

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palynziq 2,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Palynziq 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Palynziq 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 2,5 mg ferdigfylte sprøyte inneholder 2,5 mg pegvaliase i 0,5 ml oppløsning.
Hver 10 mg ferdigfylte sprøyte inneholder 10 mg pegvaliase i 0,5 ml oppløsning.
Hver 20 mg ferdigfylte sprøyte inneholder 20 mg pegvaliase i 1 ml oppløsning.

Styrken indikerer hvor stor andel av pegvaliase som er fenylalaninammoniakklyase (rAvPAL) uten å ta hensyn til PEGyleringen.

Virkestoffet er et kovalent konjugat av proteinet fenylalaninammoniakklyase (rAvPAL)* med NHS-metoksy-polyetylenglykol (NHS-PEG).

* *Anabaena variabilis*-rAvPAL produsert av rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli*.

Dette legemidlets potens skal ikke sammenlignes med noe annet PEGylert eller ikke-PEGylert protein i samme legemiddelklasse. Du finner mer informasjon i pkt. 5.1.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Fargeløs til lysegul, gjennomsiktig til svak opaliserende oppløsning med pH på 6,6–7,4.

2,5 mg ferdigfylt sprøyte:

Osmolalitet: 260–290 mOsm/kg

10 mg og 20 mg ferdigfylt sprøyte:

Osmolalitet: 285–315 mOsm/kg, viskøs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Palynziq er indisert for behandlingen av pasienter med fenylketonuri (PKU) som er 16 år og eldre, som har utilstrekkelig kontroll over fenylalaninnivået i blodet (fenylalaninnivå i blodet over 600 mikromol/l) til tross for tidligere behandling med tilgjengelige behandlingsalternativer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Palynziq skal ledes av leger med erfaring fra behandling av PKU.

Dosering

Fenylalaninverdien i blodet må måles før behandlingen startes. Det anbefales å måle fenylalaninverdien i blodet én gang i måneden.

Inntak av fenylalanin gjennom kostholdet bør være konsekvent til en vedlikeholdsdose har blitt fastslått.

Doseringsregimer

Igangsetting

Den anbefalte startdosen av Palynziq er 2,5 mg administrert én gang i uken i 4 uker.

Titring

Dosen skal økes gradvis basert på tolerabilitet til den daglige vedlikeholdsdosen som kreves for å oppnå en fenylalaninverdi i blodet på 120 til 600 mikromol/l i henhold til tabell 1.

Vedlikehold

Vedlikeholdsdosen er individuelt tilpasset for å oppnå pasientens blodfenylalaninkontroll (dvs. en fenylalaninverdi på mellom 120 og 600 mikromol/l) der det tas hensyn til hvor godt pasienten tåler Palynziq samt proteininntak gjennom kostholdet (se tabell 1).

Tabell 1: Anbefalt doseregime

	Dose¹ administrert subkutant	Varighet før neste doseøkning
<u>Igangsetting</u>	2,5 mg én gang i uken	4 uker ²
<u>Titring</u>	2,5 mg to ganger i uken	1 uke ²
	10 mg én gang i uken	1 uke ²
	10 mg to ganger i uken	1 uke ²
	10 mg fire ganger i uken	1 uke ²
	10 mg daglig	1 uke ²
<u>Vedlikehold³</u>	20 mg daglig	12 uker til 24 uker ²
	40 mg daglig (2 injeksjoner på rad med 20 mg ferdigfylt sprøyte) ⁴	16 uker ²
	60 mg daglig (3 injeksjoner på rad med 20 mg ferdigfylt sprøyte) ⁴	Maksimal anbefalt dose

¹ Hvis fenylalaninverdiene i blodet er under 30 mikromol/l, bør proteininntaket gjennom kostholdet økes til passende nivåer, og deretter bør dosen med Palynziq reduseres ved behov (se pkt. 4.4, Hypofenylalaninemi).

² Det kan være nødvendig å bruke ekstra tid før hver doseøkning basert på hvor godt pasienten tåler Palynziq.

³ Vedlikeholdsdosen er personlig tilpasset for å oppnå fenylalaninverdier i blodet på mellom 120 til 600 mikromol/l.

⁴ Hvis det er behov for flere injeksjoner for én enkelt dose, må injeksjonene administreres på samme tidspunkt, og injeksjonsstedene skal være minst 5 cm fra hverandre. Doser skal ikke fordeles utover dagen (se Administrasjonsmåte).

Dosejusteringer

Under titrering og vedlikehold av Palynziq-behandling kan pasienter utvikle fenylalaninverdier i blodet under 30 mikromol/l. For å håndtere hypofenylalaninemi bør proteininntaket gjennom kostholdet økes til passende nivåer, og deretter bør dosen av Palynziq reduseres ved behov. Hos pasienter som opplever hypofenylalaninemi til tross for et passende proteininntak, forventes det at dosereduksjoner er den mest effektive håndteringen av hypofenylalaninemi (se pkt. 5.2, Eksponeringseffekt). Pasienter skal overvåkes annenhver uke til fenylalaninverdiene i blodet er innenfor et klinisk akseptabelt område (se pkt. 4.4, Hypofenylalaninemi).

Hvis det utvikler seg hypofenylalaninemi før daglige dosering er nådd, kan dosen reduseres til den forrige titreringsdosen. Hvis det utvikler seg hypofenylalaninemi når daglig dosering er nådd, kan dosen reduseres i trinn på minst 10 mg for å oppnå og vedlikeholde fenylalaninverdier i blodet i det klinisk akseptable området. Hos pasienter som opplever hypofenylalaninemi ved 10 mg/dag, kan dosen reduseres til 5 mg/dag.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Palynziq hos pediatriske pasienter fra nyfødte til under 16 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Data om pasienter i alderen 16–18 år som er tilgjengelig på gjeldende tidspunkt, er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1. Doseringen er den samme hos disse pasientene som hos voksne.

Administrasjonsmåte

Subkutan bruk. Hver ferdigfylte sprøyte er kun for engangsbruk.

På grunn av potensialet for akutt systemisk overfølsomhetsreaksjon, er premedisinering før hver dose nødvendig under igangsetting og titrering (tiden før det oppnås fenylalaninverdier i blodet lavere enn 600 mikromol/l mens pasienten går på en stabil dose. Se pkt. 4.8). Pasienter skal bes om å premedisinere med en H1-reseptorantagonist, H2-reseptorantagonist og et antipyretikum. Under vedlikehold kan premedisinering revurderes for etterfølgende injeksjoner basert på hvor godt pasienten tåler Palynziq.

Første administrasjon(er) skal utføres under tilsyn av helsepersonell, og pasienter skal observeres nøye i minst 60 minutter etter hver av disse første injeksjonene (se pkt. 4.4 og 4.8).

Før første dose med Palynziq skal pasienten læres opp i tegnene og symptomene på en akutt systemisk overfølsomhetsreaksjon og å søke umiddelbar legehjelp hvis det oppstår en reaksjon samt hvordan en adrenalininjeksjonsenhet brukes på riktig måte (autoinjektor eller ferdigfylt sprøyte/penn).

Pasienter skal bes om å ha med seg en adrenalininjeksjonsenhet til enhver tid mens de blir behandlet med Palynziq.

I de første 6 månedene av behandlingen, når pasienten injiserer seg selv (dvs. når administrasjonen ikke er under tilsyn av helsepersonell), må det være en observatør til stede under og i minst 60 minutter etter hver administrasjon. En observatør er en person som:

- er til stede sammen med pasienten under og etter Palynziq-administrasjon
- er i stand til å kjenne igjen tegn og symptomer på en akutt systemisk overfølsomhetsreaksjon
- kan søke umiddelbar legehjelp og administrere adrenalin, hvis det er nødvendig.

Etter 6 måneder med Palynziq-behandling kan behovet for en observatør revurderes.

Før uavhengig egeninjeksjon skal helsepersonell:

- lære opp pasienten og vurdere pasientens kompetanse i forbindelse med riktig egenadministrasjon av legemidlet
- lære opp observatøren til å kjenne igjen tegnene og symptomene på en akutt systemisk overfølsomhetsreaksjon og å søke umiddelbar legehjelp hvis det oppstår en reaksjon samt hvordan en adrenalininjeksjonsenhet brukes på riktig måte (autoinjektor eller ferdigfylt sprøyte/penn)

Readministrering etter milde til moderate akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner: Den forskrivende legen bør vurdere risikoene og fordelene ved readministrering av legemidlet etter at den første milde til moderate akutte systemiske overfølsomhetsreaksjonen har gitt seg (se pkt. 4.3 og 4.4). Readministrerings første dose må utføres under tilsyn av helsepersonell med evnen til å håndtere akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner.

De anbefalte injeksjonsstedene på kroppen er: midt på lårene foran og den nedre delen av magen, bortsett fra 5 cm rundt navlen. Hvis en omsorgsperson gir injeksjonen, kan den øvre delen av setet og baksiden av overarmene også brukes som injeksjonssteder.

Palynziq må ikke injiseres i føflekker, arr, fødselsmerker, blåmerker, utslett eller områder der huden er hard, øm, rød, skadet, brent, betent eller tatovert. Injeksjonsstedet bør kontrolleres for rødhet, hevelse eller ømhet.

Pasienter eller omsorgspersoner skal rådes til å rotere steder for subkutane injeksjoner. Hvis det er behov for flere enn én injeksjon for én enkelt dose, må hvert injeksjonssted være minst 5 cm fra et annet injeksjonssted.

Palynziq er en gjennomsiktig til svak opaliserende, fargeløs til lysegul oppløsning. Oppløsningen må ikke brukes hvis den er misfarget eller grumsete, eller hvis det er synlige partikler i den.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig systemisk overfølsomhetsreaksjon eller tilbakefall av mild til moderat akutt systemisk overfølsomhetsreaksjon overfor pegvaliase eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller et annet PEGylert legemiddel (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner dekker en rekke termer som omfatter akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner, andre systemiske overfølsomhetsreaksjoner som angioødem og serumsyke som kan ha en akutt eller kronisk presentasjon, og lokale overfølsomhetsreaksjoner som reaksjoner ved injeksjonsstedet eller andre hudreaksjoner. Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylakse, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Palynziq, og kan forekomme når som helst under behandling. Palynziq kan også øke overfølsomhet overfor andre PEGylerte, injiserbare legemidler (se Virkningen av Palynziq på andre PEGylerte, injiserbare legemidler). Risikoen for en overfølsomhetsreaksjon er 2,6 ganger høyere i igangsettings-/titreringsfasen sammenlignet med vedlikeholdsfasen.

