

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Palynziq 2,5 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Palynziq 10 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Palynziq 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 2,5 mg voorgevulde spuit bevat 2,5 mg pegvaliase (*pegvaliase*) in een oplossing van 0,5 ml.  
Elke 10 mg voorgevulde spuit bevat 10 mg pegvaliase (*pegvaliase*) in een oplossing van 0,5 ml.  
Elke 20 mg voorgevulde spuit bevat 20 mg pegvaliase (*pegvaliase*) in een oplossing van 1 ml.

De sterkte geeft de hoeveelheid van het deel fenylalanine-ammoniumlyase (rAvPAL) van pegvaliase zonder rekening te houden met de PEGylatie.

De werkzame stof is een covalent conjugaat van het eiwit fenylalanine-ammoniumlyase (rAvPAL)\* met NHS-methoxypolyethyleenglycol (NHS-PEG).

\* *Anabaena variabilis* rAvPAL geproduceerd door recombinante DNA-technologie in *Escherichia coli*.

De potentie van dit geneesmiddel dient niet te worden vergeleken met enig ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit van dezelfde therapeutische klasse. Zie rubriek 5.1 voor meer informatie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Kleurloze tot bleekgele, transparante tot licht opaalachtige oplossing met pH 6,6 – 7,4.

2,5 mg voorgevulde spuit:

Osmolaliteit: 260 – 290 mosm/kg

10 mg en 20 mg voorgevulde spuit:

Osmolaliteit: 285 – 315 mosm/kg, viskeuze oplossing

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Palynziq is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met fenylketonurie (PKU) van 16 jaar en ouder met onvoldoende onder controle gebrachte fenylalanineconcentraties in het bloed (concentraties fenylalanine in het bloed hoger dan 600 micromol/l) ondanks voorgaande behandeling met beschikbare behandelopties.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Palynziq moet worden geleid door artsen met ervaring in de behandeling van PKU.

### Dosering

De concentratie fenylalanine in het bloed moet worden gemeten vóór het starten van de behandeling. Het wordt aanbevolen om de concentratie fenylalanine in het bloed eenmaal per maand te monitoren.

De inname van fenylalanine via de voeding moet consistent blijven tot er een onderhoudsdosis is vastgesteld.

### *Dosisschema's*

#### Inductie

De aanbevolen startdosis van Palynziq bedraagt 2,5 mg, toegediend eenmaal per week voor een periode van 4 weken.

#### Titratie

De dosering moet geleidelijk worden verhoogd op basis van de verdraagbaarheid van de dagelijkse onderhoudsdosis die is vereist om een concentratie fenylalanine in het bloed te bereiken van 120 tot 600 micromol/l, in overeenstemming met tabel 1.

#### Onderhoud

De onderhoudsdosis is geïndividualiseerd om de concentratie fenylalanine in het bloed van de patiënt onder controle te brengen (d.w.z. een concentratie fenylalanine van 120 tot 600 micromol/l), rekening houdend met de verdraagbaarheid van Palynziq bij de patiënt en de eiwitinname via de voeding (zie tabel 1).

**Tabel 1: Aanbevolen dosisschema**

	<b>Dosis<sup>1</sup> subcutaan toegediend</b>	<b>Tijd tot volgende dosistoename</b>
Inductie	2,5 mg eenmaal per week	4 weken <sup>2</sup>
Titratie	2,5 mg tweemaal per week	1 week <sup>2</sup>
	10 mg eenmaal per week	1 week <sup>2</sup>
	10 mg tweemaal per week	1 week <sup>2</sup>
	10 mg viermaal per week	1 week <sup>2</sup>
	10 mg per dag	1 week <sup>2</sup>
Onderhoud <sup>3</sup>	20 mg per dag	12 weken tot 24 weken <sup>2</sup>
	40 mg per dag (2 opeenvolgende injecties van 20 mg in een voorgevulde spuit) <sup>4</sup>	16 weken <sup>2</sup>
	60 mg per dag (3 opeenvolgende injecties van 20 mg in een voorgevulde spuit) <sup>4</sup>	Maximale aanbevolen dosis

<sup>1</sup> Als de concentratie fenylalanine in het bloed lager is dan 30 micromol/l, dient de eiwitinname via de voeding te worden verhoogd naar gepaste niveaus en vervolgens dient de dosis Palynziq, indien nodig, te worden verlaagd (zie rubriek 4.4 “Hypofenylalaninemie”).

<sup>2</sup> Er kan extra tijd nodig zijn vóór elke dosisescalatie afhankelijk van de verdraagbaarheid van Palynziq bij de patiënt.

<sup>3</sup> De onderhoudsdosis is geïndividualiseerd om een concentratie fenylalanine in het bloed van 120 tot 600 micromol/l te verkrijgen.

<sup>4</sup> Als er meerdere injecties nodig zijn voor een enkele dosis, dienen deze op hetzelfde tijdstip te worden toegediend en moeten de injectieplaatsen minstens 5 cm van elkaar verwijderd zijn. De doses mogen niet over de dag worden verdeeld (zie “Wijze van toediening”).

### Dosisaanpassingen

Tijdens de titratie van en de onderhoudsbehandeling met Palynziq kan bij patiënten de concentratie fenylalanine in het bloed dalen tot lager dan 30 micromol/l. Om hypofenylalaninemie te behandelen, dient de eiwitname via de voeding te worden verhoogd naar gepaste niveaus en vervolgens dient de dosis Palynziq, indien nodig, te worden verlaagd. Bij patiënten die hypofenylalaninemie krijgen ondanks gepaste concentraties eiwit in de voeding, zijn naar verwachting dosisreducties het meest doeltreffend om hypofenylalaninemie te behandelen (zie rubriek 5.2 “Blootstellingseffect”). Patiënten zouden elke 2 weken moeten worden gemonitord tot de concentratie fenylalanine in het bloed zich binnen een klinisch aanvaardbaar bereik bevindt (zie rubriek 4.4 “Hypofenylalaninemie”).

Als hypofenylalaninemie zich ontwikkelt voordat de dagelijkse dosis wordt bereikt, kan de dosis worden gereduceerd naar de vorige titratiedosis. Als hypofenylalaninemie zich ontwikkelt zodra de dagelijkse dosis wordt bereikt, kan de dosis met stappen van minstens 10 mg worden verlaagd om een concentratie fenylalanine in het bloed te verkrijgen die binnen het klinisch aanvaardbare bereik ligt. Bij patiënten met hypofenylalaninemie op 10 mg/dag kan de dosis worden verlaagd naar 5 mg/dag.

### *Speciale populaties*

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Palynziq bij pediatriese patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 16 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De momenteel beschikbare gegevens voor patiënten van 16 tot 18 jaar worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1. De dosering is bij deze patiënten dezelfde als bij volwassenen.

#### Wijze van toediening

Subcutaan gebruik. Elke voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Vanwege de kans op een acute systemische overgevoeligheidsreactie is premedicatie vóór elke dosis tijdens de inductie en titratie vereist (de tijd vóór het bereiken van een concentratie fenylalanine in het bloed lager dan 600 micromol/l op een stabiele dosis; zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geïnstrueerd om premedicatie in te nemen met een H1-receptorantagonist, een H2-receptorantagonist en een antipyreticum. Tijdens de onderhoudsbehandeling kan premedicatie opnieuw worden overwogen voor volgende injecties gebaseerd op de verdraagbaarheid voor Palynziq van de patiënt.

De initiële toediening(en) moeten worden uitgevoerd onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en patiënten moeten gedurende minstens 60 minuten na elk van deze initiële injectie(s) goed worden geobserveerd (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Voorafgaand aan de eerste dosis Palynziq moet de patiënt worden getraind om de klachten en verschijnselen van een acute systemische overgevoeligheidsreactie te herkennen en om medische spoedhulp in te roepen als er een reactie optreedt. Hij/zij moet ook worden getraind om het hulpmiddel voor adrenaline-injectie correct te gebruiken (auto-injector of voorgevulde spuit/pen).

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om een hulpmiddel voor adrenaline-injectie altijd bij zich te hebben tijdens de behandeling met Palynziq.

Tenminste gedurende de eerste 6 maanden behandeling waarin de patiënt zelf injecties toedient (d.w.z. wanneer de toediening niet gebeurt onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg), moet er een waarnemer aanwezig zijn tijdens en gedurende minstens 60 minuten na elke toediening.

Een waarnemer is iemand die:

- aanwezig is bij de patiënt tijdens en na de toediening van Palynziq,
- in staat is om de klachten en verschijnselen van een acute systemische overgevoeligheidsreactie te herkennen,
- indien nodig medische spoedhulp kan inroepen en adrenaline kan toedienen.

Na 6 maanden behandeling met Palynziq kan de noodzaak van een waarnemer opnieuw worden overwogen.

Voorafgaand aan zelfstandige zelfinjectie door de patiënt dient een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg het volgende te doen:

- de patiënt trainen en het vermogen van de patiënt om dit geneesmiddel zelf op de juiste wijze toe te dienen beoordelen;
- de waarnemer trainen om de klachten en verschijnselen van een acute systemische overgevoeligheidsreactie te herkennen en om medische spoedhulp in te roepen als er een reactie optreedt. Hij/zij moet ook worden getraind om het hulpmiddel voor adrenaline-injectie correct te gebruiken (auto-injector of voorgevulde spuit/pen).

Hertoediening volgend op lichte tot matige acute systemische overgevoeligheidsreacties: de voorschrijvende arts moet de risico's en voordelen overwegen van hertoediening van het geneesmiddel nadat de symptomen van de eerste lichte tot matige acute systemische overgevoeligheidsreactie zijn verdwenen (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Hertoediening van de eerste dosis moet worden uitgevoerd onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met het vermogen om acute systemische overgevoeligheidsreacties te behandelen.

De aanbevolen injectieplaatsen op het lichaam zijn: de voorkant van de dij in het midden en het onderste deel van de buikwand, behalve in een straal van 5 cm rond de navel. Als een verzorger (van de patiënt) de injectie toedient, zijn de bovenkant van de billen en de achterkant van de bovenarmen ook geschikte injectieplaatsen.

Palynziq mag niet worden geïnjecteerd in moedervlekken, littekens, pigmentvlekken, blauwe plekken, rash of gebieden waar de huid hard, gevoelig, rood, beschadigd, verbrand, ontstoken of getatoeëerd is. De injectieplaats moet op roodheid, zwelling of gevoeligheid worden gecontroleerd.

Patiënten of verzorgers moeten worden geadviseerd om de plaatsen voor subcutane injecties te roteren. Als er meer dan één injectie nodig is voor een enkele dosis, moeten de injectieplaatsen minstens 5 cm uit de buurt van elkaar liggen.

Palynziq is een transparante tot licht opaalachtige kleurloze tot bleekgele oplossing. De oplossing mag niet worden gebruikt als deze verkleurd of troebel is of als er zichtbare deeltjes aanwezig zijn.

### **4.3 Contra-indicaties**

Ernstige systemische overgevoeligheidsreactie of recidief van een lichte tot matige acute systemische overgevoeligheidsreactie op pegvaliase, overgevoeligheid voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een ander gepegyleerd geneesmiddel (zie rubriek 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

## Overgevoeligheidsreacties

Onder overgevoeligheidsreacties wordt een aantal begrippen verstaan, waaronder acute systemische overgevoeligheidsreacties, andere systemische overgevoeligheidsreacties zoals angio-oedeem en serumziekte die zich in een acute of chronische vorm kunnen voordoen, en lokale overgevoeligheidsreacties zoals injectieplaatsreacties of andere huidreacties.

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Palynziq en kunnen op elk willekeurig moment tijdens de behandeling optreden. Palynziq kan de overgevoeligheid voor andere gepegyleerde injecteerbare geneesmiddelen verhogen (zie “Effect van Palynziq op andere gepegyleerde injecteerbare geneesmiddelen”). Het risico op het optreden van een overgevoeligheidsreactie is 2,6 keer hoger in de inductie-/titratiefase dan in de onderhoudsfase.

Behandeling van overgevoeligheidsreacties moet worden gebaseerd op de ernst van de reactie; in klinische onderzoeken omvatte dit dosisaanpassing, onderbreking of stopzetting van de behandeling, aanvullende antihistaminica, antipyretica, corticosteroïden, adrenaline en/of zuurstof (zie rubrieken 4.2 “Wijze van toediening” en 4.8).

### *Acute systemische overgevoeligheidsreacties (Type III)*

Het onderliggende mechanisme voor acute systemische overgevoeligheidsreacties waargenomen in klinische onderzoeken was niet-IgE gemedieerde (immuuncomplexgemedieerde) overgevoeligheid type III (zie rubriek 4.3 en 4.8). Tot de waargenomen acute systemische overgevoeligheidsreacties behoren een combinatie van de volgende acute tekenen en symptomen: syncope, hypotensie, hypoxie, dyspneu, piepende ademhaling, ongemak of drukkend gevoel op de borst, tachycardie, angio-oedeem (zwellend van aangezicht, lippen, ogen en tong), overmatig blozen, rash, urticaria, pruritus en gastro-intestinale symptomen (braken, nausea en diarree). Acute systemische overgevoeligheidsreacties werden als ernstig beschouwd op basis van de aanwezigheid van cyanose of zuurstofsaturatie (SpO<sub>2</sub>) van lager dan of gelijk aan 92%, hypotensie (systolische bloeddruk lager dan 90 mmHg bij volwassenen) of syncope. Vier van de 16 (1%, 4/285) patiënten kregen in totaal 5 episodes van acute systemische overgevoeligheidsreacties die als ernstig werden beschouwd. Het risico op het optreden van een acute systemische overgevoeligheidsreactie is 6 keer hoger in de inductie-/titratiefase dan in de onderhoudsfase.

