana úr öskjunni og skoðaðu fyrningardagsetninguna:

- Taktu þann fjölda af öskjum sem þú þarft fyrir skammtinn úr ísskápnum. Athugaðu fyrningardagsetninguna á öskjunni. Ekki nota áfylltu sprautuna í viðkomandi öskju ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu.
- Opnaðu hverja öskju og taktu út innsiglaða bakkann sem þú þarft fyrir skammtinn.
- Leggðu hvern bakka á hreint og slétt yfirborð þar sem börn og gæludýr ná ekki til.
- Settu öskjuna ásamt bökkunum sem eftir eru aftur í ísskápinn. Ef aðgangur að ísskáp er ekki fyrir hendi skaltu skoða kafla 5 „*Hvernig geyma á Palynziq*“ í þessum fylgiseðli.

### Skref 3: Láttu Palynziq-bakkann/-bakkana standa við stofuhita í 30 mínútur fyrir opnun:

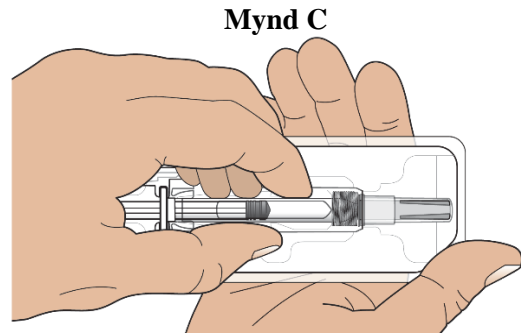
Láttu innsiglaða bakkann/bakkana standa við stofuhita í **að minnsta kosti 30 mínútur**. Inndæling á Palynziq þegar það er kalt getur valdið óþægindum.

- **Ekki** hita áfylltu sprautuna á nokkurn annan hátt. **Ekki** má nota örbylgjuofn og ekki setja hana í heitt vatn.

#### Skref 4: Taktu sprautuna úr bakkanum:

Ríffðu lokið af bakkanum. Haltu um miðju áfylltu sprautunnar og taktu hana úr bakkanum (sjá mynd C).

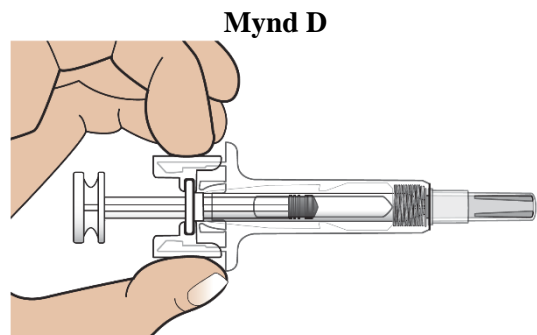
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef hún lítur út fyrir að vera skemmd eða notuð. Notaðu þá nýja áfyllta sprautu fyrir inndælinguna.
- **Ekki** taka nálarhettuna af áfylltu sprautunni.
- **Ekki** hrista sprautuna eða rúlla henni á milli handanna.



#### Skref 5: Athugaðu styrkleika sprautunnar og leitaðu eftir ögnum í henni:

Skóðu merkimiða sprautunnar til að ganga úr skugga um að þú hafir réttan styrkleika fyrir ávísaða skammtinn þinn. Horfðu á vökvann í gegnum gluggann (sjá mynd D). Vökvinn ætti að vera tær og litlaus eða fölgulur. Það er eðlilegt að sjá loftbólur í sprautunni.

- **Ekki** smella í sprautuna eða reyna að þrýsta loftbólunni út.
- **Notaðu ekki** áfylltu sprautuna ef vökvinn er skýjaður, mislitur eða inniheldur kekki eða agnir. Notaðu þá nýja áfyllta sprautu fyrir inndælinguna.



## INNDÆLING Á PALYNZIQ

**Skref 6:** Veldu stungustað fyrir inndælinguna.

Ráðlagðir stungustaðir eru:

- Framan á miðjum lærum.
- Neðri hluti kviðar, nema á 5 cm svæðinu í kringum naflann.

Ef umönnunaraðili gefur inndælinguna er einnig hægt að dæla lyfinu í efsta hluta rasskinna og aftan á upphandleggjum (sjá mynd E).