Håndtering av overfølsomhetsreaksjoner bør være basert på reaksjonens alvorlighetsgrad. I kliniske studier har dette omfattet dosejustering, behandlingsavbrudd eller seponering, ytterligere antihistaminer, antipyretika, kortikosteroider, adrenalin og/eller oksygen (se pkt. 4.2, Administrasjonsmåte og 4.8).

Akutte systemisk overfølsomhetsreaksjoner (type III)

Den underliggende mekanismen for akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner som ble observert i kliniske studier, var ikke-IgE-mediert type III-overfølsomhet (immunkompleksmediert) (se pkt. 4.3 og 4.8). Manifestasjoner av akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner omfattet en kombinasjon av de følgende akutte tegnene og symptomene: synkope, hypotensjon, hypoksi, dyspné, vesende pust, ubehag/stramhet i brystet, takykardi, angioødem (hevelse i ansiktet, lepper, øyne og tunge), hetetokter, utslett, urticaria, pruritus og gastrointestinale symptomer (oppkast, kvalme og diaré). Akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner ble ansett som alvorlige basert på tilstedeværelsen av cyanose eller oksygenmetning (SpO₂) lavere enn eller tilsvarende 92 %, hypotensjon (systolisk blodtrykk under 90 mmHg hos voksne) eller synkope. Fire av 16 (1 %; 4/285) pasienter opplevde totalt 5 episoder av akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner som ble ansett som alvorlige. Risikoen for en akutt systemisk overfølsomhetsreaksjon er 6 ganger høyere i igangsettings-/titreringsfasen sammenlignet med vedlikeholdsfasen.

Akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner krever behandling med adrenalin og umiddelbar legehjelp. En adrenalininjeksjonsenhet (autoinjektor eller ferdigfylt sprøyte/penn) skal forskrives til pasienter som mottar dette legemidlet. Pasienter skal bes om å ha med seg en adrenalininjeksjonsenhet til enhver tid mens de blir behandlet med Palynziq. Pasienter og observatøren må få opplæring i å kjenne igjen tegnene og symptomene på akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner, i å bruke adrenalininjeksjonsenheten på riktig måte og kravet om å søke umiddelbar legehjelp. Det bør igjen tas hensyn til risikoene knyttet til bruk av adrenalin når Palynziq forskrives.

Lesadrenalinproduktinformasjonen for fullstendig informasjon. Ved tilbakefall av mild til moderat akutt systemisk overfølsomhetsreaksjon må pasienter søke umiddelbar legehjelp, og Palynziq bør seponeres permanent (se pkt. 4.3).

På grunn av potensialet for akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner, er premedisinering før hver dose nødvendig under igangsetting og titrering (se pkt. 4.2, Administrasjonsmåte). Pasienter skal bes om å premedisinere med en H1-reseptorantagonist, H2-reseptorantagonist og et antipyretikum. Under vedlikehold kan premedisinering vurderes for etterfølgende injeksjoner basert på hvor godt pasienten tåler Palynziq. I de første 6 månedene av behandlingen, når pasienten injiserer seg selv (dvs. når administrasjonen ikke er under tilsyn av helsepersonell), må det være en observatør til stede under og i minst 60 minutter etter hver administrasjon (se pkt. 4.2, Administrasjonsmåte).

Andre systemiske overfølsomhetsreaksjoner

I forbindelse med andre alvorlige systemiske overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylakse, alvorlig angioødem, alvorlig serumsyke) må pasienter søke umiddelbar legehjelp, og Palynziq bør seponeres permanent (se pkt. 4.3).

Readministrering etter en akutt systemisk overfølsomhetsreaksjon

Den forskrivende legen bør vurdere risikoene og fordelene ved readministrering av legemidlet etter at den første milde til moderate akutte systemiske overfølsomhetsreaksjonen har gitt seg. Ved readministrering må første dose administreres med premedisinering under tilsyn av helsepersonell med evnen til å håndtere akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner. Den forskrivende legen bør fortsette eller vurdere å gjenoppta bruken av premedisinering.

Dosetitrering og tid til respons

Tid til respons (å oppnå fenylalaninverdier i blodet ≤ 600 mikromol/l) varierer fra pasient til pasient. Tiden det tar å oppnå en respons, varierer fra 0,5 til 54 måneder. De fleste pasientene (67 %) oppnådde en respons innen 18 måneder med total behandling. Ytterligere 8 % av pasientene responderte på Palynziq etter 18 måneder med behandling. Hvis en pasient ikke oppnår en klinisk relevant reduksjon i

fenylalanin i blodet etter 18 måneder med behandling, bør fortsettelse revurderes. Legen kan, sammen med pasienten, velge å fortsette Palynziq-behandlingen hos de pasientene som får andre nytteeffekter (f.eks. evnen til å øke proteininntaket fra fast, naturlig føde eller forbedring i nevrokognitive symptomer).

Virkningen av Palynziq på andre PEGylerte, injiserbare legemidler

PEGylerte proteiner har potensialet til å fremkalle en immunrespons. Fordi antistoffer binder seg til PEG-delen av pegvaliase, kan det være et potensial for binding med andre PEGylerte legemidler og økt overfølsomhet overfor andre PEGylerte, injiserbare løsninger. I en éndosestudie av Palynziq hos voksne pasienter med PKU opplevde to pasienter som ble samtidig behandlet med injeksjoner med medroksyprogesteronacetatsuspensjon som inneholdt PEG, overfølsomhetsreaksjoner. Én av de to pasientene opplevde en overfølsomhetsreaksjon på dag 15 etter én Palynziq-dose innen 15 minutter etter medroksyprogesteronacetat, og opplevde deretter en akutt systemisk overfølsomhetsreaksjon på dag 89 innen 30 minutter av den neste dosen med injiserbar medroksyprogesteronacetatsuspensjon. Den andre pasienten opplevde en overfølsomhetsreaksjon på dag 40 etter én Palynziq-dose innen 10 minutter etter injiserbar medroksyprogesteronacetatsuspensjon. I kliniske studier med Palynziq utviklet de fleste pasientene anti-PEG IgM- og IgG-antistoffer etter behandling med Palynziq (se pkt. 4.8). Innvirkningen av anti-PEG-antistoffer på de kliniske effektene av andre legemidler som inneholder PEG, er ikke kjent.

Hypofenylalaninemi

I kliniske studier utviklet 46 % av pasientene hypofenylalaninemi (fenylalaninverdier i blodet under 30 mikromol/l i to målinger på rad). Risikoen for at hypofenylalaninemi oppstår, er 2,1 ganger høyere i vedlikeholdsfasen sammenlignet med igangsettings-/titreringsfasen (se pkt. 4.8).

Det anbefales å måle fenylalaninverdien i blodet én gang i måneden. Ved hypofenylalaninemi bør proteininntaket økes til passende nivåer, og deretter bør Palynziq-dosen reduseres hvis det er nødvendig (se pkt. 4.2). Hos pasienter som opplever hypofenylalaninemi til tross for et passende proteininntak, forventes det at dosereduksjoner er den mest effektive håndteringen av hypofenylalaninemi. Pasienter som utvikler hypofenylalaninemi, skal overvåkes annenhver uke til fenylalaninverdien i blodet er innenfor et klinisk akseptabelt område. De langsiktige, kliniske konsekvensene av kronisk hypofenylalaninemi er ikke kjent.

Basert på dyrestudier kan hypofenylalaninemi hos gravide kvinner med PKU som behandles med Palynziq, assosieres med negative utfall for fosteret (se pkt. 4.6 og 5.3). Fenylalaninverdier i blodet må kontrolleres oftere før og under graviditet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ferdigfylte sprøyte, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av Palynziq hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet hos mor som ble assosiert med reduserte fenylalaninkonsentrasjoner i blodet under normale nivåer (se pkt. 5.3).

Ukontrollerte fenylalaninverdier i blodet (hyperfenylalaninemi) før og under graviditet er assosiert med økt risiko for spontanabort, store medfødte misdannelser (inkludert mikrocefali og store misdannelser i hjertet), intrauterin føtal vekstretardasjon og fremtidig intellektuelt handikap med lav IQ. I forbindelse med hypofenylalaninemi under graviditet er det en risiko for intrauterin føtal vekstretardasjon. Ytterligere risiko for det ufødte barnet som følge av hypofenylalaninemi er ikke fastslått.

Fenylalaninverdiene i blodet til mor må kontrolleres nøye slik at det er mellom 120 og 360 mikromol/l både før og under graviditet. Palynziq anbefales ikke under graviditet, med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med pegvaliase og alternative strategier for å kontrollere fenylalaninverdiene har blitt prøvd og feilet.

Amming

Det er ukjent om pegvaliase blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av pegvaliase i melk. Hos ungene til disse dyrene ble det ikke påvist noen systemisk eksponering for pegvaliase. En risiko for spedbarn kan ikke utelukkes. På grunn av mangelen på data fra mennesker bør Palynziq kun administreres til ammende kvinner hvis den potensielle nytteverdien anses å veie opp for den potensielle risikoen for spedbarnet.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data fra mennesker. Reduserte implanteringer ble observert hos normale hunnrotter etter administrasjon av Palynziq (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Palynziq har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter symptomer som svimmelhet og synkope, kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier opplevde de fleste pasientene reaksjoner på injeksjonsstedet (93 %), artralgi (86 %) og overfølsomhetsreaksjoner (75 %). De mest klinisk signifikante overfølsomhetsreaksjonene omfatter akutt, systemisk overfølsomhetsreaksjon (6 %), angioødem (7 %) og serumsyke (2 %) (se pkt. 4.3 og 4.4).