Acute systemische overgevoeligheidsreacties vereisen behandeling met adrenaline en medische spoedhulp. Een hulpmiddel voor adrenaline-injectie (auto-injector of voorgevulde spuit/pen) moet worden voorgeschreven aan patiënten die dit geneesmiddel ontvangen. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om een hulpmiddel voor adrenaline-injectie altijd bij zich te hebben tijdens de behandeling met Palynziq. Patiënten en waarnemers moeten worden geïnstrueerd om de klachten en verschijnselen van acute systemische overgevoeligheidsreacties te herkennen, alsook in het correcte gebruik van het hulpmiddel voor adrenaline-injectie en de noodzaak om medische spoedhulp in te roepen. De risico's geassocieerd met adrenalinegebruik moeten opnieuw worden overwogen bij het voorschrijven van Palynziq. Raadpleeg de productinformatie van adrenaline voor volledige informatie. Bij recidief van een lichte tot matige acute systemische overgevoeligheidsreactie dienen patiënten medische spoedhulp in te roepen en dient Palynziq permanent te worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

Vanwege de kans op acute systemische overgevoeligheidsreacties is premedicatie vereist voorafgaand aan elke dosis tijdens de inductie en titratie (zie rubriek 4.2 “Wijze van toediening”). Patiënten moeten worden geïnstrueerd om premedicatie in te nemen met een H1-receptorantagonist, een H2-receptorantagonist en een antipyreticum. Tijdens de onderhoudsbehandeling kan premedicatie worden overwogen voor volgende injecties gebaseerd op de verdraagbaarheid voor Palynziq van de patiënt. Tenminste gedurende de eerste 6 maanden behandeling waarin de patiënt zelf injecties toedient (d.w.z. wanneer de toediening niet gebeurt onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg), moet er een waarnemer aanwezig zijn tijdens en gedurende minstens 60 minuten na elke toediening (zie rubriek 4.2 “Wijze van toediening”).

### *Andere systemische overgevoelighedsreacties*

Bij andere ernstige systemische overgevoelighedsreacties (bijv. anafylaxie, ernstig angio-oedeem, ernstige serumziekte) dienen patiënten medische spoedhulp in te roepen en dient Palynziq permanent te worden stopgezet (zie rubriek 4.3).

### ***Hertoediening na een acute systemische overgevoelighedsreactie***

De voorschrijvende arts moet de risico's en voordelen overwegen van hertoediening van het geneesmiddel nadat de symptomen van de eerste lichte tot matige acute systemische overgevoelighedsreactie zijn verdwenen. Na hertoediening moet de eerste dosis worden toegediend met premedicatie onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met het vermogen om acute systemische overgevoelighedsreacties te behandelen. De voorschrijvende arts dient premedicatie te handhaven of hervatting van het gebruik van premedicatie te overwegen.

### Dosistitratie en tijd tot bereiken van respons

De tijd tot respons (bereiken van concentratie fenylalanine in het bloed  $\leq 600$  micromol/l) varieert bij patiënten. De tijd om een respons te bereiken liep van 0,5 tot 54 maanden. De meerderheid van de patiënten (67%) bereikte een respons bij in totaal 18 maanden behandeling. Nog eens 8% van de patiënten reageerde op Palynziq na 18 maanden behandeling. Als een patiënt geen klinisch relevante reductie van fenylalanine in het bloed bereikt na 18 maanden behandeling, moet voortzetting worden heroverwogen. De arts kan samen met de patiënt beslissen om de behandeling met Palynziq voort te zetten bij patiënten die andere gunstige effecten vertonen (bv. vermogen om de eiwitinname te verhogen uit intacte voeding of verbetering van neurocognitieve symptomen).

### Effect van Palynziq op andere gepegyleerde injecteerbare geneesmiddelen

Gepegyleerde eiwitten kunnen mogelijk een immuunrespons uitlokken. Doordat antistoffen zich binden aan het PEG-deel van pegvaliase, bestaat de kans dat ze zich binden aan andere gepegyleerde geneesmiddelen en dat overgevoeligheid voor andere gepegyleerde injecteerbare middelen toeneemt. In een onderzoek met een enkelvoudige dosis Palynziq bij volwassen patiënten met PKU kregen twee patiënten die gelijktijdige injecties ontvingen van een suspensie van medroxyprogesteronacetaat die PEG bevat, te maken met overgevoelighedsreacties. Een van de twee patiënten kreeg een overgevoelighedsreactie op dag 15 na een enkelvoudige dosis Palynziq binnen 15 minuten na toediening van medroxyprogesteronacetaat. Daarna kreeg zij een acute systemische overgevoelighedsreactie op dag 89 binnen 30 minuten na de volgende dosis van de injecteerbare medroxyprogesteronacetaatsuspensie. De tweede patiënte kreeg een overgevoelighedsreactie op dag 40 na een enkelvoudige dosis Palynziq binnen 10 minuten na toediening van een injecteerbare medroxyprogesteronacetaatsuspensie. In klinische onderzoeken met Palynziq ontwikkelde de meerderheid van de patiënten anti-PEG-IgM- en IgG-antistoffen na behandeling met Palynziq (zie rubriek 4.8). De impact van anti-PEG-antistoffen op de klinische effecten van andere PEG-bevattende geneesmiddelen is onbekend.

### Hypofenylalaninemie

In klinische onderzoeken ontwikkelde 46% van de patiënten hypofenylalaninemie (concentraties fenylalanine in het bloed lager dan 30 micromol/l in twee opeenvolgende metingen). Het risico op het optreden van hypofenylalaninemie is 2,1 maal hoger in de onderhoudsfase dan in de inductie-/titratiefase (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen om de concentratie fenylalanine in het bloed eenmaal per maand te monitoren. In geval van hypofenylalaninemie dient de eiwitinname via de voeding te worden verhoogd naar gepaste niveaus en vervolgens dient de dosis Palynziq, indien nodig, te worden verlaagd (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die hypofenylalaninemie krijgen ondanks gepaste concentraties eiwit in de voeding, zijn naar verwachting dosisreducties het meest doeltreffend om hypofenylalaninemie te behandelen. Patiënten die hypofenylalaninemie ontwikkelen, moeten elke 2 weken worden gemonitord

tot de concentratie fenylalanine in het bloed zich binnen een klinisch aanvaardbaar bereik bevindt. De klinische gevolgen van chronische hypofenylalaninemie op lange termijn zijn onbekend.

Uit dieronderzoek is gebleken dat hypofenylalaninemie bij zwangere vrouwen met PKU die worden behandeld met Palynziq, in verband kan worden gebracht met negatieve uitkomsten voor de foetus (zie rubrieken 4.6 en 5.3). De concentratie fenylalanine in het bloed moet vóór en tijdens de zwangerschap vaker worden gecontroleerd.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Palynziq bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is maternale reproductietoxiciteit gebleken die in verband werd gebracht met concentraties fenylalanine in het bloed lager dan de normale waarden (zie rubriek 5.3).

Niet onder controle gebrachte concentraties fenylalanine in het bloed (hyperfenylalaninemie) vóór en tijdens de zwangerschap worden in verband gebracht met een verhoogd risico op een miskraam, ernstige geboortedefecten (waaronder microcefalie en ernstige cardiale malformaties), intra-uteriene foetale groeivertraging en een toekomstige verstandelijke beperking met een laag IQ. In geval van hypofenylalaninemie tijdens de zwangerschap bestaat er een risico op intra-uteriene foetale groeivertraging. Er zijn geen bijkomende risico's door hypofenylalaninemie vastgesteld voor het ongeboren kind.

De concentratie fenylalanine in het bloed van de moeder moet strikt tussen 120 en 360 micromol/l worden gehouden, zowel voor als tijdens de zwangerschap. Palynziq wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met pegvaliase noodzakelijk maakt en alle alternatieve strategieën om de concentratie fenylalanine onder controle te brengen, zijn uitgeput.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of pegvaliase in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat pegvaliase in melk wordt uitgescheiden. In de jongen van deze dieren werd er geen systemische blootstelling van pegvaliase gedetecteerd. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Door het ontbreken van gegevens bij mensen dient Palynziq alleen te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven als het potentiële voordeel groter wordt geacht dan het potentiële risico voor de zuigeling.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens voor mensen beschikbaar. Er werd een kleiner aantal implantaties waargenomen bij normale vrouwelijke ratten na toediening van Palynziq (zie rubriek 5.3).



#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Palynziq heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Overgevoelighedsreacties, waaronder symptomen als duizeligheid of syncope, kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken kreeg de meerderheid van de patiënten injectieplaatsreacties (93%), artralgie (86%) en overgevoelighedsreacties (75%). De klinisch meest significante overgevoelighedsreacties omvatten acute systemische overgevoelighedsreactie (6%), angio-oedeem (7%) en serumziekte (2%) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

In klinische onderzoeken waren de bijwerkingenpercentages het hoogst in de inductie- en titratiefases (tijd voordat er een concentratie fenylalanine in het bloed lager dan 600 micromol/l werd bereikt op een stabiele dosis) samenvallend met de periode waarin de titers van IgM- en anti-PEG-antistoffen het hoogst waren. De percentages namen af in de tijd met het op gang komen van de cellulaire immuunrespons (zie de rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”).

##### Lijst in tabelvorm van bijwerkingen

Tabel 2 geeft bijwerkingen weer afkomstig uit klinische onderzoeken bij patiënten die werden behandeld met Palynziq.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met Palynziq**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking(en)</b>	<b>Inductie/titratie<sup>1</sup></b>	<b>Onderhoud</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfadenopathie	Vaak (9,8%)	Zeer vaak (16%)
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoelighedsreactie <sup>2</sup>	Zeer vaak (65%)	Zeer vaak (60%)
	Acute systemische overgevoelighedsreactie <sup>3</sup>	Vaak (4,6%)	Vaak (1,7%)
	Angio-oedeem <sup>3</sup>	Vaak (5,6%)	Vaak (2,8%)
	Serumziekte <sup>3</sup>	Vaak (2,1%)	Soms (0,6%)
	Anafylaxie <sup>4</sup>	Niet bekend	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak (42%)	Zeer vaak (47%)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten <sup>2</sup>	Zeer vaak (19%)	Zeer vaak (24%)
	Dyspneu <sup>2</sup>	Vaak (4,2%)	Vaak (7,3%)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Abdominale pijn <sup>2,5</sup>	Zeer vaak (19%)	Zeer vaak (30%)
	Nausea	Zeer vaak (25%)	Zeer vaak (28%)
	Braken	Zeer vaak (19%)	Zeer vaak (27%)

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking(en)</b>	<b>Inductie/titratie<sup>1</sup></b>	<b>Onderhoud</b>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia	Vaak (6,7%)	Zeer vaak (21%)
	Urticaria	Zeer vaak (25%)	Zeer vaak (24%)
	Rash	Zeer vaak (33%)	Zeer vaak (24%)
	Pruritus	Zeer vaak (25%)	Zeer vaak (23%)
	Erytheem	Zeer vaak (11%)	Vaak (6,7%)
	Huidexfoliatie	Soms (0,4%)	Vaak (1,7%)
	Maculopapulaire rash	Vaak (3,5%)	Vaak (1,79%)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie <sup>3</sup>	Zeer vaak (79%)	Zeer vaak (67%)
	Myalgie	Zeer vaak (11%)	Zeer vaak (12%)
	Gewrichtszwelling	Vaak (6,0%)	Vaak (3,9%)
	Skeletspierstijfheid	Vaak (4,2%)	Vaak (5,6%)
	Gewrichtsstijfheid	Vaak (6,3%)	Vaak (2,2%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreactie <sup>3</sup>	Zeer vaak (93%)	Zeer vaak (66%)
Onderzoeken	Hypofenylalaninemie	Zeer vaak (15%)	Zeer vaak (65%)
	Complementfactor C3 verlaagd <sup>6</sup>	Zeer vaak (66%)	Zeer vaak (73%)
	Complementfactor C4 verlaagd <sup>6</sup>	Zeer vaak (64%)	Zeer vaak (39%)
	Hooggevoelige CRP-concentratie verhoogd <sup>7</sup>	Zeer vaak (17%)	Zeer vaak (13%)

<sup>1</sup> De inductie- en titratiefase verwijzen naar de tijd voordat de concentratie fenylalanine in het bloed lager is dan 600 micromol/l op een stabiele dosis. Zodra de concentratie fenylalanine in het bloed lager dan 600 micromol/l op een stabiele dosis werd bereikt, werden patiënten daarna beschouwd als overgegaan in de onderhoudsfase.

<sup>2</sup> Onder overgevoeligheidsreacties wordt een aantal begrippen verstaan, waaronder acute systemische overgevoeligheidsreacties. Deze kunnen zich in verschillende vormen voordoen, waaronder angio-oedeem, duizeligheid, dyspneu, rash, serumziekte en urticaria.