**Athugaðu:**

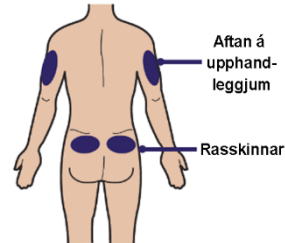
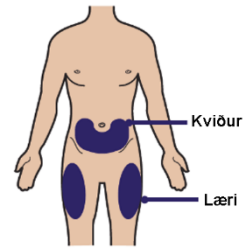
- **Ekki má** sprauta í fæðingarbletti, ör, marbletti eða útbrot, né heldur í svæði þar sem húðin er hörð, aum, rauð, skemmd, brennd, bólgin eða húðflúruð.
- Ef þú þarft fleiri en eina inndælingu til að ná sólarhringsskammtinum skaltu velja stungustaði sem eru í að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá hvor öðrum (sjá myndir E og F).
- Skiptu um stungustað á hverjum degi. Veldu stungustað sem er í að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá stungustaðnum/-stöðunum sem þú notaðir daginn áður. Hann getur verið á sama hluta líkamans eða annars staðar á líkamanum (sjá myndir E og F).

**Skref 7:** Þvoðu þér vandlega um hendurnar með sápu og vatni (sjá mynd G).

**Skref 8:** Hreinsaðu valda stungustaðinn með sprittþurrku. Leyfðu húðinni að þorna í a.m.k. 10 sekúndur áður en þú byrjar inndælinguna (sjá mynd H).

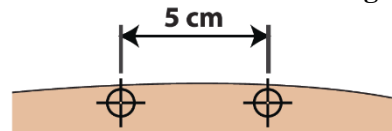
- **Ekki** snerta stungustaðinn sem búið er að hreinsa.
- **Ekki** fjarlægja nálarhettuna fyrr en þú ert tilbúin(n) að dæla Palynziq inn.
- Áður en þú dælir lyfinu inn skaltu ganga úr skugga um að nálin sé ekki skemmd eða bogin.

**Mynd E**



**Mynd F**

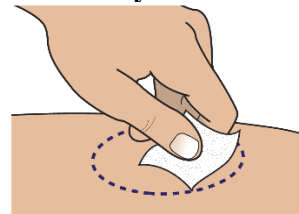
**Hafið a.m.k. 5 cm bil á milli stungustaða**



**Mynd G**



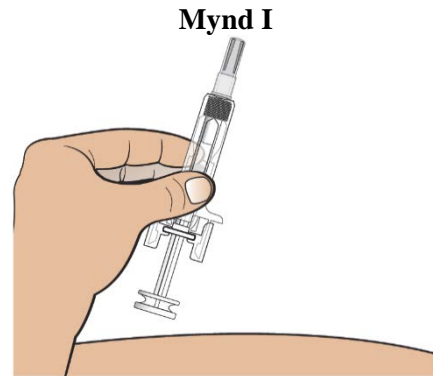
**Mynd H**



## Dældu inn Palynziq

**Skref 9:** Taktu utan um bol áfylltu sprautunnar með annarri hendi og láttu nálina vísa frá þér (sjá mynd I).

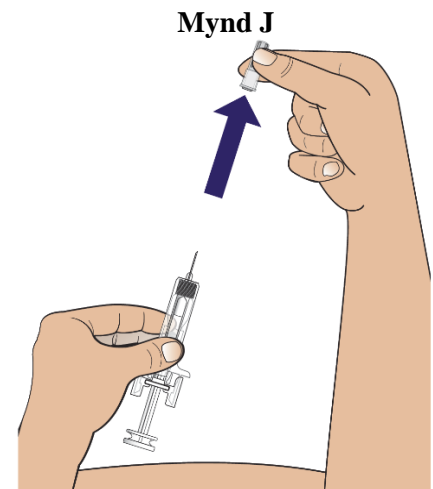
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef þú hefur misst hana. Notaðu þá nýja áfyllta sprautu fyrir inndælinguna.



**Skref 10:** Dragðu nálarhettuna beint af nálinni (sjá mynd J).

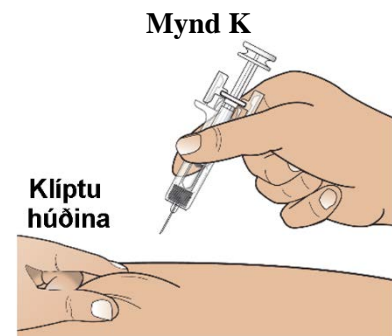
- **Ekki má** snúa nálarhettunni þegar hún er tekin af.
- **Ekki** halda um stimpil eða stimpilhaus áfylltu sprautunnar þegar nálarhettan er tekin af.