I kliniske studier var bivirkningsfrekvensene høyest i igangsettings- og titreringsfasen (tiden før det oppnås fenylalaninverdier i blodet lavere enn 600 mikromol/l mens pasienten går på en stabil dose) som sammenfaller med perioden der titer av IgM- og anti-PEG-antistoffer var høyest. Frekvensen ble lavere over tid etter hvert som immunresponsen modnet (se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 2 inneholder bivirkninger fra kliniske studier hos pasienter behandlet med Palynziq.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). I hver frekvensgruppering er bivirkningene satt opp med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter behandlet med Palynziq.

Organklassesystem	Bivirkning(er)	Igangsetting/titrering¹	Vedlikehold
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfadenopati	Vanlige (9,8 %)	Svært vanlige (16 %)
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjon ²	Svært vanlige (65 %)	Svært vanlige (60 %)
	Akutt systemisk overfølsomhetsreaksjon ³	Vanlige (4,6 %)	Vanlige (1,7 %)
	Angioødem ³	Vanlige (5,6 %)	Vanlige (2,8 %)
	Serumsyke ³	Vanlige (2,1 %)	Mindre vanlige (0,6 %)
	Anafylakse ⁴	Ikke kjent	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige (42 %)	Svært vanlige (47 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste ²	Svært vanlige (19 %)	Svært vanlige (24 %)
	Dyspné ²	Vanlige (4,2 %)	Vanlige (7,3 %)
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal smerte ^{2,5}	Svært vanlige (19 %)	Svært vanlige (30 %)
	Kvalme	Svært vanlige (25 %)	Svært vanlige (28 %)
	Oppkast	Svært vanlige (19 %)	Svært vanlige (27 %)
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi	Vanlige (6,7 %)	Svært vanlige (21 %)
	Urticaria	Svært vanlige (25 %)	Svært vanlige (24 %)
	Utslett	Svært vanlige (33 %)	Svært vanlige (24 %)
	Pruritus	Svært vanlige (25 %)	Svært vanlige (23 %)
	Erytem	Svært vanlige (11 %)	Vanlige (6,7 %)
	Hudeksfoliasjon	Mindre vanlige (0,4 %)	Vanlige (1,7 %)
	Makulopapuløst utslett	Vanlige (3,5 %)	Vanlige (1,79 %)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi ³	Svært vanlige (79 %)	Svært vanlige (67 %)
	Myalgi	Svært vanlige (11 %)	Svært vanlige (12 %)
	Hevelse i ledd	Vanlige (6,0 %)	Vanlige (3,9 %)
	Stivhet i muskler og skjelett	Vanlige (4,2 %)	Vanlige (5,6 %)
	Stive ledd	Vanlige (6,3 %)	Vanlige (2,2 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon ved injeksjonsstedet ³	Svært vanlige (93 %)	Svært vanlige (66 %)

Organklasser	Bivirkning(er)	Igangsetting/titrering¹	Vedlikehold
Undersøkelser	Hypofenylalaninemi	Svært vanlige (15 %)	Svært vanlige (65 %)
	Redusert komplement C3 ⁶	Svært vanlige (66 %)	Svært vanlige (73 %)
	Redusert komplement C4 ⁶	Svært vanlige (64 %)	Svært vanlige (39 %)
	Økt nivå av høysensitiv CRP ⁷	Svært vanlige (17 %)	Svært vanlige (13 %)

¹ Igangsettings- og titreringsfase gjenspeiler tiden før det oppnås fenylalaninverdier i blodet på under 600 mikromol/l mens på en stabil dose. Når fenylalaninverdier i blodet under 600 mikromol/l på stabil dose er nådd, anså man pasientene for å være i vedlikeholdsfasen etter dette.

² Overfølsomhetsreaksjoner dekker en rekke termer, inkludert akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner, og kan manifestere seg som en rekke symptomer, inkludert angioødem, svimmelhet, dyspné, utslett, serumsyke og urticaria.

³ Les avsnittet Advarsler og forsiktighetsregler.

⁴ Frekvensen av anafylakse etter markedsføring kan ikke fastslås.

⁵ Abdominale smerter gjenspeiler de følgende termene: abdominale smerter, smerter i øvre abdomen og abdominalt ubehag.

⁶ Reduksjon i komplementfaktor C3/C4 er definert ved endring fra normal til høy baseline komplementverdi til lav komplementverdi etter baseline.

⁷ Gjenspeiler høysensitiv CRP-nivåer (hsCRP) over øvre normalgrense (over 0,287 mg/dl) over en seksmånedersperiode.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Artralgi og andre leddrelaterte tegn og symptomer

I kliniske studier opplevde 86 % av pasientene episoder som stemte overens med artralgi (inkludert smerter i ryggen, smerter i muskler og skjelett, smerter i ekstremiteter og nakkesmerter). Artralgi oppsto så tidlig som ved første dose og kan oppstå når som helst under behandling. Risikoen for at artralgi oppstår, er 3,1 ganger høyere i igangsettings-/titreringsfasen sammenlignet med vedlikeholdsfasen.

5 % av pasientene opplevde alvorlig artralgi (alvorlige smerter som begrenser selvpleieaktiviteter i hverdagen). Artralgiepisoder ble håndtert med samtidige legemidler (f.eks. ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, glukokortikoider og/eller antipyretika), dosereduksjon, behandlingsavbrudd eller behandlingstilbaketrekking, og 97 % av artralgiepisoder gikk over innen fullførelsen av studien.

Vedvarende artralgi (varer i minst 6 måneder) oppsto i 7 % av pasientene. Dosen ble ikke endret i 96 % av episodene, og alle vedvarende artralgi-episoder gikk over uten følgesykdom.

Reaksjoner ved injeksjonsstedet

Reaksjoner ved injeksjonsstedet ble rapportert i 93 % av pasientene. De vanligste reaksjoner ved injeksjonsstedet (som forekom hos minst 10 % av pasientene) var reaksjon, erytem, blåmerkedannelse, pruritus, smerte, hevelse, utslett, indurasjon og urticaria. Risikoen for at reaksjoner ved injeksjonsstedet oppstår, er 5,2 ganger høyere i igangsettings-/titreringsfasen sammenlignet med vedlikeholdsfasen.

Reaksjoner ved injeksjonsstedet oppsto så tidlig som ved første dose og kan oppstå når som helst under behandling. Den gjennomsnittlige varigheten av reaksjoner ved injeksjonsstedet var 10 dager, og 99 % av reaksjoner ved injeksjonsstedet løste seg innen fullførelsen av studien.

Tre reaksjoner ved injeksjonsstedet som samsvarte med granulomatøse hudlesjoner, ble rapportert (hver reaksjon oppsto hos én pasient): granulomatøs dermatitt (oppsto 15 måneder etter Palynziq-behandling og varte i 16 dager), xantogranulom (oppsto 12 måneder etter Palynziq-behandling og varte i 21 måneder) og necrobiosis lipoidica diabetorum (oppsto 9 måneder etter Palynziq-behandling og varte i 9 måneder). Necrobiosis lipoidica diabetorum ble behandlet med steroidinjeksjoner og komplisert av *Pseudomonas*-infeksjon. Alle disse reaksjonene ved injeksjonssted gikk over. Én pasient rapporterte bløtvevsinfeksjon assosiert med mesenterial pannikulitt, som førte til seponering av behandling.

Kutane reaksjoner (ikke begrenset til injeksjonsstedet) varte ≥ 14 dager

I kliniske studier opplevde 47 % av pasientene som ble behandlet med Palynziq, kutane reaksjoner (ikke begrenset til injeksjonsstedet) som varte i minst 14 dager. Risikoen for at kutane reaksjoner som varer i minst 14 dager, oppstår, er 1,5 ganger høyere i igangsettings-/titreringsfasen sammenlignet med vedlikeholdsfasen.

De vanligste kutane reaksjonene (minst 5 % av pasienter) som ble rapportert, var pruritus, utslett, erytem og urticaria. Andre reaksjoner som ble rapportert, inkluderte hudeksfoliering, generalisert utslett, erytematøst utslett, makulopapuløst utslett og pruritisk utslett. Den gjennomsnittlige (SD) varigheten av disse reaksjonene var 63 (76) dager, og 86 % av disse reaksjonene gikk over innen fullførelsen av studien.

Immunogenisitet

Alle pasienter som ble behandlet med Palynziq, utviklet en vedvarende total anti-pegvaliaseantistoffrespons (TAb) der nesten alle pasientene ble positive innen uke 4. Gjennomsnittlige TAb-titer vedvarte under hele den langsiktige behandlingen (over 3 år etter behandlingsstart). Anti-fenylalaninammoniakklyase (PAL) IgM ble registrert hos nesten alle behandlede pasienter innen 2 måneder etter behandlingsstart, og forekomst og gjennomsnittlig titer avtok gradvis over tid. Anti-PAL IgG ble registrert hos nesten alle pasienter innen 4 måneder og titer gjennomsnittlig titer var relativt stabil i hele den langsiktige behandlingen. Pegvaliase-induserte anti-PEG IgM- og IgG-responser ble registrert hos nesten alle pasientene, og gjennomsnittlig titer toppet seg 1 til 3 måneder etter behandlingsstart og returnerte til baselinenivåer hos de fleste pasienter innen 6 til 9 måneder etter behandlingsstart. Nøytraliserende antistoffer (NAb) som er i stand til å hemme PAL-enzymaktivitet, ble registrert hos de fleste pasienter innen 1 år etter behandlingsstart og gjennomsnittlig titer var relativt stabil i hele den langsiktige behandlingen.

Alle 16 pasienter som opplevde akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner, testet negativt for pegvaliase-spesifikk IgE ved eller nært opptil tidspunktet for episoden med akutt systemisk overfølsomhetsreaksjon. Disse reaksjonene samsvarte med en type III immunkompleksmediert overfølsomhetsmekanisme og forekom hyppigst i de tidlige behandlingsfasene (under igangsettings- og titreringsperiodene) når den tidlige immunresponsen ble dominert av PEG IgM-, PEG IgG- og PAL IgM-responser og C3/C4-nivåer var på sitt laveste. Overfølsomhetsreaksjoner ble redusert over tid under vedlikehold ettersom forekomsten av disse antistoffene sank, og C3/C4-nivåer returnerte mot baseline. Forekomsten av antistofftiter var ikke prediktiv for overfølsomhetsreaksjoner.