<sup>3</sup> Raadpleeg Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

<sup>4</sup> De frequentie van anafylaxie in de postmarketingsetting kan niet worden bepaald.

<sup>5</sup> Abdominale pijn verwijst naar de volgende termen: abdominale pijn, bovenbuikpijn en abdominaal ongemak.

<sup>6</sup> Complementfactor C3/C4 verlaagd wordt gedefinieerd als het overgaan van een normale of hoge complementfactorwaarde bij de baseline tot een lage complementfactorwaarde na de baseline.

<sup>7</sup> Verwijst naar een concentratie hooggevoelig CRP (hsCRP) boven de bovengrens van normaal (hoger dan 0,287 mg/dl) over een periode van 6 maanden.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Artralgie en andere gewrichtsgerelateerde klachten en verschijnselen*

In klinische onderzoeken kreeg 86% van de patiënten episodes die consistent waren met artralgie (waaronder rugpijn, skeletspierstelselpijn, pijn in extremiteiten en nekpijn). Artralgie trad al op vanaf de eerste dosis en kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. Het risico op het optreden van artralgie is 3,1 keer hoger in de inductie-/titratiefase dan in de onderhoudsfase.

Ernstige artralgie (ernstige pijn die zelfzorgactiviteiten in het dagelijks leven beperkt) kwam voor bij 5% van de patiënten. Episodes van artralgie werden behandeld met gelijktijdige geneesmiddelen (bv. niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen, glucocorticoiden en/of antipyretica), dosisreducties, onderbreking van de behandeling of staken van de behandeling en 97% van de episodes van artralgie was verdwenen op het moment van het voltooien van het onderzoek.

Aanhoudende artralgie (die minstens 6 maanden duurt) trad op bij 7% van de patiënten. De dosis werd niet gewijzigd voor 96% van de episodes en alle episodes van aanhoudende artralgie verdwenen zonder restverschijnselen.

### *Injectieplaatsreacties*

Er werden injectieplaatsreacties gemeld bij 93% van de patiënten. De vaakst voorkomende injectieplaatsreacties (die optraden bij minstens 10% van de patiënten) waren reactie, erytheem, blauwe plekken, pruritus, pijn, zwelling, rash, induratie en urticaria. Het risico op het optreden van injectieplaatsreacties is 5,2 keer hoger in de inductie-/titratiefase dan in de onderhoudsfase.

Injectieplaatsreacties traden al op vanaf de eerste dosis en kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden. De gemiddelde duur van de injectieplaatsreacties bedroeg 10 dagen en 99% van de injectieplaatsreacties was verdwenen op het moment van het voltooien van het onderzoek.

Er werden drie injectieplaatsreacties gemeld die consistent waren met granulomateuze huidlaesies (elke reactie trad op bij één patiënt): granulomateuze dermatitis (trad op 15 maanden na behandeling met Palynziq en duurde 16 dagen), xanthogranuloom (trad op 12 maanden na behandeling met Palynziq en duurde 21 maanden) en necrobiosis lipoidica diabetorum (trad op 9 maanden na behandeling met Palynziq en duurde 9 maanden). Necrobiosis lipoidica diabetorum werd behandeld met steroïdeninjecties en gecompliceerd door een *Pseudomonas*-infectie. Al deze injectieplaatsreacties verdwenen. Eén patiënt meldde een wekedeleninfectie geassocieerd met mesenterische panniculitis, wat resulteerde in het stopzetten van de behandeling.

### *Cutane reacties (niet beperkt tot de injectieplaats) die $\geq 14$ dagen duren*

In klinische onderzoeken kreeg 47% van de patiënten behandeld met Palynziq cutane reacties (niet beperkt tot de injectieplaats) die minstens 14 dagen duurden. Het risico op het optreden van cutane reacties die ten minste 14 dagen duren, is 1,5 keer hoger in de inductie-/titratiefase dan in de onderhoudsfase.

De vaakst gemelde cutane reacties (bij minstens 5% van de patiënten) waren pruritus, rash, erytheem en urticaria. Andere reacties die zijn gemeld, omvatten huidexfoliatie, gegeneraliseerde rash, erythemateuze rash, maculopapulaire rash en jeukende rash. De gemiddelde (SD) duur van deze reacties bedroeg 63 (76) dagen en 86% van deze reacties was verdwenen op het moment van het voltooien van het onderzoek.

## Immunogeniciteit

Alle patiënten die werden behandeld met Palynziq ontwikkelden een aanhoudende totale anti-pegvaliase-antistofrespons (TAb) waarbij bijna alle patiënten positief werden tegen week 4. De gemiddelde TAb-titers bleven gehandhaafd tijdens de langetermijnbehandeling (meer dan 3 jaar na initiatie van de behandeling). Antifenyalanine-ammoniumlyase (PAL)-IgM werd gedetecteerd bij bijna alle behandelde patiënten 2 maanden na de initiatie van de behandeling, waarbij de incidentie en de gemiddelde titers na verloop van tijd geleidelijk verminderden. Anti-PAL-IgG werd na 4 maanden

bij bijna alle patiënten gedetecteerd en bleven relatief stabiel tijdens de behandeling op lange termijn. Pegvaliase induceerde anti-PEG-IgM- en anti-IgG-responsen werden gedetecteerd bij bijna alle patiënten, waarbij de gemiddelde titers piekten bij 1 tot 3 maanden na de start van de behandeling en vervolgens terugkeerden naar de baselineconcentraties bij de meeste patiënten 6 tot 9 maanden na de start van de behandeling. Neutraliserende antistoffen (NAb) die in staat zijn om de PAL-enzymactiviteit te remmen, werden bij een meerderheid van de patiënten gedetecteerd 1 jaar na de start van de behandeling en de gemiddelde titers waren relatief stabiel gedurende de langetermijnbehandeling.

Alle 16 patiënten die acute systemische overgevoeligheidsreacties kregen, testten negatief op pegvaliase-specifieke IgE op of kort na het tijdstip van de episode van acute systemische overgevoeligheidsreacties. Deze reacties waren consistent met een type III immuuncomplex-gemedieerd overgevoeligheidsmechanisme en waren het meest frequent in de vroege fases van de behandeling (tijdens de inductie- en titratieperioden) wanneer de vroege immuunrespons werd gedomineerd door PEG-IgM-, PEG-IgG- en PAL-IgM-responsen en de C3/C4-concentraties op hun laagst waren. Het aantal overgevoeligheidsreacties nam af na verloop van tijd in de onderhoudsfase naarmate de incidentie van deze antilichamen afnam en C3/C4-concentraties terugkeerden naar de baselinewaarden. De aanwezigheid van antistoftiters was geen voorspellende factor voor overgevoeligheidsreacties.

In klinische onderzoeken werd er een rechtstreekse correlatie tussen plasmablootstelling aan pegvaliase en een afname van fenylalanine in het bloed waargenomen. De plasmablootstelling van pegvaliase stond voornamelijk onder invloed van de immuunrespons op pegvaliase. Patiënten met lagere antistoftiters voor alle antistofanalysten (waaronder NAb) hadden hogere concentraties pegvaliase door een lagere immuungemedieerde klaring van pegvaliase. Als gevolg daarvan was het waarschijnlijker dat deze patiënten hypofenylalaninemie ontwikkelden. Patiënten met hogere antistoftiters hadden hogere doses nodig om de klaring te compenseren en een afname van de concentratie fenylalanine in het bloed te bereiken. Vanwege de substantiële variabiliteit in antistoftiters tussen patiënten was er geen specifieke antistoftiter voorspellend voor de dosis pegvaliase nodig om een substantiële afname van fenylalanine in het bloed te bereiken, of voor de ontwikkeling van hypofenylalaninemie. Tijdens vroege behandeling (minder dan 6 maanden na toediening van Palynziq) wanneer de immuungemedieerde klaring hoog was en de doses laag, bereikten patiënten met hogere antistoftiters minder afname van fenylalanine in het bloed. Na maturatie van de vroege immuunrespons (meer dan 6 maanden na toediening van Palynziq) en dosisaanpassing voor het reguleren van de fenylalanineconcentratie in het bloed bij langetermijnbehandeling, bleef de gemiddelde concentratie fenylalanine in het bloed dalen bij patiënten die de behandeling voortzetten (zie rubriek 5.1). Antistoftiters waren stabiel bij langetermijnbehandeling en dosisstijgingen werden niet in verband gebracht met verhoogde antistoftiters. De gemiddelde dosisconcentraties stabiliseerden dus ook bij langetermijnbehandeling en er was een aanhoudend therapeutisch effect.

### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten jonger dan 16 jaar.

Twaalf patiënten (11 patiënten uit onderzoek 301) van 16 tot 18 jaar ontvingen behandeling met Palynziq. De bijwerkingen waren vergelijkbaar van soort en frequentie met de bijwerkingen bij volwassen patiënten.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken werden doses pegvaliase onderzocht tot 150 mg/dag en werden er geen specifieke klachten of verschijnselen geïdentificeerd na deze hogere doses. Er werden geen verschillen in het veiligheidsprofiel geobserveerd. Zie rubriek 4.4 en 4.8 voor informatie over het behandelen van bijwerkingen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diverse spijsverterings- en stofwisselingsmiddelen, enzymen, ATC-code: A16AB19

Pegvaliase is rAvPAL-geconjugeerd met lineaire 20 kDa NHS-PEG aan een substitutiegraad van 28 tot 44 mol polymeer/mol eiwit. De gemiddelde moleculaire massa bedraagt ongeveer 1.000 kDa, waarvan het deel eiwitten ongeveer 248 kDa uitmaakt.

#### Werkingsmechanisme

Pegvaliase is een gepegyleerd recombinant fenylalanine-ammoniumlyase-enzym dat fenylalanine omzet in ammonium en *trans*-kaneelzuur, stoffen die voornamelijk door stofwisseling in de lever worden geëlimineerd.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van Palynziq bij de behandeling van PKU zijn aangetoond bij patiënten met fenylketonurie in onderzoek 301, een open-labelonderzoek om de behandeling met Palynziq te starten en onderzoek 302, een vervolgonderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid.

#### *Onderzoek 301: start van de behandeling (inductie en titratie)*

Onderzoek 301: een open-label, gerandomiseerd (1:1), multicenteronderzoek bij patiënten met PKU ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van zelf toegediende Palynziq in een inductie-/titratie-/onderhoudsdosischema. De 261 ingeschreven patiënten waren tussen 16 en 55 jaar oud (gemiddeld: 29 jaar) en hadden een gemiddelde concentratie fenylalanine van 1.233 micromol/l bij baseline. Bij start van de behandeling was bij 253 (97%) patiënten fenylalanine in het bloed onvoldoende onder controle (concentratie fenylalanine in het bloed hoger dan 600 micromol/l) en 8 patiënten hadden een concentratie fenylalanine in het bloed van lager dan of gelijk aan 600 micromol/l. Patiënten die eerder werden behandeld met sapropterine werden verplicht deze behandeling minstens 14 dagen vóór de eerste dosis Palynziq stop te zetten. Bij baseline ontvingen 149 (57%) patiënten een deel van hun totale eiwitinname uit medische voeding en 41 van de 261 (16%) patiënten volgden een fenylalanine-beperkt dieet (gedefinieerd als inname van meer dan 75% van de totale eiwitinname uit medische voeding). Patiënten startten de behandeling met Palynziq met een inductiekuur (2,5 mg eenmaal per week gedurende 4 weken) en werden op stapsgewijze manier getitreerd (stijgende dosis en frequentie) om hun gerandomiseerde doeldosis van 20 mg eenmaal daags of 40 mg eenmaal daags te ontvangen. De duur van de titratie varieerde tussen patiënten en was gebaseerd op de verdraagbaarheid van de patiënt (tot 30 weken). Voor dit onderzoek werd de onderhoudsperiode gedefinieerd als minstens 3 weken dosering aan de gerandomiseerde doses van 20 mg of 40 mg eenmaal daags.

Van de 261 ingeschreven patiënten bereikten 195 (75%) patiënten hun gerandomiseerde onderhoudsdosis (103 patiënten in de groep met 20 mg eenmaal daags en 92 patiënten in de groep met 40 mg eenmaal daags). Patiënten in de gerandomiseerde groep met 20 mg eenmaal daags bereikten hun onderhoudsdosis na een mediane tijd van 10 weken (bereik: 9 tot 29 weken) en patiënten in de groep met 40 mg eenmaal daags bereikten hun onderhoudsdosis na een mediane tijd van 11 weken (bereik: 10 tot 33 weken). Van de 261 patiënten die werden ingeschreven in

onderzoek 301, gingen 152 patiënten door met de geschiktheidsfase van onderzoek 302 en 51 patiënten gingen rechtstreeks van onderzoek 301 door in de verlengingsfase op lange termijn van onderzoek 302.

#### *Onderzoek 302: werkzaamheidsbeoordeling*

Onderzoek 302 was een vervolgonderzoek (van onderzoek 301) en omvatte: een open-label geschiktheidsfase, een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde testfase met stopzetting (RDT, randomised discontinuation trial) en een open-label verlengingsfase op lange termijn.