Dropi af vökva gæti sést á nálaroddinum. Það er eðlilegt. **Ekki** þurrka hann af. Fleygðu nálarhettunni í flát fyrir oddhvassa hluti eða stunguhelt flát.



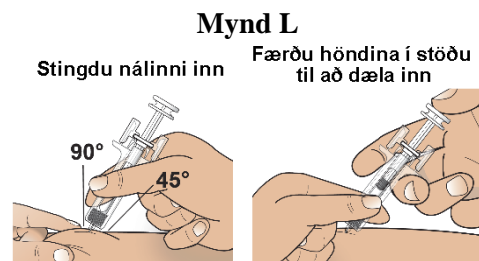
**Skref 11:** Haltu um bol áfylltu sprautunnar í annarri hendi með þumli og vísifingri. Notaðu hina höndina til að klípa upp húðina á stungustaðnum. Haltu þétt í húðina (sjá mynd K).

- **Ekki** snerta stimpilhausinn á meðan þú stingur nálinni í húðina.

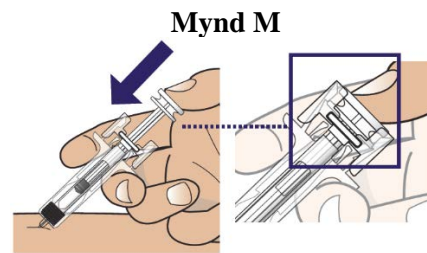


**Skref 12:** Stingdu nálinni alveg inn í samanklipnu húðina með snöggri hreyfingu í 45 til 90 gráðu horni (sjá mynd L).

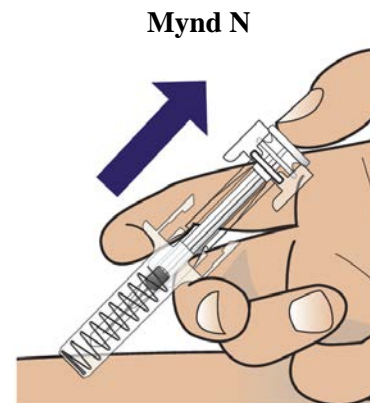
Sleptu takinu á húðinni. Notaðu þá hönd til að halda neðsta hluta sprautunnar stöðugum. Settu þumalfingurinn á hinnu hendinni á stimpilhausinn (sjá mynd L).



**Skref 13:** Notaðu þumalfingurinn til að ýta stimplinum hægt og stöðugt eins langt og hann kemst til að dæla inn öllu lyfinu (sjá mynd M). Hugsanlega þarf að beita meiri þrýstingi til að dæla inn öllu lyfinu þegar notaðir eru styrkleikarnir 10 mg og 20 mg.



**Skref 14:** Lyftu þumalfingrinum rólega upp til að sleppa stimplinum og þá dregst nálin sjálfkrafa inn í bol sprautunnar (sjá mynd N).



#### Meðhöndlaðu stungustaðinn

**Skref 15:** Meðhöndlaðu stungustaðinn (ef þörf krefur).

Ef þú sérð blóðdropa á stungustaðnum skaltu þrýsta dauðhreinsuðum bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn og halda honum þar í u.þ.b. 10 sekúndur. Þú getur sett plástur á stungustaðinn ef þess gerist þörf.

#### Ef nota þarf fleiri en eina sprautu:

**Skref 16:** Ef heilbrigðisstarfsmaður hefur sagt þér að nota fleiri en eina sprautu fyrir skammtinn þinn skaltu endurtaka skref 4 til 15 hér á undan fyrir hverja sprautu sem þú notar.

- **Athugaðu: Ekki** nota sama stungustaðinn til að dæla inn mörgum sinnum. Bil á milli stungustaða verður að vera að minnsta kosti 5 cm. Skoðaðu skref 6 til að velja stungustað.
- Ef þörf er á mörgum sprautum til að ná stökum skammti skaltu gefa þér inndælingarnar á sama tíma dags. Ekki skal deila skömmtunum yfir daginn

**Ef þú þarft að nota fleiri en eina sprautu fyrir skammtinn þinn skaltu endurtaka strax skref 4 til 15 fyrir hverja sprautu sem þú notar.**

## **EFTIR INNDÆLINGUNA**

### **Fargaðu notuðu sprautunum**

Settu notuðu nálarnar og sprauturnar í ílát fyrir oddhvassa hluti eða stunguhelt ílát strax eftir notkun. Fáðu ráðleggingar hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi um hvernig heppilegast er að farga ílátinu. Fargið sprautum með öruggum aðferðum.