I kliniske studier ble det observert en direkte korrelasjon mellom pegvaliaseplasmaeksposering og reduksjon av fenylalanin i blodet. Pegvaliaseplasmaeksposering ble hovedsakelig drevet av immunresponsen mot pegvaliase. Pasienter med lavere antistofftiter for alle antistoffanalytter, inkludert NAb, hadde høyere pegvaliasekonsentrasjoner på grunn av mindre immunmediert pegvaliaseclearance. Som en konsekvens var det større sannsynlighet for at disse pasientene utviklet hypofenylalaninemi. Pasienter med høyere antistofftiter krevde større doser for å overvinne clearance og oppnå reduksjon av fenylalanin i blodet. På grunn av omfattende variabilitet i antistofftiter mellom pasienter, var imidlertid ingen spesifikke antistofftiter prediktive for pegvaliasedosen som er nødvendig for å nå omfattende reduksjon av fenylalaninverdien i blodet eller utviklingen av hypofenylalaninemi. Under tidlig behandling (mindre enn 6 måneder etter Palynziq-administrasjon) når immunmediert clearance var høy og doser var lave, oppnådde pasienter med høyere antistofftiter

en lavere reduksjon av fenyylalanin i blodet. Etter modning av den tidlige immunresponsen (over 6 måneder etter Palynziq-administrasjon) og dosejustering for håndtering av blodfenyylalaninkontroll i langsiktig behandling, fortsatte fenyylalaninverdiene i blodet å synke hos pasienter som fortsatte behandling (se pkt. 5.1). Antistofftiter var stabile med langsiktig behandling, og doseøkninger ble ikke assosiert med økte antistofftiter. Dermed ble også gjennomsnittlige dosenivåer stabilisert med langsiktig behandling med opprettholdt terapeutisk effekt.

Pediatrik populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data for pediatrike pasienter under 16 år.

Tolv pasienter (11 pasienter fra studie 301) mellom 16 og 18 år fikk Palynziq-behandling. Bivirkninger var tilsvarende i type og frekvens som hos voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier ble pegvaliasedoser opptil 150 mg/dag undersøkt, og ingen spesifikke tegn eller symptomer ble identifisert etter disse høyere dosene. Det ble ikke observert noen forskjeller i sikkerhetsprofilen. Se pkt. 4.4 og 4.8 for håndtering av bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, enzymer, ATC-kode: A16AB19

Pegvaliase er rAvPAL-konjugert med lineær 20 kDANHS-PEG ved en substitusjonsgrad på 28 til 44 mol med polymer/mol protein. Den gjennomsnittlige molekylmassen er ca. 1000 kDa der proteindelen består av ca. 248 kDa.

Virkningsmekanisme

Pegvaliase er PEGylert rekombinant fenyylalaninammoniakklyaseenzym som konverterer fenyylalanin til ammoniakk og *trans*-kanelsyre som primært elimineres gjennom levermetabolisme.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effektene av Palynziq i behandlingen av PKU har blitt demonstrert hos pasienter med fenyylketonuri i studie 301, en åpen studie for å starte Palynziq-behandling og studie 302, en oppfølgingsstudie for effektvurdering.

Studie 301: Behandlingsstart (igangsetting og titrering)

Studie 301, en åpen, randomisert (1:1) multisenterstudie med pasienter med PKU for å vurdere sikkerhet og tolerabilitet av selvadministrert Palynziq i et igangsetting/titrering/vedlikehold-doseregime. De 261 innmeldte pasientene var fra 16 til 55 år (gjennomsnitt: 29 år) og hadde en gjennomsnittlig baselinefenylalaninverdi i blodet på 1233 mikromol/l. Ved behandlingsstart hadde 253 (97 %) pasienter utilstrekkelig kontroll over fenylalaninverdier i blodet (fenylalaninverdier i blodet på over 600 mikromol/l), og 8 pasienter hadde fenylalaninverdier i blodet under eller tilsvarende 600 mikromol/l. Pasienter som tidligere har blitt behandlet med sapropterin, måtte seponere behandling minst 14 dager før første dose med Palynziq. Ved baseline fikk 149 (57 %) pasienter deler av sitt totale proteininntak fra medisinsk mat, og 41 av 261 (16 %) pasienter gikk på et fenylalaninbegrenset kosthold (definert som å motta over 75 % av det totale proteininntaket fra medisinsk mat). Pasientene startet Palynziq-behandling med et initieringsregime (2,5 mg én gang i uken i 4 uker) og ble titrert trinnvis (økt dose og frekvens) til å nå sin randomiserte måldose på 20 mg én gang daglig eller 40 mg én gang daglig. Varigheten av titreringen varierte fra pasient til pasient og var basert på pasientens tolerabilitet (opptil 30 uker). For denne studien ble vedlikeholdsperioden definert som minst 3 ukers dosering ved randomisert 20 mg eller 40 mg én gang daglig.

Av de 261 innmeldte pasientene nådde 195 (75 %) av pasientene sin randomiserte vedlikeholdsdose (103 pasienter i armen med 20 mg én gang daglig, 92 pasienter i armen med 40 mg én gang daglig). Pasienter randomisert i armen med 20 mg én gang daglig nådde vedlikeholdsdosen sin etter en median varighet på 10 uker (område: 9 til 29 uker), og pasienter i armen med 40 mg én gang daglig nådde vedlikeholdsdosen sin etter en median varighet på 11 uker (område: 10 til 33 uker). Av de 261 pasientene som ble innmeldt i studie 301, fortsatte 152 pasienter til kvalifiseringsperioden til studie 302, og 51 pasienter fortsatte direkte fra studie 301 til den langsiktige forlengelsesperioden i studie 302.

Studie 302: Vurdering av effekt

Studie 302 var en oppfølgingsstudie (fra studie 301) og inkluderte: en åpen kvalifiseringsperiode; en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert seponeringsstudieperiode (RDT) og en langsiktig, åpen forlengelsesperiode.

Kvalifiseringsperiode

Totalt 164 tidligere behandlede Palynziq-pasienter (152 pasienter fra studie 301 og 12 pasienter fra andre Palynziq-studier) fortsatte behandlingen i opptil 13 uker.

Av de 164 pasientene som gikk inn i kvalifiseringsperioden til studie 302, oppfylte 86 pasienter kvalifiseringskravene (oppnådde minst 20 % gjennomsnittlig reduksjon i fenylalaninverdiene i blodet fra baseline før behandling ved sin randomiserte dose innen 13 uker) og fortsatte til RDT, 12 pasienter seponerte behandlingen og 57 pasienter gikk ikke inn i RDT og fortsatte Palynziq-behandling i den langsiktige, åpne forlengelsesperioden til studie 302 der de fikk øke dosen.

Randomisert seponeringsstudieperiode (RDT)

I den dobbeltblinde, placebokontrollerte RDT-en ble pasienter randomisert i et 2:1-forhold til enten å fortsette den randomiserte doseringen sin (20 mg/dag eller 40 mg/dag) eller motta tilsvarende placebo i 8 uker.

Det primære endepunktet ble endret fra RDT-baseline til RDT uke 8 i fenylalaninverdier i blodet. Palynziq-behandlede pasienter var i stand til å opprettholde reduksjoner i fenylalaninverdier i blodet sammenlignet med placebopasientene hvis fenylalaninverdier i blodet returnerte til baselineneivåene de hadde før behandling, etter 8 uker ($p < 0,0001$, se tabell 3).

Tabell 3: LS gjennomsnittlig endring fra RDT-baseline i fenylalaninkonsentrasjon i blodet (mikromol/l) ved RDT uke 8 hos pasienter med PKU (studie 302)

Randomiser t studiearm	Fenylalaninkonsentrasjon i blodet (mikromol/l) Gjennomsnitt (SD)			LS gjennomsnittli g endring fra Studie 302 RDT-baseline til uke 8 (95 % KI)	Behandlings- forskjell i LS gjennomsnittlig endring (95 % KI) P-verdi ²
	Baseline baseline ¹	Studie 302 RDT-baseline	Studie 302 RDT uke 8		
Palynziq 20 mg én gang daglig ³	1450,2 (310,5) n=29	596,8 (582,8) n=29	553,0 (582,4) n=26	-23,3 (-156,2; 109,7)	-973,0 (-1204,2; -741,9) p < 0,0001
Placebo 20 mg én gang daglig ⁴	1459,1 (354,7) n=14	563,9 (504,6) n=14	1509,0 (372,6) n=13	949,8 (760,4; 1139,1)	
Palynziq 40 mg én gang daglig ³	1185,8 (344,0) n=29	410,9 (440,0) n=29	566,3 (567,5) n=23	76,3 (-60,2; 212,8)	-588,5 (-830,1; -346,9) p < 0,0001
Placebo 40 mg én gang daglig ⁴	1108,9 (266,8) n=14	508,2 (363,7) n=14	1164,4 (343,3) n=10	664,8 (465,5; 864,1)	

¹ Fenylalaninverdien i blodet før oppstart av behandling med Palynziq.

² Basert på MMRM-metoden (Mixed Model Repeated Measures) med behandlingsarm, besøk og behandlingsarm-etter-besøk-interaksjon (tidsprofilen for endringer i fenylalaninverdier i blodet vurderes separat for hver behandlingsarm) som faktorer som justerer for fenylalaninkonsentrasjonen i blodet ved baseline.

³ Ni pasienter ble ekskludert fra uke 8-analysen fra Palynziq-behandlingsarmene (20 mg/dag eller 40 mg/dag): 4 pasienter fullførte ikke RDT-en på grunn av bivirkninger (1 pasient seponerte behandlingen og 3 pasienter gikk over til den langsiktige forlengelsesperioden), og de gjenværende 5 pasientene fullførte ikke fenylalaninvurderingen innen vinduet for uke 8 (dag 43 til 56).

⁴ Fem pasienter ble ekskludert fra uke 8-analysen fra placeboarmene (20 mg/dag eller 40 mg/dag): 1 pasient fullførte ikke RDT-en på grunn av bivirkninger og gikk over til langsiktig forlengelsesperiode, og de gjenværende 4 pasientene fullførte ikke fenylalaninvurderingen innen vinduet for uke 8 (dag 43 til 56).