#### Geschiktheidsfase

Een totaal van 164 patiënten die eerder werden behandeld met Palynziq (152 patiënten uit onderzoek 301 en 12 patiënten uit andere onderzoeken met Palynziq) zetten de behandeling tot 13 weken lang voort.

Van de 164 patiënten die deelnamen aan de geschiktheidsfase van onderzoek 302, voldeden 86 patiënten aan het geschiktheids criterium (bereikten minstens 20% gemiddelde afname van fenylalanine in het bloed ten opzichte van de baselinewaarde vóór de behandeling met hun gerandomiseerde dosis binnen 13 weken) en zij gingen door naar de RDT; 12 patiënten stopten de behandeling en 57 patiënten gingen niet door naar de RDT en zetten de behandeling met Palynziq voort in de langetermijn-verlengingsfase van onderzoek 302, waar het was toegestaan om de dosis te verhogen.

#### *Testfase met gerandomiseerde stopzetting (RDT)*

In de dubbelblind, placebogecontroleerde RDT-fase werden patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om door te gaan met hun gerandomiseerde dosering (20 mg/dag of 40 mg/dag) of om overeenkomstig placebo te ontvangen gedurende 8 weken.

Het primaire eindpunt was de verandering van RDT-baseline tot RDT-week 8 in de concentratie fenylalanine in het bloed. Bij patiënten die werden behandeld met Palynziq bleef de daling fenylalanine in het bloed gehandhaafd, in vergelijking met de placebopatiënten bij wie de concentratie fenylalanine in het bloed terugkeerde naar de baselineconcentratie vóór de behandeling na 8 weken ( $p < 0,0001$ , zie tabel 3).

**Tabel 3: Gemiddelde verandering kleinste kwadraten van RDT-baseline in de concentratie fenylalanine in het bloed (micromol/l) ten opzichte van RDT-week 8 bij patiënten met PKU (onderzoek 302)**

Gerandomiseerde onderzoeksgroep	Concentratie fenylalanine in het bloed (micromol/l) Gemiddelde (SD)			Gem. verandering kleinste kwadraten van onderzoek 302 RDT-baseline tot week 8 (95% BI)	Behandelingsverschil in gem. verandering kleinste kwadraten (95% BI) P-waarde <sup>2</sup>
	Vóór behandeling baseline <sup>1</sup>	Onderzoek 302 RDT-baseline	Onderzoek 302 RDT-week 8		
Palynziq 20 mg eenmaal daags <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
Placebo 20 mg eenmaal daags <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 eenmaal daags <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
Placebo 40 mg eenmaal daags <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> Concentratie fenylalanine in het bloed vóór de start van de behandeling met Palynziq.

<sup>2</sup> Gebaseerd op de methode van mixed-model herhaalde metingen (MMRM) met interactie tussen behandelgroep, bezoek en behandelgroep per bezoek (het tijdsprofiel van de verandering fenylalanine in het bloed wordt afzonderlijk voor elke behandelgroep beoordeeld) als factoren voor het aanpassen van de concentratie fenylalanine in het bloed bij de baseline.

<sup>3</sup> Uit de behandelgroepen met Palynziq (20 mg/dag of 40 mg/dag) werden negen patiënten in de analyse van week 8 uitgesloten: 4 patiënten voltooiden de RDT niet omwille van bijwerkingen (1 patiënt zette de behandeling stop en 3 patiënten gingen over naar de langetermijn-verlengingsfase) en de resterende 5 patiënten voltooiden de fenylalaninebeoordeling niet binnen het tijdsvenster voor week 8 (dag 43 tot 56).

<sup>4</sup> Uit de placebogroepen (20 mg/dag of 40 mg/dag) werden vijf patiënten in de analyse van week 8 uitgesloten:

1 patiënt voltooide de RDT niet omwille van bijwerkingen en ging over naar de langetermijn-verlengingsfase en de resterende 4 patiënten voltooiden de fenylalaninebeoordeling niet binnen het tijdsvenster voor week 8 (dag 43 tot 56).

Symptomen van aandachtsverlies en stemmingswisselingen werden ook beoordeeld tijdens deze periode. Er werden geen verschillen waargenomen in aandachtsverlies en stemming tussen patiënten die werden gerandomiseerd naar placebo in vergelijking met patiënten gerandomiseerd naar Palynziq tijdens deze 8 weken.

#### Langetermijn-verlengingsfase

Patiënten gingen door met de behandeling met Palynziq in de open-label verlengingsfase op lange termijn en de dosis werd door de arts aangepast (5, 10, 20, 40 en 60 mg/dag) om verdere reducties van de concentratie fenylalanine te bereiken en de eerder bereikte concentratie fenylalanine te handhaven.

#### Algemene behandelingservaring uit onderzoek 301 en onderzoek 302

Op het moment van het voltooiën van het onderzoek ondergingen 188 van de 261 patiënten al minstens 1 jaar behandeling, hadden 4 patiënten de behandeling voltooid en hadden 69 patiënten de behandeling stopgezet in het eerste jaar. Van deze 188 patiënten ondergingen 165 patiënten behandeling gedurende minstens 2 jaar, zetten 22 patiënten de behandeling stop in het tweede jaar en zetten 9 patiënten de behandeling stop na 2 jaar behandeling. Van de 100 patiënten die de behandeling stopzetten, gebeurde dat bij 40 patiënten omwille van een bijwerking, bij 29 patiënten omwille van een beslissing van de patiënt, bij 10 patiënten omwille van een beslissing van een arts en bij 21 patiënten om andere redenen (bv. uitval (lost to follow-up), zwangerschap of protocolafwijking).

De werkzaamheidsresultaten in de tijd worden in tabel 4 en figuur 1 weergegeven.

#### Concentratie fenylalanine in de tijd

De gemiddelde concentratie fenylalanine in het bloed daalde van 1.233 micromol/l bij baseline tot 565 micromol/l in maand 12 (n=164) en 333 micromol/l in maand 24 (n=89) en deze afnames in gemiddelde concentratie fenylalanine in het bloed bleven gehandhaafd tot maand 36 (371 micromol/l; n=84) (zie tabel 4 en figuur 1). De mediane verandering ten opzichte van baseline was -634 micromol/l in maand 12, -968 micromol/l in maand 24 en -895 micromol/l in maand 36.

#### ADHD-aandachtsverlies en PKU-POMS-verwardheid in de tijd

Symptomen van aandachtsverlies werden beoordeeld met de subschaal voor aandachtsverlies van de door de onderzoeker beoordeelde Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS IV). De ADHD-RS IV-aandachtsverlies-subschaal gaat van 0 tot 27: hogere scores geven een grotere mate van beperking aan en een score onder 9 geeft aan dat de patiënt asymptomatisch is (d.w.z. heeft een score binnen het normale bereik). De resultaten voor de ADHD-aandachtsverlies-subschaal in de tijd worden weergegeven in tabel 4. De gemiddelde afname (verbetering suggererend) ten opzichte van de score voor ADHD-RS-aandachtsverlies bij baseline lag boven het minimaal klinisch relevant verschil (MCID, Minimal Clinically Important Difference) voor volwassenen met ADHD (gedefinieerd als een afname van minstens 5,2) in maand 18 (n=168; een afname van 5,3), maand 24 (n=159; een afname van 5,9) en maand 36 (n=142; een afname van 6,6). Bij patiënten met scores voor ADHD-aandachtsverlies bij baseline > 9 (wijzend op symptomen van aandachtsverlies bij baseline), was de gemiddelde afname in de score voor ADHD-aandachtsverlies

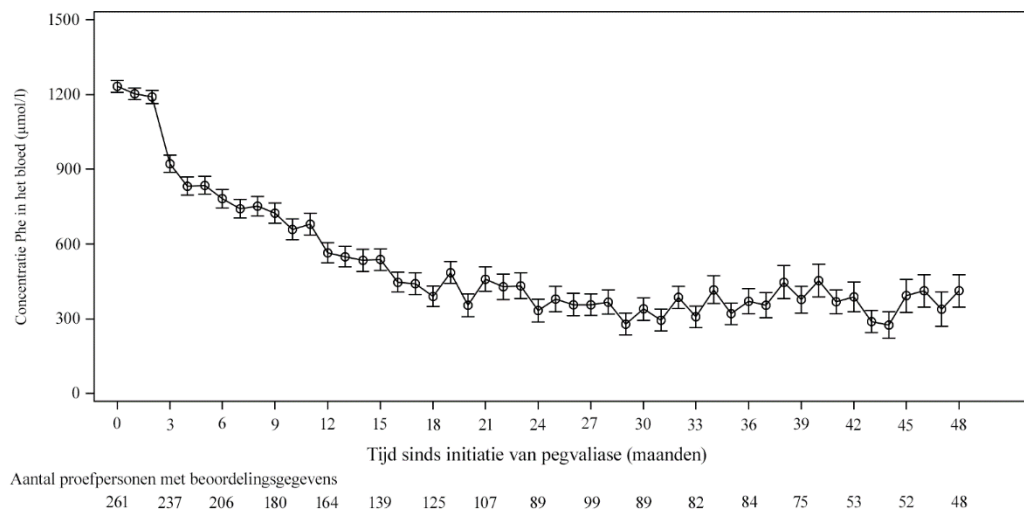
ten opzichte van de baseline (verbetering suggererend), boven de geschatte MCID voor volwassenen met ADHD in maand 12 (n=80; een afname van 7,8), maand 18 (n=78; een afname van 8,9), maand 24 (n=76; een afname van 9,6) en maand 36 (n=66; een afname van 10,7).

Stemmingsymptomen (verwardheid, vermoeidheid, depressie, spanning-angst, levenskracht en woede) werden beoordeeld aan de hand van het POMS-instrument (Profile of Mood States) dat werd aangepast specifiek voor PKU (PKU-POMS). De subschaal PKU-POMS-verwardheid (gaande van 0 tot 12 punten met hogere scores die een grotere mate van beperking aantonen) werd beschouwd als het meest gevoelig voor veranderingen in de concentratie fenylalanine in het bloed. De resultaten voor de subschaal PKU-POMS-verwardheid in de tijd worden weergegeven in tabel 4. De gemiddelde verandering ten opzichte van de baselinewaarden van de subschaal PKU-POMS-verwardheid (verbetering suggererend) lag boven MCID (gedefinieerd als een afname van minstens 1) in maand 12 (n=130; een afname van 1,6), maand 18 (n=123; een afname van 2), maand 24 (n=116; een afname van 2,2) en maand 36 (n=103; een afname van 2,2).

#### *Veranderingen in eiwitname uit intacte voeding in de tijd*

De mediane eiwitname uit intacte voeding steeg in maand 12 (4 g toename ten opzichte van baseline), maand 24 (14 g toename ten opzichte van baseline) en maand 36 (20 g toename ten opzichte van baseline).

**Figuur 1: Gemiddelde (SE) concentratie fenylalanine in de tijd**





**Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in maand 12, maand 18, maand 24 en maand 36 bij patiënten behandeld met Palynziq**

	Baseline	Maand 12	Maand 18	Maand 24	Maand 36
<b>Fenylalanine in het bloed<sup>1</sup></b>					
N	261	164 <sup>2</sup>	125 <sup>2</sup>	89 <sup>2</sup>	84 <sup>2</sup>
Gemiddelde (SD) fenylalanine in het bloed (micromol/l)	1.233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Verandering t.o.v. baseline (micromol/l)					
Gemiddelde (SD)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Mediaan		-634	-920	-968	-895
<b>ADHD-aandachtsverlies<sup>3</sup>-subschaal (beoordeeld door onderzoeker)</b>					
N	253	178	175	166	147
Gemiddelde (SD) score voor aandachtsverlies	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Verandering t.o.v. score voor aandachtsverlies bij baseline (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)
Gemiddelde (SD)		-4	-5	-5	-5
Mediaan					
<b>ADHD-aandachtsverlies<sup>3</sup>-subschaal (beoordeeld door onderzoeker) met baselinescore &gt; 9</b>					
N	116	80	78	76	66
Gemiddelde (SD) score voor aandachtsverlies	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Verandering t.o.v. score voor aandachtsverlies bij baseline (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)
Gemiddelde (SD)		-7	-9	-10	-12
Mediaan					
<b>PKU-POMS-verwardheid<sup>3</sup>-subschaal (zelf beoordeeld)</b>					
N	170	181	178	168	152
Gemiddelde (SD) score voor verwardheid	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Verandering t.o.v. score voor verwardheid bij baseline (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)
Gemiddelde (SD)		-1	-2	-2	-2
Mediaan					
<b>Eiwitname uit intacte voeding (g)</b>					
N	250	160	111	83	80
Gemiddelde (SD)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Verandering t.o.v. eiwitname bij baseline (n) <sup>4</sup>	-	n=154 9 (25)	n=106 12 (25)	n=80 16 (27)	n=78 24 (31)
Gemiddelde (SD)		4	9	14	20
Mediaan					

<sup>1</sup> Fenylalaninewaarden na baseline werden in kaart gebracht volgens het meest nabije maandelijkse bezoek (d.w.z. binnen een tijdsvenster van 1 maand).

<sup>2</sup> Geeft het aantal patiënten weer die een bepaald tijdstip (maand 12/maand 18/maand 24/maand 36) in de behandeling bereikten op het moment van afsluiten van de gegevensverzameling en bij wie er een geplande fenylalaninebeoordeling plaatsvond op dat tijdstip.