Symptomer på uoppmerksomhet og humør ble også evaluert i denne perioden. Det ble ikke observert noen forskjell i uoppmerksomhet og humør mellom pasienter randomisert til placebo kontra de som ble randomisert til Palynziq i denne perioden på 8 uker.

Langsiktig forlengelsesperiode

Pasienter fortsatte Palynziq-behandling i den langsiktige, åpne forlengelsesperioden, og dosen ble justert (5, 10, 20, 40 og 60 mg/dag) av legen for å oppnå ytterligere reduksjon i fenylalaninverdiene i blodet og for å opprettholde tidligere oppnådde fenylalaninverdier.

Samlet behandlingserfaring fra studie 301 og studie 302

På datoen for fullførelsen av studiene hadde 188 av de 261 pasientene mottatt behandling i minst 1 år, 4 pasienter hadde fullført behandlingen og 69 seponerte behandlingen i det første året. Av disse 188 pasientene fikk 165 pasienter behandling i minst 2 år, 22 pasienter seponerte i det andre året og 9 pasienter seponerte etter 2 år med behandling. Av de 100 pasientene som seponerte behandlingen, seponerte 40 pasienter på grunn av en bivirkning, 29 pasienter seponerte etter pasientens ønske, 10 pasienter seponerte etter legens ønske og 21 pasienter seponerte av andre grunner (f.eks. tapt i oppfølging, graviditet eller protokollavvik).

Effektivitetsresultater over tid vises i tabell 4 og figur 1.

Fenylalaninverdier over tid

Gjennomsnittlige fenylalaninverdier i blodet redusert fra 1233 mikromol/l ved baseline til 565 mikromol/l ved måned 12 (n=164) og 333 mikromol/l ved måned 24 (n=89), og disse reduksjonene i gjennomsnittlige fenylalaninverdier i blodet ble vedlikeholdt til måned 36 (371 mikromol/l; n=84) (se tabell 4 og figur 1). Median endring fra baseline var -634 mikromol/l ved måned 12, -968 mikromol/l ved måned 24 og -895 mikromol/l ved måned 36.

ADHD-uoppmerksomhet samt PKU-POMS-forvirring over tid

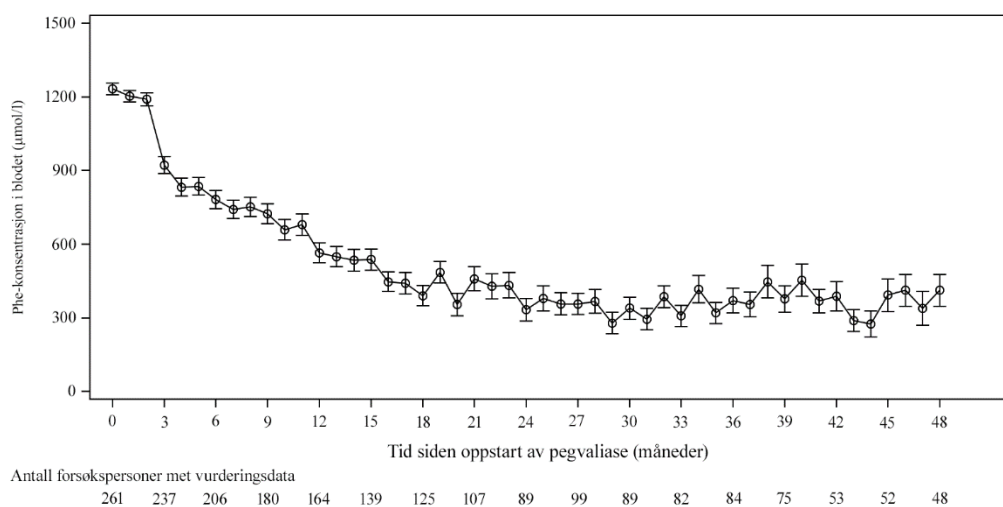
Symptomer på uoppmerksomhet ble vurdert ved å bruke underskalaen for uoppmerksomhet i ADHD-RS IV som ble evaluert av utprøver (Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating). Underskalaen for uoppmerksomhet i ADHD-RS IV gikk fra 0 til 27. Høyere poengsummer indikerer en større grad av hemming og en poengsum under 9 indikerer at pasienten er asymptotisk (dvs. har en poengsum som er innenfor det normative området). Resultater for ADHD-uoppmerksomhetsunderskalaen over tid vises i tabell 4. Gjennomsnittlig reduksjon (som antyder forbedring) fra ADHD-RS-uoppmerksomhet fra baseline var over den minste klinisk viktige forskjellen (MCID) for voksne med ADHD (definert som en reduksjon på minst 5,2) ved måned 18 (n=168; en reduksjon på 5,3), måned 24 (n=159; en reduksjon på 5,9) og måned 36 (n=142; en reduksjon på 6,6). Hos pasienter med ADHD-uoppmerksomhetspoengsummer ved baseline på >9 (som antyder symptomer på uoppmerksomhet ved baseline) var gjennomsnittlig reduksjon i ADHD-uoppmerksomhetspoengsum fra baseline (som antyder forbedring) over MCID estimert for voksne med ADHD ved måned 12 (n=80; en reduksjon på 7,8), måned 18 (n=78; en reduksjon på 8,9), måned 24 (n=76; en reduksjon på 9,6) og måned 36 (n=66; en reduksjon på 10,7).

Symptomer på humør (domenene forvirring, utmattelse, depresjon, spenningsangst, vigør og sinne) ble evaluert ved hjelp av POMS-verktøyet (Profile of Mood States) som har blitt modifisert til å gjelde spesifikt for PKU (PKU-POMS). Underskalaen for forvirring i PKU-POMS (som går fra 0 til 12 poeng der høyere poengsummer indikerer større grad av hemming) ble ansett som mest følsom overfor endringer i fenylalaninverdiene i blodet. Resultater over tid for underskalaen for forvirring i PKU-POMS vises i tabell 4. Gjennomsnittlig endring fra underskalaen for forvirring i PKU-POMS ved baseline (som antyder forbedring) var over MCID (definert som en reduksjon på minst 1) ved måned 12 (n=130; en reduksjon på 1,6), måned 18 (n=123; en reduksjon på 2), måned 24 (n=116; en reduksjon på 2,2) og måned 36 (n=103; en reduksjon på 2,2).

Endringer i proteininntak fra fast, naturlig føde over tid

Median proteininntak fra fast, naturlig føde økte ved måned 12 (4 g økning fra baseline), måned 24 (14 g økning fra baseline) og måned 36 (20 g økning fra baseline).

Figur 1: Gjennomsnittlige (SE) fenylalaninverdier over tid



Tabell 4: Effektivitetsresultater ved måned 12, måned 18, måned 24 og måned 36 i Palynziq-behandlede pasienter

	Baseline	Måned 12	Måned 18	Måned 24	Måned 36
Fenylalanin i blodet¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Gjennomsnittlig (SD) fenylalanin i blodet (mikromol/l)	1233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Endring fra baseline (mikromol/l)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Gjennomsnitt (SD)		-634	-920	-968	-895
Median					
Underskala for ADHD-uoppmerksomhet³ (vurdert av utprøver)					
N	253	178	175	166	147
Gjennomsnittlig (SD) uoppmerksomhetspoengsum	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Endring fra uoppmerksomhetspoengsum ved baseline (n) ⁴	-	n=172	n=168	n=159	n=142
Gjennomsnitt (SD)		-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,6 (6,1)
Median		-4	-5	-5	-5
Underskala for ADHD-uoppmerksomhet³ (vurdert av utprøver) med baselinepoengsum > 9					
N	116	80	78	76	66
Gjennomsnittlig (SD) uoppmerksomhetspoengsum	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Endring fra uoppmerksomhetspoengsum ved baseline (n) ⁴	-	n=80	n=78	n=76	n=66
Gjennomsnitt (SD)		-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,7 (6,0)
Median		-7	-9	-10	-12
Underskala for forvirring i PKU-POMS³ (egenvurdert)					
N	170	181	178	168	152
Gjennomsnittlig (SD) forvirringspoengsum	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Endring fra forvirringspoengsum ved baseline (n) ⁴	-	n=130	n=123	n=116	n=103
Gjennomsnitt (SD)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Median		-1	-2	-2	-2
Proteininntak fra fast, naturlig føde (g)					
N	250	160	111	83	80
Gjennomsnitt (SD)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Endring fra proteininntak ved baseline (n) ⁴	-	n=154	n=106	n=80	n=78
Gjennomsnitt (SD)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Median		4	9	14	20

¹ Fenylalaninverdier etter baseline ble kartlagt til det nærmeste månedlige besøket (dvs. innen et vindu på 1 måned).

² Gjenspeiler antallet pasienter som nådde tidspunktet (måned 12 / måned 18 / måned 24 / måned 36) for behandling på cut-off-datoen for data og hadde en planlagt fenylalaninvurdering for det tidspunktet.

³ Verdier for ADHD-uoppmerksomhet/PKU-POMS-forvirring etter baseline ble kartlagt til det nærmeste 3-måneders besøket (dvs. innen et vindu på 3 måneder).

⁴ Endring fra baseline var basert på forsøkspersoner med tilgjengelige målinger på begge tidspunktene. Ikke alle forsøkspersoner fikk en ADHD-uoppmerksomhetspoengsum og POMS-forvirringspoengsum ved baseline i begynnelsen av studien.

Av 253 pasienter som hadde utilstrekkelig kontroll over fenylalaninverdiene i blodet (fenylalaninverdier i blodet over 600 mikromol/l) ved baseline i studie 301:

- nådde 54 % av pasientene, 69 % av pasientene og 72 % av pasientene fenylalaninverdier i blodet ≤ 600 mikromol/l innen henholdsvis 12 måneder, 24 måneder og 36 måneder;
- 44 % av pasientene, 62 % av pasientene og 67 % av pasientene nådde fenylalaninverdier i blodet ≤ 360 mikromol/l innen henholdsvis 12 måneder, 24 måneder og 36 måneder.

Innvirkning av reduksjon i fenylalaninverdiene i blodet på ADHD-uoppmerksomhet og PKU-POMS-forvirring

En analyse av underskalaene for ADHD-uoppmerksomhet og PKU-POMS-forvirringene ved endring i fenylalaninverdiene i blodet fra baselinekvartiler, viste at pasienter med de største reduksjonene i fenylalaninverdiene, opplevde de største forbedringene i underskalaene for ADHD-uoppmerksomhet og PKU-POMS-forvirring.

Pediatriisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data for pediatriiske pasienter under 16 år.

Av de 261 pasientene i studie 301 var 11 pasienter i alderen 16 til 18 år ved innmelding. Alle de 11 pasientene hadde utilstrekkelig kontroll over fenylalaninverdiene i blodet (fenylalaninverdier i blodet over 600 mikromol/l) ved baseline. Disse pasientene fikk samme igangsetting/titrering/vedlikehold-regime som pasienter på 18 år og eldre i denne studien. Gjennomsnittlig (SD) endring fra baseline var 20 (323) mikromol/l ved måned 12 (n=9), -460 (685) mikromol/l ved måned 24 (n=5) og -783 (406) mikromol/l ved måned 36 (n=5). Av de 11 pasientene som innledningsvis ble innmeldt i studie 301, nådde 3 pasienter fenylalaninverdier i blodet ≤ 600 mikromol/l innen 12 måneder, 7 pasienter nådde denne terskelen innen 24 måneder og 8 pasienter nådde denne terskelen innen 36 måneder.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Palynziq i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved behandling av hyperfenylalaninemi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Pegvaliase er en PEGylert rekombinant fenylalaninammoniakklyase (rAvPAL) avledet fra cyanobakterien *Anabaena variabilis* som uttrykkes i *Escherichia coli*. Formålet med PEGyleringen av rAvPAL er å redusere immungjenkjennelsen av rAvPAL-bakterieproteinet og å øke halveringstiden.

Farmakokinetikken til pegvaliase viser høy inter- og intra-pasientvariabilitet på grunn av immunresponsens heterogenitet hos voksne pasienter med PKU. Immunresponsen påvirker clearance og tid til å oppnå steady-state. Immunresponsen stabiliseres over 6 til 9 måneder med total behandling.

Absorpsjon

Etter én subkutan dose (0,01, 0,03 eller 0,1 mg/kg) absorberes pegvaliase langsomt med en median t_{max} på 3,5 til 4 dager (varierte fra person til person fra 2,5 til 7 dager). Biotilgjengeligheten påvirkes ikke av de forskjellige injeksjonsstedene på kroppen (se pkt. 4.2). Den absolutte biotilgjengeligheten hos mennesker er ikke kjent.

Distribusjon

Gjennomsnitt (SD) for tilsynelatende distribusjonsvolum (V_z/F) ved steady-state etter doser på 20 mg og 40 mg var henholdsvis 26,4 l (64,8 l) og 22,2 l (19,7 l).

Biotransformasjon

Etter celleopptak forventes metabolismen til fenylalaninammoniakklyase (PAL) å forekomme via kataboliske baner og å bli brutt ned til små peptider og aminosyrer. PEG-molekylet er metabolsk stabilt og forventet å skille seg fra PAL-proteinet og primært elimineres gjennom nyrefiltrering.

Eliminasjon

Pegvaliase fjernes hovedsakelig via immunmedierte mekanismer etter gjentatt dosering. I kliniske studier har anti-PAL, anti-PEG og anti-pegvaliase hovedsakelig blitt identifisert som IgG og IgM. Det har også blitt observert relativt lave titer av IgE. I vedlikeholdsfasen av behandlingen forventes steady-state 4 til 24 uker etter at vedlikeholdsdosen er startet. En gjennomsnittlig (SD) halveringstid ved 20 mg og 40 mg var henholdsvis 47,3 timer (41,6 timer) og 60,2 timer (44,6 timer). Individuelle verdier for halveringstiden gikk fra 14 til 132 timer. PEG-molekylet forventes å primært elimineres via nyrefiltrering.

Linearitet/ikke-linearitet

Under doseeskalering fra 20 mg/dag til 40 mg/dag og 40 mg/dag til 60 mg/dag ble det observert en større doseproporsjonal økning i eksponering.

Spesifikke populasjoner

Analyse av pegvaliasekonsentrasjonsdata fra kliniske studier indikerte at kroppsvekt, kjønn og alder ikke hadde noen merkbar effekt på farmakokinetikken til pegvaliase. Det har ikke blitt utført noen kliniske studier for å evaluere effekten av nedsatt nyre- eller leverfunksjon på farmakokinetikken til pegvaliase.

Eksponeringseffekt

En PK/PD-analyse ved bruk av fase III-dataene demonstrerte et omvendt forhold mellom pegvaliase-eksponering og fenylalaninrespons, noe som kan påvirkes av fenylalanininntak gjennom kostholdet. Ved lavere plasmapegvaliase C_{through}-konsentrasjoner <10 000 ng/ml har pasienter med høyere fenylalanininntak gjennom kostholdet en tendens til å ha høyere fenylalaninverdier i blodet sammenlignet med pasienter med samme C_{through}-konsentrasjon og lavere fenylalanininntak gjennom kostholdet, noe som antyder metning av enzymet (dvs. rAvPAL). Ved høye pegvaliase C_{through}-konsentrasjoner ≥10 000 ng/ml er de fleste fenylalaninverdiene i blodet (97 %) ≤30 mikromol/l, selv når fenylalanininntaket gjennom kostholdet er høyt. Derfor bør en reduksjon i pegvaliasedosen vurderes hos pasienter som opplever hypofenylalaninemi til tross for et passende proteininntak (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Doseavhengige reduksjoner i kroppsvektøkning tilskrevet reduserte plasmafenylalaninverdier til under normale nivåer hos normale dyr (aper, rotter og kaniner) ble observert i toksisitetsstudier ved enkel og gjentatt dosering samt reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier med pegvaliase. Reduserte plasmafenylalaninverdier og redusert kroppsvekstøkning var reversibel etter at behandlingen ble avsluttet.

Hos javaaper var forekomsten og alvorlighetsgraden av arteriell inflammasjon doseavhengig og observert i en lang rekke organer og vev ved klinisk relevante eksponeringer i de 4- og 39-ukers toksikologistudiene med gjentatt dosering. Den arterielle inflammasjonen som ble observert i disse

studiene, involverte små arterier og arterioler i en rekke organer og vev og ved subkutane injeksjonssteder. Artritt ble tilskrevet den immunmedierte responsen assosiert med kronisk administrasjon av fremmed protein til dyrene. Den vaskulære inflammasjonen som ble observert i disse studiene, var reversibel når behandlingen ble avsluttet.

Hos rotter ble det observert doseavhengig vakuolisering tilskrevet pegvaliasebehandling ved klinisk relevante eksponeringer i de 4- og 26-ukers toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotter, i flere organer og vev, men ikke hos javaaper. Det ble ikke observert vakuolisering i hjernen. Vakuoler i alle vev, bortsett fra i nyrene, løste seg eller ble færre mot slutten av tilhelingsperioden, noe som antyder delvis reversibilitet. Vakuoliseringen som ble observert i disse studiene, ble ikke assosiert med noen organrelaterte toksisiteter, som fastslått via klinisk kjemi/urinalyse og histopatologisk analyse. Den kliniske signifikansen til disse funnene og funksjonelle konsekvenser er ikke kjent.

Bivirkningene av pegvaliase i forbindelse med reproduksjon og utvikling hos rotter og kaniner var doseavhengige og omfattet redusert implantasjonsfrekvens, mindre kull, lavere fostervekt og økte fosterendringer. Ytterligere funn hos kaniner omfattet økte aborter, føtale misdannelser og embryo/føtal letalitet. Disse funnene forekom sammen med maternal toksisitet (redusert kroppsvekt, redusert eggstokkvekt og redusert matinntak) og ble assosiert med tydelig reduserte fenylalaninverdier i blodet hos mor under normale nivåer hos dyr uten PKU. Bidraget fra maternal fenylalanintapping i forekomsten av effekter på embryoføtal utvikling ble ikke evaluert.

I den peri-/postnatale studien reduserte pegvaliase vekten på ungene, størrelsen på kullene og overlevelsen til avkom under amming samt forsinket kjønnsmodning hos avkommet ved daglig administrasjon hos rotter ved 20 mg/kg subkutant. Effektene hos avkom ble assosiert med maternal toksisitet.

Langsiktige studier av dyr for å evaluere karsinogent potensial eller studier for å evaluere mutagent potensial har ikke blitt utført med pegvaliase. Basert på virkningsmekanismen forventes det ikke at pegvaliase er tumorfremkallende.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Trometamol
Trometamolhydroklorid
Natriumklorid
trans-kaneltsyre
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

Palynziq kan oppbevares i det forseglede brettet utenfor kjøleskapet og unna varmekilder (under 25 °C) i opptil en uavbrutt periode på 30 dager. Produktet må ikke settes inn i kjøleskapet igjen etter at det er tatt ut.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Se pkt. 6.3 for ytterligere informasjon om oppbevaring utenfor kjøleskap (under 25 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml ferdigfylt sprøyte laget av type I borsilikatglass, utstyrt med en kanyle på 26 G i rustfritt stål, kanylebeskyttelse, stempelstang i polypropylen og sprøytepropp i klorbutyl- eller brombutylgummi med fluorpolymerbelegg. Den automatiske kanylebeskyttelsen består av gjennomsiktig kanylebeskytter i polykarbonat og en stålfjær av rustfritt stål inni kanylebeskytteren. Etter injeksjon utvides fjæren slik at kanylen dekkes av kanylebeskytteren.

Ferdigfylt sprøyte 2,5 mg (hvitt stempel):

Hver eske inneholder 1 ferdigfylt sprøyte.

Ferdigfylt sprøyte 10 mg (grønt stempel):

Hver eske inneholder 1 ferdigfylt sprøyte.

Ferdigfylt sprøyte 20 mg (blått stempel):

Hver eske inneholder 1 eller 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Etter injeksjon trekkes kanylen automatisk inn i kanylebeskytteren som dekker kanylen.