<sup>3</sup> Waarden voor ADHD-aandachtsverlies/PKU-POMS-verwardheid na baseline werden in kaart gebracht volgens het meest nabije driemaandelijkse bezoek (d.w.z. binnen een tijdsvenster van 3 maanden).

<sup>4</sup> De verandering t.o.v. baseline werd gebaseerd op proefpersonen met beschikbare metingen op beide tijdstippen. Er werd niet bij alle proefpersonen een score voor ADHD-aandachtsverlies bij baseline en voor POMS-verwardheid afgenomen.

Van de 253 patiënten met onvoldoende onder controle gebrachte fenylalanineconcentraties in het bloed (concentratie fenylalanine in het bloed hoger dan 600 micromol/l) bij baseline in onderzoek 301:

- 54% van de patiënten, 69% van de patiënten en 72% van de patiënten bereikten een concentratie fenylalanine in het bloed  $\leq$  600 micromol/l, respectievelijk na 12, 24 en 36 maanden;
- 44% van de patiënten, 62% van de patiënten en 67% van de patiënten bereikten een concentratie fenylalanine in het bloed  $\leq$  360 micromol/l, respectievelijk na 12, 24 en 36 maanden.

*Impact van afname fenylalanine in het bloed op ADHD-aandachtsverlies en PKU-POMS-verwardheid*  
Een analyse van de subschalen ADHD-aandachtsverlies en PKU-POMS-verwardheid in functie van de verandering in fenylalanine in het bloed vanaf de baselinekwartielen toonde aan dat patiënten met de grootste afnames van fenylalanine de grootste verbeteringen hadden op de subschalen voor ADHD-aandachtsverlies en PKU-POMS-verwardheid.

### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten jonger dan 16 jaar.

Van de 261 patiënten in onderzoek 301 waren 11 patiënten tussen 16 en 18 jaar oud bij de inschrijving. Alle 11 patiënten hadden een onvoldoende onder controle gebrachte fenylalanineconcentratie in het bloed (concentratie fenylalanine in het bloed hoger dan 600 micromol/l) bij baseline. Deze patiënten ontvingen hetzelfde inductie-/titratie-/onderhoudsschema als patiënten van 18 jaar en ouder in dit onderzoek. De gemiddelde (SD) verandering t.o.v. baseline was 20 (323) micromol/l in maand 12 (n=9), -460 (685) micromol/l in maand 24 (n=5) en -783 (406) micromol/l in maand 36 (n=5). Van de 11 patiënten die aanvankelijk werden ingeschreven in onderzoek 301, bereikten 3 patiënten een concentratie fenylalanine in het bloed  $\leq$  600 micromol/l na 12 maanden. 7 patiënten bereikten deze drempel bij 24 maanden en 8 patiënten bij 36 maanden.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Palynziq in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hyperfenylalaninemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Pegvaliase is een gepegyleerd recombinant fenylalanine-ammoniumlyase (rAvPAL), afgeleid van de cyanobacterie *Anabaena variabilis* tot expressie gebracht in *Escherichia coli*. Het doel van de PEGylatie van rAvPAL is het verminderen van de immuunherkenning van het rAvPAL-bacterie-eiwit en het verhogen van de halfwaardetijd.

De farmacokinetiek van pegvaliase vertoont grote interpatiënt- en intrapatiëntvariabiliteit vanwege de heterogeniteit van de immuunrespons bij volwassen patiënten met PKU. De immuunrespons beïnvloedt de klaring en de tijd tot steady-state. De immuunrespons stabiliseert zich over een periode van 6 tot 9 maanden totale behandeling.

### Absorptie

Na een enkelvoudige subcutane dosis (0,01, 0,03 of 0,1 mg/kg) wordt pegvaliase traag geabsorbeerd met een mediane  $t_{max}$  van 3,5 tot 4 dagen (individueel bereik van 2,5 tot 7 dagen). De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door verschillende injectieplaatsen op het lichaam (zie rubriek 4.2). De absolute biologische beschikbaarheid bij mensen is onbekend.

## Distributie

Het gemiddelde (SD) voor schijnbaar distributievolume ( $V_z/F$ ) bij steady-state na doses van 20 mg en 40 mg bedroeg respectievelijk 26,4 l (64,8 l) en 22,2 l (19,7 l).

## Biotransformatie

Na cellulaire opname verloopt de stofwisseling van fenylalanine-ammoniumlyase (PAL) naar verwachting via katabole reactiepaden en wordt PAL afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren. Het PEG-molecuul is metabool stabiel en wordt naar verwachting afgesplitst van het PAL-eiwit en voornamelijk geëlimineerd via glomerulaire filtratie in de nieren.

## Eliminatie

Pegvaliase wordt voornamelijk geklaard door immuungemedieerde mechanismen na herhaalde dosering. In klinische onderzoeken zijn anti-PAL, anti-PEG en anti-pegvaliase hoofdzakelijk geïdentificeerd als IgG en IgM. Ook zijn relatief lage titers van IgE waargenomen. In de onderhoudsfase van de behandeling wordt steady-state verwacht 4 tot 24 weken na de start van de onderhoudsdosis. De gemiddelde (SD) halfwaardetijd voor 20 mg en 40 mg was respectievelijk 47,3 uur (41,6 uur) en 60,2 uur (44,6 uur). De individuele waarden voor het bereik van de halfwaardetijd variëren van 14 tot 132 uur. Het PEG-molecuul wordt naar verwachting voornamelijk geëlimineerd via glomerulaire filtratie in de nieren.

## Lineariteit/non-lineariteit

Tijdens de dosisescalatie van 20 mg/dag tot 40 mg/dag en 40 mg/dag tot 60 mg/dag werd er een grotere dosisproportionele toename in blootstelling waargenomen.

## Specifieke populaties

Een analyse van de gegevens over de pegvaliaseconcentratie uit klinische onderzoeken gaf aan dat lichaamsgewicht, geslacht en leeftijd geen significant effect hebben op de farmacokinetiek van pegvaliase. Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd om het effect te beoordelen van verminderde nier- of leverfunctie op de farmacokinetiek van pegvaliase.

## Blootstellingseffect

Een PK/PD-analyse met de fase III-gegevens heeft een geïnverteerde relatie tussen pegvaliaseblootstelling en fenylalinerespons aangetoond, die kan worden beïnvloed door inname van fenylalanine via de voeding. Bij lagere C<sub>dal</sub>waarde-concentraties van pegvaliase < 10.000 ng/ml hebben patiënten met hogere inname van fenylalanine via de voeding vaker een hogere concentratie fenylalanine in het bloed dan bij dezelfde C<sub>dal</sub>waarde-concentratie en lagere inname van fenylalanine via de voeding, wat verzadiging van het enzym (d.w.z. rAvPAL) suggereert. Bij hoge C<sub>dal</sub>waarde-concentraties van pegvaliase ≥ 10.000 ng/ml zijn de meeste concentraties van fenylalanine in het bloed (97%) ≤ 30 micromol/l, zelfs wanneer de inname van fenylalanine via de voeding hoog is. Een dosisreductie van pegvaliase moet dan ook worden overwogen voor patiënten met hypofenylalaninemie ondanks voldoende eiwitinname via de voeding (zie rubriek 4.2).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Dosisafhankelijke verminderingen van gewichtstoename, toegeschreven aan concentraties fenylalanine lager dan normale concentraties bij normale dieren (apen, ratten en konijnen), werden waargenomen in toxicologische onderzoeken met enkelvoudige en herhaalde doses en ook in ontwikkelings- en reproductietoxiciteitsonderzoeken met pegvaliase. Verlaagde concentratie van fenylalanine in plasma en verminderde gewichtstoename waren omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Bij cynomolgusapen waren de incidentie en de ernst van arteriële ontsteking dosisafhankelijk. De arteriële ontsteking werd waargenomen in een groot aantal organen en weefsels bij klinisch relevante blootstellingen in de 4 en 39 weken durende toxicologische onderzoeken met herhaalde doses. De arteriële ontsteking die in deze onderzoeken werd waargenomen omvatte kleine slagaders en arteriolen in een grote verscheidenheid aan organen en weefsels en op subcutane injectieplaatsen. Arteriitis werd toegeschreven aan de immuungemedieerde respons geassocieerd met de chronische toediening van lichaamsvreemd eiwit aan de dieren. De vasculaire ontsteking die in deze onderzoeken werd waargenomen, was omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Bij ratten werd dosisafhankelijke vacuolisatie, toegeschreven aan pegvaliasebehandeling, waargenomen bij klinisch relevante blootstellingen in de 4 en 26 weken durende toxiciteitsonderzoeken in meerdere organen en weefsels, maar niet bij cynomolgusapen. Er werd geen vacuolisatie waargenomen in de hersenen. In alle weefsels, met uitzondering van de nieren, verdwenen vacuolen of verminderde de ernst tegen het eind van de herstelperiode, wat partiële omkeerbaarheid suggereert. De vacuolisatie die in deze onderzoeken werd waargenomen, werd niet in verband gebracht met enige orgaangerelateerde toxiciteiten zoals bepaald door klinische chemische analyse/urineanalyse en histopathologische analyse. De klinische significantie van deze bevindingen en functionele gevolgen zijn onbekend.

Ongewenste reproductieve effecten en ontwikkelingseffecten van pegvaliase waren dosisafhankelijk bij ratten en konijnen en omvatten een verlaagd implantatiepercentage, kleinere worpgrootte, lager foetusgewicht en een toename van het aantal foetale veranderingen. Bijkomende bevindingen bij ratten omvatten een groter aantal abortussen, foetale misvormingen en meer embryo-/foetussterfte. Deze bevindingen traden op in aanwezigheid van maternale toxiciteit (verlaagd lichaamsgewicht, verlaagd ovariumgewicht en verminderde voedselopname) en werden in verband gebracht met een aanzienlijke afname van de concentratie fenylalanine in matернаal bloed, lager dan de normale concentratie bij dieren zonder PKU. De bijdrage van maternale fenylalaninedepletie aan de incidentie van embryo-foetale ontwikkelingseffecten werd niet beoordeeld.

In het peri-/postnatale onderzoek zorgde pegvaliase voor lager gewicht van de jongen, kleinere worpgrootte en slechtere overleving van de nakomelingen tijdens het zogen en ook vertraagde seksuele maturatie van de nakomelingen wanneer subcutaan toegediend bij ratten bij een dosis van 20 mg/kg per dag. De effecten bij de nakomelingen werden in verband gebracht met maternale toxiciteit.

Langetermijnonderzoeken bij dieren om het carcinogeen potentieel te evalueren of onderzoeken om het mutageen potentieel te evalueren, zijn niet uitgevoerd met pegvaliase. Op basis van het werkingsmechanisme is pegvaliase naar verwachting niet tumorigeen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Trometamol  
Trometamolhydrochloride  
Natriumchloride  
*trans*-kaneelzuur  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Palynziq kan worden bewaard in de verzegelde tray buiten de koelkast (onder 25 °C) voor een enkele periode tot 30 dagen met bescherming tegen warmtebronnen. Na het verwijderen uit de koelkast mag het product niet terug in de koelkast worden geplaatst.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Voor bijkomende informatie over bewaren buiten de koelkast (onder 25 °C), zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1 ml voorgevulde spuit vervaardigd uit type I borosilicaatglas, uitgerust met een roestvrijstalen naald van 26 G, naaldbeveiliging, plunjerstaaf uit polypropyleen en rubberen spuitstopper uit chlorobutyl of broombutyl met fluoropolymeercoating. De automatische naaldbescherming bestaat uit een transparante naaldbeschermer uit polycarbonaat en een roestvrijstalen veer binnen de naaldbeschermer. Na de injectie zet de veer uit, wat ervoor zorgt dat de naald wordt afgedekt door de naaldbeschermer.

Voorgevulde spuit 2,5 mg (witte plunjer):  
elke verpakking bevat 1 voorgevulde spuit.

Voorgevulde spuit 10 mg (groene plunjer):  
elke verpakking bevat 1 voorgevulde spuit.

Voorgevulde spuit 20 mg (blauwe plunjer):  
elke verpakking bevat 1 of 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Na de injectie trekt de naald automatisch terug in de naaldbeschermer, waardoor de naald veilig wordt afgedekt.

Instructies voor het voorbereiden en toedienen van Palynziq worden verstrekt in de bijsluiters.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ierland  
P43 R298

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1362/001 1 x 2,5 mg voorgevulde spuit  
EU/1/19/1362/002 1 x 10 mg voorgevulde spuit  
EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg voorgevulde spuit  
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg voorgevulde spuiten

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 mei 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

MM/YYYY

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

BioMarin Pharmaceutical Inc.  
Galli Drive Facility  
46 Galli Drive  
Novato  
CA 94949  
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ierland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.



Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Palynziq in elke lidstaat dient de vergunninghouder de inhoud en vorm van het voorlichtingsprogramma, waaronder communicatiemiddelen, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma, af te stemmen met de bevoegde nationale instantie.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waarin Palynziq in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten, verzorgers en waarnemers die naar verwachting Palynziq zullen voorschrijven, gebruiken of toezicht zullen houden op de toediening ervan, inzage in of beschikking over het volgende voorlichtingspakket hebben:

- Voorlichtingsmateriaal voor artsen
- Informatiepakket voor patiënten
- **Het voorlichtingsmateriaal voor artsen** moet het volgende bevatten:
  - De samenvatting van de productkenmerken
  - Leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- **De leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** moet de volgende belangrijke onderdelen bevatten:
  - Informatie over het risico op acute systemische overgevoeligheidsreacties en details van de risicobeperkende maatregelen die noodzakelijk zijn om dit risico zo veel mogelijk te beperken (d.w.z. premedicatie, getrainde waarnemer, voorschrijven van injectiehulpmiddel met adrenaline)
  - Hoe om te gaan met acute systemische overgevoeligheidsreacties en informatie over herbehandeling
  - Belangrijke boodschappen die moeten worden overgebracht, en onderdelen waaraan aandacht moet worden besteed vóór zelfinjectie door de patiënt, met name:
    - het trainen van patiënten in het herkennen van de klachten en verschijnselen van acute systemische overgevoeligheidsreacties en de actie die moet worden ondernomen indien een dergelijke reactie zich voordoet
    - het voorschrijven van een injectiehulpmiddel met adrenaline en het bieden van training in het gebruik ervan
    - premedicatievereisten
    - het geven van passende instructies over zelftoediening van pegvaliase
    - het beoordelen van het vermogen van de patiënt om het geneesmiddel zelf toe te dienen
    - vereiste van een getrainde waarnemer gedurende ten minste de eerste 6 maanden van de behandeling
    - het trainen van de waarnemer in het herkennen van de klachten en verschijnselen van acute systemische overgevoeligheidsreacties, het inroepen van medische spoedhulp indien zich een reactie voordoet, en hoe een injectiehulpmiddel met adrenaline correct wordt toegediend
    - het verstrekken van de informatiefolder voor patiënten en getrainde waarnemers en de waarschuwingskaart voor de patiënt

- Informatie over het observationele onderzoek naar de veiligheid op lange termijn en het belang van bijdragen aan dergelijk onderzoek, indien van toepassing
- **Het informatiepakket voor patiënten** moet het volgende bevatten:
  - De bijsluiter
  - De informatiefolder voor patiënten en getrainde waarnemers
  - De waarschuwingskaart voor de patiënt
- **De informatiefolder voor patiënten en getrainde waarnemers** moet de volgende belangrijke boodschappen bevatten:
  - Beschrijving van de klachten en verschijnselen van ernstige allergische reacties
  - Informatie over de actie die door de patiënt en/of getrainde waarnemer moet worden ondernomen in het geval zich een ernstige allergische reactie voordoet
  - Beschrijving van de risicobeperkende maatregelen die noodzakelijk zijn om het risico van ernstige allergische reacties zo veel mogelijk te beperken, met name:
    - Premedicatievereisten
    - Vereiste om altijd een injectiehulpmiddel met adrenaline bij zich te dragen
    - Vereiste van een getrainde waarnemer gedurende ten minste de eerste 6 maanden van de behandeling
  - De noodzaak om contact op te nemen met de voorschrijver in het geval van een ernstige allergische reactie, voordat de behandeling wordt voortgezet
  - Het belang van het bij zich dragen van de waarschuwingskaart voor de patiënt
- **De waarschuwingskaart voor de patiënt** moet de volgende belangrijke boodschappen bevatten:
  - Een waarschuwingsbericht voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op enig moment behandelen, dat de patiënt Palynziq gebruikt en dat dit geneesmiddel in verband is gebracht met ernstige allergische reacties
  - Klachten of verschijnselen van de ernstige allergische reacties en actie die moet worden ondernomen in het geval zich een dergelijke reactie voordoet
  - Het belang van het altijd bij zich dragen van een injectiehulpmiddel met adrenaline en de waarschuwingskaart voor de patiënt
  - Contactgegevens voor de patiënt bij noodsituaties en contactgegevens van de voorschrijver

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**2,5 MG DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Palynziq 2,5 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
pegvaliase

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 2,5 mg pegvaliase in een oplossing van 0,5 ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: trometamol, trometamolhydrochloride, natriumchloride, *trans*-kaneelzuur, water voor injectie. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Kan voor een eenmalige periode tot 30 dagen buiten de koelkast (onder 25 °C) worden bewaard.

Datum uit de koelkast gehaald: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ierland  
P43 R298

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1362/001 2,5 mg voorgevulde spuit:

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Palynziq 2,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**10 MG DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Palynziq 10 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
pegvaliase

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 10 mg pegvaliase in een oplossing van 0,5 ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: trometamol, trometamolhydrochloride, natriumchloride, *trans*-kaneelzuur, water voor injectie. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Subcutaan gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Kan voor een eenmalige periode tot 30 dagen buiten de koelkast (onder 25 °C) worden bewaard.

Datum uit de koelkast gehaald: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ierland  
P43 R298

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1362/002 10 mg voorgevulde spuit:

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Palynziq 10 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**20 MG DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Palynziq 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
pegvaliase

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 20 mg pegvaliase in een oplossing van 1 ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: trometamol, trometamolhydrochloride, natriumchloride, *trans*-kaneelzuur, water voor injectie. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit

10 voorgevulde spuiten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Kan voor een eenmalige periode tot 30 dagen buiten de koelkast (onder 25 °C) worden bewaard.

Datum uit de koelkast gehaald: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ierland  
P43 R298

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg voorgevulde spuit  
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg voorgevulde spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Palynziq 20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**2,5 MG VERZEGELDE TRAY**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Palynziq 2,5 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
pegvaliase

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioMarin International Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Subcutaan gebruik

Datum uit de koelkast gehaald: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Hier openen

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**10 MG VERZEGELDE TRAY**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Palynziq 10 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
pegvaliase

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioMarin International Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Subcutaan gebruik

Datum uit de koelkast gehaald: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Hier openen

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**20 MG VERZEGELDE TRAY**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Palynziq 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
pegvaliase

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioMarin International Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Subcutaan gebruik

Datum uit de koelkast gehaald: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Hier openen

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**2,5 MG VOORGEVULDE SPIJT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Palynziq 2,5 mg injectie  
pegvaliase  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**10 MG VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Palynziq 10 mg injectie  
pegvaliase  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**20 MG VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Palynziq 20 mg injectie  
pegvaliase  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml

**6. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Palynziq 2,5 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Palynziq 10 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Palynziq 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit pegvaliase**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Palynziq en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Palynziq en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Palynziq bevat de werkzame stof pegvaliase. Dit is een enzym dat een bepaalde stof, fenylalanine genaamd, kan afbreken in het lichaam. Palynziq is een behandeling voor patiënten van 16 jaar en ouder met fenylketonurie (PKU), een zeldzame erfelijke aandoening waarbij fenylalanine uit eiwit in voeding zich in het lichaam ophoopt. Personen met PKU hebben hoge concentraties fenylalanine en dit kan ernstige gezondheidsproblemen veroorzaken. Dit middel verlaagt de concentratie fenylalanine in het bloed bij patiënten met PKU bij wie de concentratie fenylalanine niet onder 600 micromol/l kan worden gehouden op andere manieren, bijvoorbeeld door dieet.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent sterk allergisch voor pegvaliase of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel of voor een ander geneesmiddel dat polyethyleenglycol (PEG) bevat (deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6).

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

### Allergische reacties

Het is mogelijk dat u allergische reacties krijgt wanneer u wordt behandeld met dit middel. Uw arts zal u vertellen hoe u uw allergische reacties kunt behandelen op basis van de ernst van de reactie. Hij/zij zal bijkomende geneesmiddelen voorschrijven om de reactie onder controle te krijgen.

Vertel het aan uw arts voordat u dit middel gebruikt als u geen injectiehulpmiddel met adrenaline kunt of wilt gebruiken om een ernstige allergische reactie op dit middel te behandelen.

***Dit middel kan ernstige allergische reacties veroorzaken die levensbedreigend kunnen zijn*** en deze kunnen optreden op elk moment na een injectie met dit middel.

- ***Stop met het injecteren van dit middel bij een van de volgende verschijnselen:***

- zwelling van gezicht, ogen, lippen, mond, keel, tong, handen en/of voeten
- ademhalingsproblemen of piepende ademhaling
- beklemmend gevoel in de keel of gevoel van verstikking
- problemen bij het slikken of spreken
- duizelig gevoel of flauwvallen
- ongewild verlies van urine of ontlasting
- versnelde hartslag
- galbulten (huiduitslag met hevige jeuk en bultjes) die zich snel verspreiden
- overmatig blozen
- ernstige maagkrampen of maagpijn, braken of diarree

- ***Gebruik het injectiehulpmiddel met adrenaline volgens de instructies van uw arts en roep spoedeisende medische hulp in.***

Uw arts zal een injectiehulpmiddel met adrenaline voorschrijven om te gebruiken als u een ernstige allergische reactie krijgt. Uw arts zal u en iemand die u helpt informeren over hoe en wanneer adrenaline moet worden gebruikt. Draag het injectiehulpmiddel met adrenaline altijd bij u.

***Ten minste tijdens de eerste 6 maanden behandeling moet er iemand bij u zijn*** wanneer u zelf dit middel toedient. Deze persoon moet minstens 1 uur na uw injectie bij u blijven om te controleren op klachten en verschijnselen van een ernstige allergische reactie en om u, indien nodig, een injectie met adrenaline toe te dienen en spoedeisende medische hulp in te roepen.

***Als u een ernstige allergische reactie krijgt, ga dan niet verder met het gebruik van dit middel*** tot u heeft gesproken met de arts die u dit middel heeft voorgeschreven. Vertel het aan uw arts als u een ernstige allergische reactie heeft gehad. Uw arts zal u vertellen of u kunt doorgaan met de behandeling met dit middel.

### Tijd nodig om de concentratie fenylalanine in uw bloed te verlagen

Uw arts start de behandeling met een lage dosis van dit middel. De dosis wordt vervolgens geleidelijk verhoogd. Het zal even duren om de dosis te vinden die bij u het best werkt om de concentratie fenylalanine in het bloed te verlagen. De meeste personen reageren binnen 18 maanden, maar soms kan het tot 30 maanden duren.

### Injectie van andere geneesmiddelen die PEG bevatten tijdens het gebruik van dit middel

Dit middel bevat een bestanddeel dat polyethyleenglycol (PEG) heet. Als u dit middel injecteert met een ander injecteerbaar geneesmiddel dat PEG bevat, zoals gepegyleerd medroxyprogesteronacetaat, kunt u een allergische reactie krijgen. Heeft u kort geleden een ander geneesmiddel geïnjecteerd of bestaat de mogelijkheid dat u dat gaat doen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

### Te lage concentratie fenylalanine in het bloed

Tijdens het gebruik van dit middel heeft u mogelijk een concentratie fenylalanine in het bloed die te laag is. Uw arts zal de concentratie fenylalanine in het bloed maandelijks controleren. Als de concentratie fenylalanine in het bloed te laag is, kan uw arts u vragen om uw dieet aan te passen en/of zal hij/zij de dosis van dit middel verlagen. Uw arts zal de concentratie fenylalanine in uw bloed elke 2 weken controleren tot deze weer normaal is geworden.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het is niet bekend of dit middel veilig en doeltreffend is bij kinderen en jongeren tot 16 jaar met PKU. Het middel mag daarom niet worden gebruikt bij personen jonger dan 16 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Palynziq nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij uw aandoening behandeling vereist met dit middel en andere methoden om de concentratie fenylalanine in uw bloed te onder controle te brengen niet werken. Als de concentratie fenylalanine in uw bloed te hoog of te laag is tijdens de zwangerschap, kan dit schadelijk zijn voor u of uw baby. U en uw arts kunnen beslissen wat bij u de beste manier is om de concentratie fenylalanine in het bloed onder controle te houden. Het is zeer belangrijk dat u de concentratie fenylalanine onder controle houdt vóór en tijdens de zwangerschap.

Het is niet bekend of dit middel wordt uitgescheiden in de moedermelk of nadelig effect heeft op de baby. Praat met uw arts over de beste manier om uw baby te voeden als u dit middel gebruikt.

Het is niet bekend of dit middel een effect heeft op de vruchtbaarheid. Uit dierproeven blijkt dat vrouwen problemen kunnen ondervinden om zwanger te worden bij een abnormaal lage concentratie fenylalanine.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen als u een ernstige allergische reactie doormaakt.

### **Palynziq bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dit middel wordt toegediend als een injectie onder de huid (subcutane injectie).

## Dosering

- U start met de laagste dosis van dit middel. U gebruikt de spuit van 2,5 mg eenmaal per week voor ten minste de eerste 4 weken. De spuit van 2,5 mg heeft een witte plunjer.
- Uw arts verhoogt vervolgens uw dosering en/of hoe vaak u dit middel injecteert. Uw arts zal u uitleggen hoelang u elke dosis moet blijven gebruiken. Door uw dosis na verloop van tijd geleidelijk te verhogen kan uw lichaam zich aanpassen aan dit geneesmiddel.
- Het doel is een dagelijkse dosis te bereiken die de concentratie fenylalanine in uw bloed verlaagt tot binnen het doelbereik van 120 tot 600 micromol/l en die niet te veel bijwerkingen veroorzaakt. Patiënten hebben doorgaans een dagelijkse dosis nodig van 20 mg, 40 mg of 60 mg om de richtwaarde voor de concentratie fenylalanine in het bloed te bereiken.