Instruksjoner for klargjøring og administrasjon av Palynziq er angitt i pakningsvedlegget.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1362/001 1 x 2,5 mg ferdigfylt sprøyte
EU/1/19/1362/002 1 x 10 mg ferdigfylt sprøyte
EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg ferdigfylt sprøyte
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg ferdigfylte sprøyter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03. mai 2019

10. OPPDATERINGSDATO

MM/YYYY

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen samtykke til innholdet og formatet til opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland hvor Palynziq markedsføres, sikre at alt helsepersonell og alle pasienter, omsorgspersoner og observatører som forventes å forskrive, bruke eller ha oppsyn over administreringen av Palynziq, har tilgang til / får utlevert følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmateriale for leger
- Informasjonspakke for pasienter
- **Opplæringsmaterialet for leger** skal inneholde:
 - Preparatomtale
 - Veiledning for helsepersonell
- **Veiledningen for helsepersonell** skal inneholde følgende hovedelementer:
 - Informasjon om risikoen for akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner og detaljer om risikominimeringstiltak som trengs for å redusere risikoen (dvs. premedisinering, opplært observatør, forskriving av adrenalinsprøyte)
 - Håndtering av akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner og informasjon om behandling
 - Viktige meldinger som må formidles, og elementer som må tas hånd om før egeninjeksjon av pasienten, spesielt:
 - opplæring av pasienter i å gjenkjenne tegn og symptomer på akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner og hva som må gjøres hvis slik reaksjon oppstår
 - forskriving av adrenalinsprøyte og opplæring bruk av den
 - krav til premedisinering
 - utlevering av egnet instruksjon om egeninjeksjon av pegvalias
 - vurdering av pasientens kompetanse til egeninjeksjon
 - krav til opplært observatør for minst de første 6 månedene av behandlingen
 - opplæring av observatør i å gjenkjenne tegn og symptomer på akutte systemiske overfølsomhetsreaksjoner, i å søke umiddelbar legehjelp hvis det oppstår en reaksjon og i riktig administrering av adrenalinsprøyte
 - ulevering av veiledningen for pasienter og opplærte observatører og pasientvarslingskortet
 - Informasjon om observasjonsstudien for evaluering av langsiktig sikkerhet og viktigheten av å bidra til en slik studie hvor det er aktuelt
- **Pasientinformasjonspakken** skal inneholde:
 - Pasientinformasjonsheftet
 - Veiledningen for pasienter og opplærte observatører
 - Pasientvarslingskort
- **Veiledningen for pasienter og opplærte observatører** skal inneholde følgende viktige meldinger:
 - Beskrivelse av tegn og symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner
 - Informasjon om hva pasienten og/eller observatøren må gjøre hvis det skulle oppstå en alvorlig allergisk reaksjon
 - Beskrivelse av risikominimeringstiltakene som trengs for å minimere risikoen for alvorlige allergiske reaksjoner, spesielt:
 - krav til premedisinering
 - krav til å ha med seg adrenalinsprøyte til enhver tid
 - krav til opplært observatør for minst de første 6 månedene av behandlingen

- Behovet for å kontakte forskriveren i tilfelle en alvorlig allergisk reaksjon, før behandlingen fortsetter
- Viktigheten av å ha med seg pasientvarslingskortet
- **Pasientvarslingskortet** skal inneholde følgende viktige meldinger:
 - En advarselsmelding for helsepersonell som behandler pasienten på ethvert tidspunkt, om at pasienten bruker Palynziq og at det er alvorlige allergiske reaksjoner forbundet med dette produktet
 - Tegn eller symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner og hva som må gjøres i tilfelle en slik reaksjon
 - Viktigheten av å ha med seg en adrenalinsprøyte og pasientvarslingskortet til enhver tid
 - Nødkontaktinformasjon for pasienten og kontaktopplysninger til forskriveren

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**2,5 MG ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Palynziq 2,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
pegvaliase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 2,5 mg pegvaliase i 0,5 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: trometamol, trometamolhydroklorid, natriumklorid, *trans*-kaneltsyre, vann til injeksjonsvæske. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Kan oppbevares utenfor kjøleskap (under 25 °C) i én uavbrutt periode på opptil 30 dager.

Tatt ut av kjøleskapet den: ____/____/____

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1362/001 2,5 mg ferdigfylt sprøyte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Palynziq 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**10 MG ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Palynziq 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
pegvaliase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 10 mg pegvaliase i 0,5 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: trometamol, trometamolhydroklorid, natriumklorid, *trans*-kaneltsyre, vann til injeksjonsvæske. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Kan oppbevares utenfor kjøleskap (under 25 °C) i én uavbrutt periode på opptil 30 dager.

Tatt ut av kjøleskapet den: ____/____/____

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1362/002 10 mg ferdigfylt sprøyte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Palynziq 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**20 MG ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Palynziq 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
pegvaliase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 20 mg pegvaliase i 1 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: trometamol, trometamolhydroklorid, natriumklorid, *trans*-kaneltsyre, vann til injeksjonsvæske. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

10 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Kan oppbevares utenfor kjøleskap (under 25 °C) i én uavbrutt periode på opptil 30 dager.

Tatt ut av kjøleskapet den: ____/____/____

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg ferdigfylt sprøyte
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Palynziq 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

2,5 MG BRETTFORSEGLING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palynziq 2,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
pegvaliase

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin International Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Subkutan bruk

Tatt ut av kjøleskapet den: ____/____/____

Åpne her

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
10 MG BRETTFORSEGLING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palynziq 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
pegvaliase

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin International Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Subkutan bruk

Tatt ut av kjøleskapet den: ____/____/____

Åpne her

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
20 MG BRETTFORSEGLING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palynziq 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
pegvaliase

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin International Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Subkutan bruk

Tatt ut av kjøleskapet den: ____/____/____

Åpne her

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

2,5 MG FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Palynziq 2,5 mg injeksjon
pegvaliase
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

10 MG FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Palynziq 10 mg injeksjon
pegvaliase
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

20 MG FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Palynziq 20 mg injeksjon
pegvaliase
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Palynziq 2,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Palynziq 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Palynziq 20 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
pegvaliase

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Palynziq er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Palynziq
3. Hvordan du bruker Palynziq
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Palynziq
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Palynziq er og hva det brukes mot

Palynziq inneholder virkestoffet pegvaliase, et enzym som kan bryte ned et stoff i kroppen, som heter fenylalanin. Palynziq er en behandling for pasienter som er 16 år og eldre og som har fenylketonuri (PKU), en sjelden, arvelig sykdom som gjør at fenylalanin fra proteiner i maten bygger seg opp i kroppen. Personer som har PKU, har høye fenylalaninverdier, og dette kan føre til alvorlige helseproblemer. Palynziq reduserer fenylalaninverdiene i blodet til pasienter som har PKU og som ikke kan holde fenylalaninverdien i blodet under 600 mikromol/l på andre måter, f.eks. med kosthold.

2. Hva du må vite før du bruker Palynziq

Bruk ikke Palynziq

- dersom du er alvorlig allergisk overfor pegvaliase eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet, eller et annet legemiddel som inneholder polyetylen glykol (PEG) (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Palynziq.

Allergiske reaksjoner

Du kan oppleve allergiske reaksjoner når du blir behandlet med Palynziq. Legen din vil informere deg om hvordan du skal håndtere de allergiske reaksjonene du opplever, basert på reaksjonens alvorlighetsgrad, og skrive ut ytterligere legemidler for å håndtere reaksjonen.

Før du bruker Palynziq må du rådføre deg med lege dersom du ikke kan bruke, eller ikke ønsker å bruke, en adrenalininjeksjonsenhet for å behandle en alvorlig allergisk reaksjon overfor Palynziq.

Palynziq kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner som kan være livstruende, og disse kan forekomme når som helst etter en injeksjon med Palynziq.

- ***Avbryt injiseringen av Palynziq dersom noen av følgende symptomer inntreffer.***

- Hevelse i ansikt, øyne, lepper, munn, hals, tunge, hender og/eller føtter
- Pustevansker eller piping i pusten
- Trang hals eller følelsen av å bli kvalt
- Problemer med å svelge eller snakke
- Følelsen av å være svimmel eller å besvime
- Mister kontrollen over urin eller avføring
- Rask hjerterytme
- Elveblest (som et kløende, ujevnt hudutslett) som sprer seg raskt
- Hetetokter
- Alvorlige magekramper eller smerte, oppkast eller diaré

- ***Bruk adrenalininjeksjonsenhet etter instruksjoner fra legen, og søk øyeblikkelig legehjelp.***

Legen kommer til å skrive ut en adrenalininjeksjonsenhet for bruk ved en alvorlig allergisk reaksjon. Legen kommer til å lære opp deg og noen som hjelper deg, i når og hvordan adrenalin skal brukes. Ha adrenalininjeksjonsenheten med deg til enhver tid.

I løpet av minst de første 6 månedene med behandling må noen være sammen med deg når du injiserer Palynziq på egenhånd. Denne personen må være hos deg i minst 1 time etter injeksjonen for å se etter tegn og symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon og, om nødvendig, sette en injeksjon med adrenalin og ringe etter øyeblikkelig legehjelp.

Dersom du har en alvorlig allergisk reaksjon, må du ikke fortsette å bruke Palynziq før du har rådført deg med legen som skriver ut Palynziq til deg. Rådfør deg med lege om at du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon. Legen din kommer til å si om du kan fortsette Palynziq-behandlingen.

Tiden det tar å senke fenylalaninverdiene i blodet

Legen begynner med å gi deg en lav dose med Palynziq og øker så dosen sakte. Det kommer til å ta tid å finne den dosen som passer best for å senke fenylalaninverdiene i blodet ditt. De fleste responderer innen 18 måneder, men noen ganger kan det ta opptil 30 måneder.

Injeksjon av andre legemidler som inneholder PEG, mens du bruker Palynziq

Palynziq består av en ingrediens som heter polyetylenglykol (PEG). Dersom du injiserer Palynziq med et annet injiserbart legemiddel som inneholder PEG, f.eks. PEGylert medroksyprogesteronacetat, kan du få en allergisk reaksjon. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du injiserer, nylig har injisert eller planlegger å injiserer andre legemidler.

Fenylalaninverdiene i blodet som er for lave

Du kan ha fenylalaninverdier i blodet som er for lave når du bruker Palynziq. Legen kommer til å kontrollere fenylalaninverdiene i blodet ditt hver måned. Dersom fenylalaninverdiene i blodet ditt er for lave, kan legen be deg om å endre kostholdet og/eller senke dosen med Palynziq. Legen kommer til å kontrollere fenylalaninverdiene i blodet ditt hver 2. uke til fenylalaninverdiene i blodet blir normale igjen.