### Voorbeelden van stappen om uw richtwaarde voor fenylalanine in het bloed te bereiken

Palyzniq-dosis en hoe vaak in te nemen	Spuitkleur
2,5 mg eenmaal per week	Witte plunjer
2,5 mg tweemaal per week	
10 mg eenmaal per week	Groene plunjer
10 mg tweemaal per week	
10 mg viermaal per week	
10 mg per dag	
20 mg per dag	Blauwe plunjer
40 mg per dag (2 injecties van 20 mg in een voorgevulde spuit) <sup>1</sup>	
60 mg per dag (3 injecties van 20 mg in een voorgevulde spuit) <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Als u meer dan één injectie nodig heeft om uw dagelijkse dosis te bereiken, moeten ze allemaal op hetzelfde tijdstip te worden toegediend en moeten de injectieplaatsen minstens 5 centimeter van elkaar verwijderd zijn. Verdeel uw dagelijkse dosis niet over de dag.

- Tijdens de behandeling controleert uw arts de concentratie fenylalanine in uw bloed en kan hij/zij uw dosering van dit middel aanpassen of u vragen om uw dieet aan te passen.
- Uw arts zal elke maand de concentratie fenylalanine in uw bloed controleren om te zien of dit geneesmiddel werkt voor u.

### Starten met dit middel

- Uw arts zal u de injectie met dit middel toedienen tot u (of een verzorger) dit zelf kunt doen.
- Uw arts zal geneesmiddelen voorschrijven die u moet innemen vóór uw injectie met dit middel, zoals paracetamol, fexofenadine en/of ranitidine. Deze geneesmiddelen helpen om de verschijnselen van een allergische reactie te verminderen.
- Een arts zal u gedurende minstens 1 uur na toediening van dit middel controleren op verschijnselen en symptomen van een allergische reactie.
- Uw arts zal ook een injectiehulpmiddel met adrenaline voorschrijven om te gebruiken als u ernstige allergische reacties krijgt. Uw arts zal u ook vertellen op welke verschijnselen en symptomen u moet letten en wat u moet doen als u een ernstige allergische reactie krijgt.
- Uw arts zal u tonen hoe en wanneer u het injectiehulpmiddel met adrenaline moet gebruiken. Draag dit altijd bij u.

## Doorgaan met dit middel

- Dit geneesmiddel wordt geleverd in voorgevulde spuit met 3 verschillende sterkten (2,5 mg witte plunjer, 10 mg groene plunjer of 20 mg blauwe plunjer). U heeft mogelijk meer dan één voorgevulde spuit nodig voor uw voorgeschreven dosis. Uw arts zal u vertellen welke spuit of combinatie van spuit u moet gebruiken en hij/zij zal u (of een verzorger) tonen hoe dit middel moet worden geïnjecteerd.
- In rubriek 7 van deze bijsluiters “Instructies voor gebruik” kunt u lezen:
  - hoe u dit middel moet voorbereiden en injecteren, en
  - hoe u de spuit correct moet weggooien na gebruik.
- Uw arts zal u vertellen hoelang u geneesmiddelen zoals paracetamol, fexofenadine en/of ranitidine moet blijven innemen voordat u dit middel gebruikt.
- Gedurende minstens de eerste 6 maanden van de behandeling met dit middel moet er iemand bij u zijn wanneer u zichzelf injecteert. Hij/zij moet minstens 1 uur na uw injectie alert zijn op verschijnselen en symptomen van ernstige allergische reacties en moet, indien nodig, u een injectie geven met adrenaline en medische noodhulp inroepen.
  - Uw arts zal deze persoon trainen om de verschijnselen en symptomen van ernstige allergische reacties te herkennen en laten zien hoe hij/zij een injectie met adrenaline moet toedienen.
  - Uw arts zal het u vertellen als er langer dan 6 maanden een waarnemer aanwezig moet zijn.
- Wijzig uw eiwitname niet, tenzij uw arts dit van u vraagt.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Vertel het aan uw arts als u te veel van dit middel heeft gebruikt. Zie rubriek 4 voor meer informatie over wat u moet doen op basis van uw verschijnselen.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis mist, dient u uw volgende dosis op het normale tijdstip toe. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Als u stopt met de behandeling met dit middel, is het waarschijnlijk dat de concentratie fenylalanine in uw bloed zal stijgen. Neem contact op met uw arts voordat u stopt met de behandeling met dit middel.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties komen zeer vaak voor (*komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers*) en verschillen in ernst. Verschijnselen van allergische reacties omvatten huiduitslag, jeuk, zwelling van hoofd of gezicht, jeukende of tranende ogen, hoesten, ademhalingsproblemen, piepende ademhaling en duizelig zijn. Uw arts zal u vertellen hoe u moet omgaan met allergische reacties naar aanleiding van de ernst ervan, en zal aanvullende medicatie voorschrijven om de reactie te behandelen. Sommige van deze allergische reacties kunnen ernstiger zijn, zoals hieronder beschreven; deze vereisen onmiddellijke aandacht.

### Ernstige bijwerkingen omvatten

- Plotse ernstige allergische reacties: (*vaak: komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers*). Stop met het injecteren van dit middel als u ernstige, snel opkomende verschijnselen van een allergie opmerkt of een combinatie van de onderstaande verschijnselen:
  - zwelling van gezicht, ogen, lippen, mond, keel, tong, handen en/of voeten

- ademhalingsproblemen of piepende ademhaling
- beklemmend gevoel in de keel of gevoel van verstikking
- problemen bij het slikken of spreken
- duizelig gevoel of flauwvallen
- ongewild verlies van urine of ontlasting
- versnelde hartslag
- galbulten (huiduitslag met hevige jeuk en bultjes) die zich snel verspreiden
- overmatig blozen
- ernstige maagkrampen of -pijn, braken of diarree

***Gebruik het injectiehulpmiddel met adrenaline volgens de instructies van uw arts en roep medische spoedhulp in.*** Uw arts zal een injectiehulpmiddel met adrenaline voorschrijven om te gebruiken als u een ernstige allergische reactie krijgt. Uw arts zal u en iemand die u helpt trainen en informeren over hoe en wanneer adrenaline moet worden gebruikt. Draag het injectiehulpmiddel met adrenaline altijd bij u.

Neem ***onmiddellijk*** contact op met uw arts als u een van de volgende verschijnselen krijgt:

- een soort van allergische reactie, serumziekte genaamd, met een combinatie van koorts (verhoging), huiduitslag, spierpijn en pijnlijke gewrichten (*vaak: komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers*)

#### Andere bijwerkingen

*Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers*

- roodheid van de huid, zwelling, blauwe plekken, gevoeligheid of pijn op de plaats waar u het middel injecteerde
- gewrichtspijn
- afname van complementfactor-C3- en C4-eiwitten (die onderdeel zijn van uw immuunsysteem) in een bloedtest
- allergische reactie
- te lage concentratie fenylalanine in bloedtests
- hoofdpijn
- huiduitslag
- maagpijn
- misselijkheid
- braken
- galbulten (huiduitslag met hevige jeuk en bultjes)
- jeuk
- dunner worden van haar of haarverlies
- hoesten
- toename in C-reactief proteïne (CRP) in bloedtest (CRP is een eiwit dat aangeeft dat u een ontsteking heeft)
- gezwollen klieren in de hals, oksel of lies
- roodheid van de huid
- spierpijn

*Vaak: komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers*

- ademhalingsproblemen
- gewrichtsstijfheid
- gewrichtszwelling
- spierstijfheid
- huiduitslag met kleine bulten
- blaarvorming of vervelling van de bovenste laag van de huid

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het spuitetiket, de verzegeling van de tray en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Indien nodig kunt u dit middel ook in de verzegelde tray buiten de koelkast (onder 25 °C) bewaren voor een enkele periode tot 30 dagen, uit de buurt van warmtebronnen. Noteer de datum waarop de verpakking uit de koelkast werd gehaald op de ongeopende tray. Na het verwijderen uit de koelkast mag het product niet terug in de koelkast worden geplaatst.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de voorgevulde spuit is beschadigd of als u merkt dat de oplossing verkleurd of troebel is of als u deeltjes kunt zien.

Gebruik procedures voor het veilig verwijderen van spuiten. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pegvaliase.  
Elke 2,5 mg voorgevulde spuit bevat 2,5 mg pegvaliase in een oplossing van 0,5 ml.  
Elke 10 mg voorgevulde spuit bevat 10 mg pegvaliase in een oplossing van 0,5 ml.  
Elke 20 mg voorgevulde spuit bevat 20 mg pegvaliase in een oplossing van 1 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn trometamol, trometamolhydrochloride, natriumchloride (zie rubriek 2 voor meer informatie), *trans*-kaneelzuur, water voor injectie.

### Hoe ziet Palynziq eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Palynziq oplossing voor injectie (injectie) is een transparante tot licht doorschijnende kleurloze tot bleekgele oplossing. De voorgevulde spuit beschikt over een automatische naaldbeschermer.

#### Voorgevulde spuit 2,5 mg (witte plunjer):

elke verpakking van 2,5 mg bevat 1 voorgevulde spuit.

#### Voorgevulde spuit 10 mg (groene plunjer):

elke verpakking van 10 mg bevat 1 voorgevulde spuit.

#### Voorgevulde spuit 20 mg (blauwe plunjer):

elke verpakking van 20 mg bevat 1 of 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.



**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**  
BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Ierland  
P43 R298

**Deze bijsluiter is voor het laatste goedgekeurd in MM/YYYY.**

#### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

## **7. Instructies voor gebruik**

### **VOORDAT U START**

Lees deze “Instructies voor gebruik” voordat u start met het gebruik van de Palynziq voorgevulde spuit en telkens u een nieuw recept krijgt. Er kan nieuwe informatie zijn. Praat ook met uw arts over uw medische aandoening of uw behandeling.

Volg deze instructies zorgvuldig op wanneer u Palynziq gebruikt. Als uw arts beslist dat u of uw verzorger uw injecties Palynziq thuis kan toedienen, zal uw arts u of uw verzorger tonen hoe u Palynziq moet injecteren voordat u dit thuis voor de eerste keer doet. Injecteer Palynziq **niet** voordat uw arts u of uw verzorger heeft getoond hoe u dit moet doen.

Stel alle vragen die u heeft over de juiste toediening van de injectie met Palynziq aan uw arts.

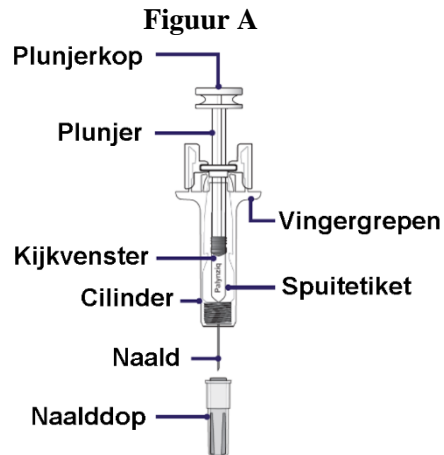
Deel uw voorgevulde spuiten nooit met iemand anders.

Raadpleeg rubriek 5 van deze bijsluiter “*Hoe bewaart u dit middel?*” voor bewaarinstructies.

#### **Belangrijke informatie over het gebruik van uw voorgevulde spuit met Palynziq:**

- Gebruik elke voorgevulde spuit slechts één keer. Gebruik een Palynziq-spuit **nooit** meer dan één keer.
- De plunjer **nooit** terugtrekken.
- De naalddop **niet** verwijderen tot u klaar bent voor de injectie.

Op figuur A hieronder ziet u hoe de voorgevulde spuit eruitziet vóór gebruik.

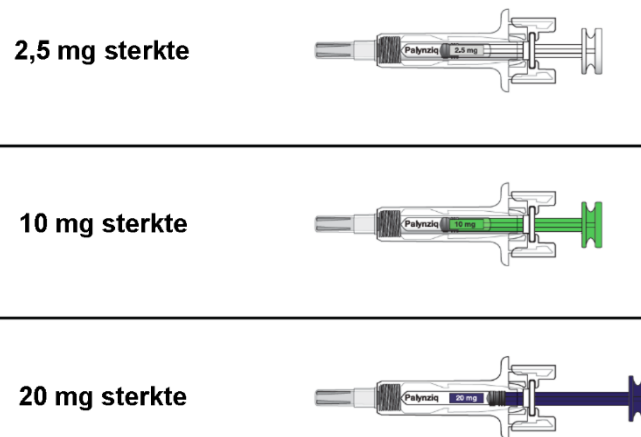


**Selecteer de juiste Palynziq voorgevulde spuit(en) voor uw dosis:**

Als u uw voorgevulde spuit(en) ontvangt, controleer dan of de naam “Palynziq” op de verpakking(en) wordt vermeld.

- De voorgevulde spuiten zijn verkrijgbaar in 3 verschillende sterktes: 2,5 mg, 10 mg en 20 mg.
- U heeft mogelijk meer dan één voorgevulde spuit nodig voor uw voorgeschreven dosis. Uw zorgverlener zal u vertellen welke spuit of welke combinatie van spuiten u moet gebruiken. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw zorgverlener.
- Controleer elke verpakking voordat u Palynziq injecteert om zeker te zijn dat u de juiste voorgevulde spuit heeft voor uw voorgeschreven dosis.

**Figuur B**



**VOORBEREIDEN VOOR INJECTIE**

**Stap 1: Verzamel benodigdheden:**

Verzamel uw benodigdheden voor de injectie en plaats ze op een schone, vlakke ondergrond. Neem het aantal verpakkingen dat u nodig heeft voor uw dosis uit de koelkast.

Benodigdheden voor de injectie van Palynziq:

- voorgevulde spuit(en) in verzegelde tray(s). Elke verpakking bevat 1 spuit.
- gaasje of watje
- 1 alcoholdoekje
- 1 pleister
- 1 naaldencontainer of ander prikbestendig afvalvat

## Stap 2: Verwijder de verzegelde tray(s) uit de doos en controleer de vervaldatum:

- Neem de vereiste verpakkingen die u nodig heeft voor uw dosis uit de koelkast. Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op de doos. Gebruik de voorgevulde spuit in de verpakking niet als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
- Open elke doos en neem de verzegelde tray die u nodig heeft voor uw dosis eruit.
- Plaats elke verzegelde tray op een schone, vlakke ondergrond buiten het bereik van kinderen en huisdieren.
- Plaats de doos met eventueel resterende verzegelde trays terug in de koelkast. Zie rubriek 5 “Hoe bewaart u dit middel” in deze bijsluiter als er geen koelkast beschikbaar is.

## Stap 3: Laat de trays gedurende 30 minuten op kamertemperatuur staan vóór het openen:

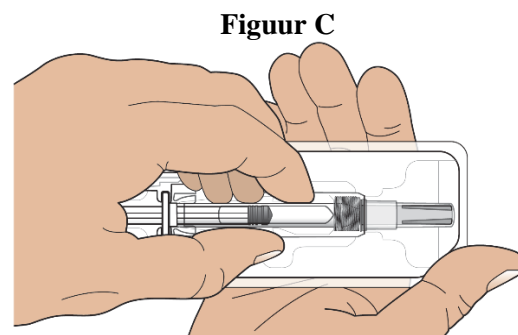
Laat de verzegelde tray(s) gedurende **minstens 30 minuten** op kamertemperatuur staan. Palynziq koud injecteren kan oncomfortabel zijn.

- Warm de voorgevulde spuit **niet** op een andere manier op. Gebruik **geen** magnetron en plaats het middel niet in warm water.

## Stap 4: Verwijder de spuit uit de tray:

Trek de omslag van de tray. Houd het midden van de cilinder van de voorgevulde spuit vast en neem de voorgevulde spuit uit de tray (zie figuur C).

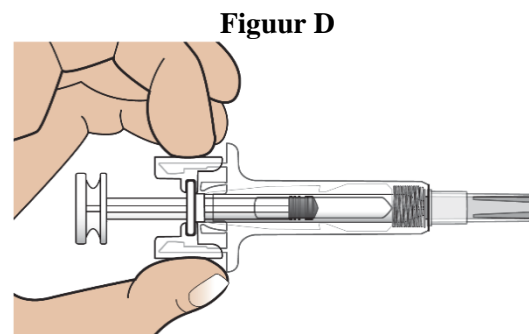
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze er beschadigd of gebruikt uitziet. Gebruik een nieuwe voorgevulde spuit voor uw injectie.
- Verwijder de naaldtop **niet** van uw voorgevulde spuit.
- Schud of rol de spuit **niet** in uw handen.



## Stap 5: Controleer de spuitsterkte en controleer op deeltjes:

Controleer het spuitlabel om zeker te zijn dat u de juiste sterkte heeft voor uw voorgeschreven dosis. Kijk naar de vloeistof door het kijkvenster (zie figuur D). De vloeistof moet er transparant en kleurloos tot bleekgeel uitzien. Het is normaal om een luchtbel te zien.

- Tik **niet** op de bubbel of probeer deze er ook niet uit te duwen.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de vloeistof troebel of verkleurd is of als er brokken of deeltjes aanwezig zijn. Gebruik een nieuwe voorgevulde spuit voor uw injectie.



## PALYNZIQ INJECTEREN

**Stap 6:** Kies uw injectieplaats.

De aanbevolen injectieplaatsen zijn:

- de voorkant van de dijen, in het midden,
- het onderste deel van de buikwand, behalve het gebied van 5 centimeter rond de navel.

Als een verzorger de injectie toedient, kunnen de bovenkant van de billen en de achterkant van de bovenarmen ook worden gebruikt (zie figuur E).

### Opmerking:

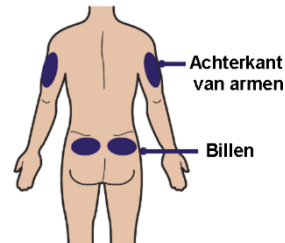
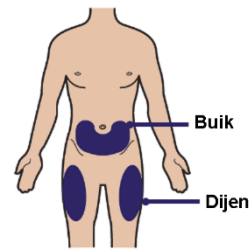
- Injecteer het middel **niet** in moedervlekken, littekens, pigmentvlekken, blauwe plekken, huiduitslag of gebieden waar de huid hard, gevoelig, rood, beschadigd, verbrand, ontstoken of getatoeëerd is.
- Als u meer dan 1 injectie nodig heeft om uw dagelijkse dosis te bereiken, moeten de injectieplaatsen minstens 5 centimeter van elkaar verwijderd zijn (zie figuur E en F).
- Wijzig (roteer) uw injectieplaatsen elke dag. Kies een injectieplaats die minstens 5 centimeter is verwijderd van de injectieplaats(en) die u de dag daarvoor gebruikte. Dit kan op hetzelfde deel van het lichaam of op een ander deel van het lichaam zijn (zie figuur E en F).

**Stap 7:** Was uw handen goed met water en zeep (zie figuur G).

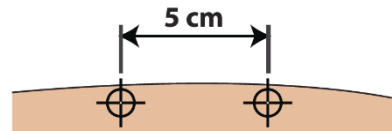
**Stap 8:** Reinig de gekozen plaats met een alcoholdoekje. Laat de huid aan de lucht drogen gedurende minstens 10 seconden vóór de injectie (zie figuur H).

- Raak de schoongemaakte injectieplaats **niet** aan.
- Verwijder de naalddop **niet** tot u klaar bent voor de injectie van Palynziq.
- Controleer vóór de injectie of de naald niet beschadigd of gebogen is.

**Figuur E**



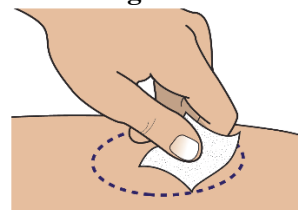
**Figuur F**  
Injecteer met minstens 5 cm onderlinge afstand



**Figuur G**



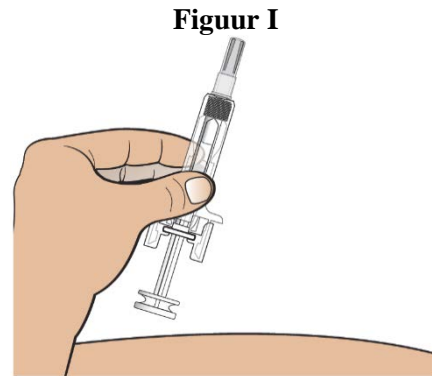
**Figuur H**



## Injecteer Palynziq

**Stap 9:** Houd de cilinder van de voorgevulde spuit vast met één hand met de naald die weg van u wijst (zie figuur I).

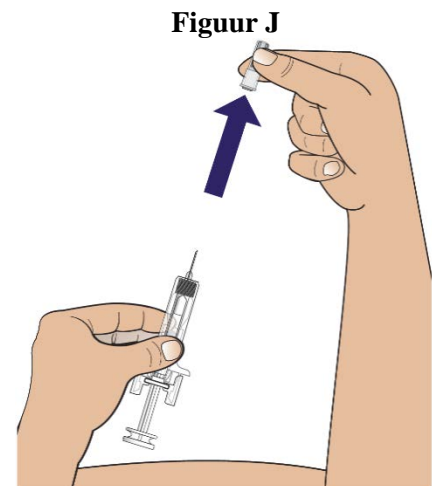
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze is gevallen. Gebruik een nieuwe voorgevulde spuit voor uw injectie.



**Stap 10:** Trek de naalddop van de naald (zie figuur J).

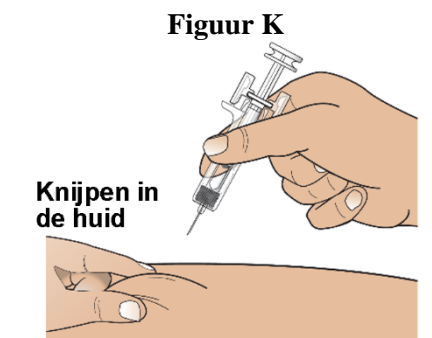
- Draai **niet** aan de naalddop tijdens het verwijderen.
- Houd de voorgevulde spuit **niet** vast aan de plunjer of plunjerkop terwijl u de naalddop eraf haalt.

Het is mogelijk dat u een druppel vloeistof ziet op de punt van de naald. Dit is normaal. Veeg de druppel **niet** weg. Gooi de naalddop weg in een naaldencontainer of een ander prikbestendig afvalvat.



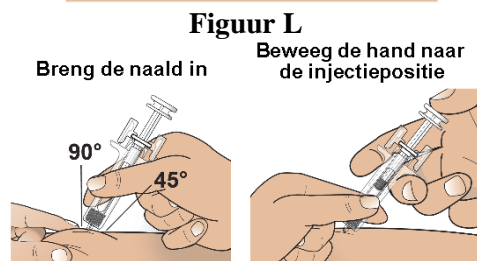
**Stap 11:** Houd de cilinder van de voorgevulde spuit vast in 1 hand tussen uw duim en wijsvinger. Gebruik uw andere hand om de huid rond de injectieplaats naar boven te knijpen. Houd de huid goed vast (zie figuur K).

- Raak de plunjerkop **niet** aan terwijl u de naald in de huid steekt.

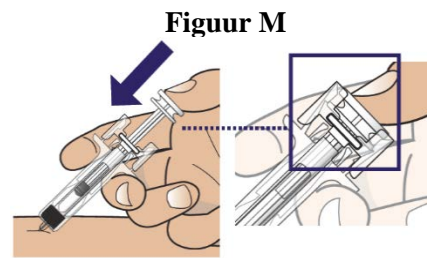


**Stap 12:** Gebruik een snelle beweging om de naald volledig in de geknepen huid te steken onder een hoek van 45 tot 90 graden (zie figuur L).

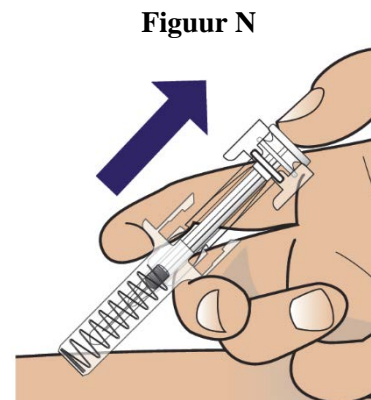
Laat de huid los. Gebruik die hand om de onderkant van de spuit stabiel te houden. Plaats de duim van uw andere hand op de plunjerkop (zie figuur L).



**Stap 13:** Gebruik uw duim om de plunjer langzaam en gelijkmatig in te duwen zover als mogelijk is om al het geneesmiddel in te spuiten (zie figuur M). Er is mogelijk meer druk nodig om al het geneesmiddel in te spuiten voor de sterktes van 10 mg en 20 mg.



**Stap 14:** Beweeg uw duim langzaam naar boven om de plunjer vrij te maken, waardoor de naald automatisch wordt afgedekt door de cilinder van de spuit (zie figuur N).



### Behandeling van de injectieplaats

**Stap 15:** Behandeling van de injectieplaats (indien nodig).

Als u bloeddruuppels ziet op de injectieplaats, drukt u met een steriel watje of gaasje op de injectieplaats gedurende ongeveer 10 seconden. U kunt de injectieplaats indien nodig afdekken met een pleister.

### Als er meer dan één spuit nodig is:

**Stap 16:** Als uw arts zegt dat u meer dan één spuit moet gebruiken voor uw dosis, herhaalt u stappen 4 tot 15 voor elke spuit die u gebruikt.

- **Opmerking:** spuit **geen** meerdere injecties in op dezelfde locatie. De injectieplaatsen moeten zich minstens 5 centimeter van elkaar bevinden. Zie stap 6 voor het kiezen van een injectieplaats.
- Als er meerdere spuiten nodig zijn voor een enkele dosis, dient u deze alle op hetzelfde tijdstip in te spuiten. De doses mogen niet worden verdeeld over de dag.

**Als uw dosis meer dan één spuit vereist, herhaalt u stappen 4 tot 15 onmiddellijk voor elke spuit die u gebruikt.**

### NA DE INJECTIE

#### De gebruikte spuiten weggooien

Plaats uw gebruikte naalden en spuiten onmiddellijk na gebruik in een naaldencontainer of een ander prikbestendig afvalvat. Raadpleeg uw arts, apotheker of verpleegkundige over de correcte manier om het afvalvat weg te gooien. Gebruik procedures voor het veilig verwijderen van spuiten.