Barn og ungdom

Det er ikke kjent om Palynziq er sikkert og effektivt hos barn og ungdom under 16 år som har PKU, og derfor skal det ikke brukes av personer under 16 år.

Andre legemidler og Palynziq

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid

Palynziq er ikke anbefalt under graviditet med mindre tilstanden din krever behandling med Palynziq, og andre metoder for å kontrollere fenylalaninverdiene i blodet ikke fungerer. Dersom fenylalaninverdiene i blodet er for høye eller for lave under graviditet, kan dette skade deg eller barnet ditt. Du og legen din vil avgjøre den beste metoden for deg til å håndtere fenylalaninverdiene i blodet. Det er veldig viktig å holde fenylalaninverdiene i blodet under kontroll før og under graviditet.

Det er ikke kjent om Palynziq går over i morsmelken eller om det vil påvirke barnet ditt. Rådfør deg med helsepersonell om den beste metoden for å mate barnet dersom du bruker Palynziq.

Det er ikke kjent om Palynziq har en effekt på fertilitet. Dyrestudier tyder på at kvinner kan ha vanskeligheter med å bli gravide dersom fenylalaninverdiene deres er unormalt lave.

Kjøring og bruk av maskiner

Palynziq kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner dersom du har en alvorlig allergisk reaksjon.

Palynziq inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ferdigfylte sprøyte, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Palynziq

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Palynziq gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Dose

- Du starter med den laveste dosen av Palynziq. Du kommer til å bruke 2,5 mg sprøyten én gang i uken i minst de første 4 ukene. 2,5 mg sprøyten har et hvitt stempel.
- Legen din vil sakte øke dosen og/eller hvor ofte du injiserer Palynziq. Legen kommer til å gi beskjed om hvor lenge du skal bruke hver dose. Det å øke dosen sakte over tid gjør at kroppen tilpasser seg dette legemidlet.
- Målet er å nå en daglig dose som senker fenylalaninverdiene i blodet til det er innenfor målområdet på 120 til 600 mikromol/l og ikke medfører for mange bivirkninger. Pasienter trenger vanligvis en daglig dose på 20 mg, 40 mg eller 60 mg for å nå målfenylalaninverdien i blodet.

Eksempel på trinn for å nå fenylalaninmålet i blodet ditt

Palynziq-dose og hvor ofte det skal brukes	Sprøytefarge
2,5 mg én gang i uken	Hvitt stempel
2,5 mg to ganger i uken	
10 mg én gang i uken	Grønt stempel
10 mg to ganger i uken	
10 mg fire ganger i uken	
10 mg daglig	
20 mg daglig	Blått stempel
40 mg daglig (2 injeksjoner med 20 mg ferdigfylt sprøyte) ¹	
60 mg daglig (3 injeksjoner med 20 mg ferdigfylt sprøyte) ¹	

¹ Hvis du trenger flere enn én injeksjon for å få den daglige dosen din, skal alle injeksjonene gis på samme tidspunkt, og injeksjonsstedene skal være minst 5 centimeter fra hverandre. Ikke fordel den daglige dosen din utover dagen.

- Legen din kommer til å fortsette å kontrollere fenylalaninverdiene i blodet ditt under behandling og kan justere dosen med Palynziq eller be deg om å endre kostholdet ditt.
- Legen din må kontrollere fenylalaninet i blodet ditt hver måned for å se om dette legemidlet fungerer for deg.

Begynne med Palynziq

- Helsepersonell vil sette injeksjonen med Palynziq til du (eller en omsorgsperson) kan gjøre det på egenhånd.
- Legen din kommer til å skrive ut legemidler som du skal ta før injeksjonen av Palynziq, f.eks. paracetamol, feksofenadin og/eller ranitidin. Disse legemidlene bidrar til å redusere symptomene ved en allergisk reaksjon.
- Helsepersonell kommer til å overvåke deg i minst 1 time etter at du har fått Palynziq for å se etter tegn og symptomer på en allergisk reaksjon.
- Legen kommer også til å skrive ut en adrenalininjeksjonsenhet for bruk ved eventuelle alvorlige allergiske reaksjoner. Helsepersonellet kommer også til å si hvilke tegn og symptomer du skal se etter og hva du skal gjøre dersom du har en alvorlig allergisk reaksjon.
- Legen kommer til å demonstrere hvordan og når du skal bruke adrenalininjeksjonsenheten. Ha den med deg til enhver tid.

Fortsette med Palynziq

- Dette legemidlet kommer i ferdigfylte sprøyter med 3 forskjellige styrker (2,5 mg – hvitt stempel, 10 mg – grønt stempel, eller 20 mg – blått stempel). Du kan ha behov for flere enn én ferdigfylt sprøyte til den dosen som er forskrevet til deg. Helsepersonellet kommer til å si hvilken sprøyte, eller kombinasjon av sprøyter, som skal brukes og demonstrere hvordan du (eller en omsorgsperson) skal injisere Palynziq.
- «Bruksanvisningen» (avsnitt 7 i dette pakningsvedlegget) viser deg:
 - hvordan du klargjør og injiserer Palynziq og
 - hvordan du kaster Palynziq-sprøyter på riktig måte etter at du har brukt dem.
- Legen din kommer til å fortelle deg hvor lenge du skal fortsette å ta legemidler som paracetamol, feksofenadin og/eller ranitidin før du tar Palynziq.

- I minst de første 6 månedene med Palynziq-behandling må du ha noen hos deg når du injiserer Palynziq på egenhånd og i minst 1 time etter injeksjonen, for å se etter tegn og symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon og, om nødvendig, sette en injeksjon med adrenalin og ringe etter akutt medisinsk hjelp.
 - Legen din kommer til å lære deg opp i tegn og symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon og hvordan de kan sette en injeksjon med adrenalin.
 - Legen gir deg beskjed dersom du trenger en observatør i over 6 måneder.
- Ikke forandre på proteininntaket ditt med mindre legen gir deg beskjed om å gjøre det.

Dersom du tar for mye av Palynziq

Rådfør deg med legen din dersom du tar for mye av Palynziq. Du finner mer informasjon om hva du skal gjøre basert på symptomene dine i pkt. 4.

Dersom du har glemt å ta Palynziq

Dersom du glemmer en dose, skal du ta den neste dosen din til vanlig tid. Du skal ikke ta to doser med Palynziq som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Palynziq

Dersom du avbryter behandlingen med Palynziq, kommer fenyylalaninverdiene i blodet ditt sannsynligvis til å øke. Rådfør deg med legen din før du avbryter behandling med Palynziq.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er veldig vanlig at allergiske reaksjoner oppstår (*kan ramme flere enn 1 av 10 personer*), og de varierer i alvorlighetsgrad. Symptomer på allergiske reaksjoner kan inkludere hudutslett, kløe, hevelse i hode eller ansikt, kløende eller rennende øyne, hoste, pustevansker, piping i pusten og følelsen av å være svimmel. Legen din vil informere deg om hvordan du skal håndtere eventuelle allergiske reaksjoner, basert på alvorlighetsgrad, og skrive ut ytterligere legemidler for å håndtere reaksjonen. Noen av disse allergiske reaksjonene kan være mer alvorlige, som beskrevet nedenfor, og krever umiddelbart tilsyn.

Alvorlige bivirkninger omfatter:

- Plutselige alvorlige allergiske reaksjoner: (*Vanlige – kan ramme opptil 1 av 10 personer*). Slutt med å injisere Palynziq dersom du merker noen alvorlige plutselige tegn til allergi eller kombinasjon av tegnene nevnt nedenfor.
 - Hevelse i ansikt, øyne, lepper, munn, hals, tunge, hender og/eller føtter
 - Pustevansker eller piping i pusten
 - Trang hals eller en følelse av å bli kvalt
 - Problemer med å svelge eller snakke
 - Følelsen av å være svimmel eller å besvime
 - Mister kontrollen over urin eller avføring
 - Rask hjerterytme
 - Elveblest (som et kløende, ujevnt hudutslett) som sprer seg raskt
 - Hetetokter
 - Alvorlige magekramper eller smerte, oppkast eller diaré

Bruk adrenalininjeksjonsenhet etter instruksjoner fra legen, og søk øyeblikkelig legehjelp. Legen kommer til å skrive ut en adrenalininjeksjonsenhet for bruk ved en alvorlig allergisk reaksjon. Legen kommer til å lære deg opp og instruere deg og noen som hjelper deg, i når og hvordan adrenalin skal brukes. Ha adrenalininjeksjonsenheten med deg til enhver tid.

Kontakt legen din **umiddelbart** dersom du opplever følgende:

- En type allergisk reaksjon som heter serumsyke, som består av en kombinasjon av feber (høy temperatur), utslett, muskel- og leddsmerter (*Vanlige – kan ramme opptil 1 av 10 personer*)

Andre bivirkninger

Svært vanlige: kan ramme flere enn 1 av 10 personer

- rød hud, hevelse, blåmerkedannelse, ømhet eller smerte der du injiserte Palynziq
- leddsmerter
- nedgang i komplementfaktorene C3- og C4-proteiner (som er deler av immunforsvaret) i blodprøve
- allergisk reaksjon
- for lave fenylalaninverdier i blodprøver
- hodepine
- hudutslett
- magesmerter
- kvalme
- oppkast
- elveblest (opphøyd kløende utslett på huden)
- kløe
- tynnere hår eller hårtap
- hoste
- økt C-reaktivt protein (CRP) i blodprøver (CRP er et protein som tyder på at du har betennelse)
- hovne kjertler i halsen, armhulen eller lysken
- rød hud
- muskelsmerter

Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer

- pustevansker
- stive ledd
- hevelse i ledd
- stive muskler
- hudutslett med små klumper
- blemmedannelse eller avskalling av det ytre hudlaget

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Palynziq

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten til sprøyten, forseglingen på brettet og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Om nødvendig kan du oppbevare Palynziq i det forseglede brettet utenfor kjøleskapet og unna varmekilder (under 25 °C) i opp til en uavbrutt periode på 30 dager. Skriv ned datoen det ble tatt ut av kjøleskapet, på det uåpnede produktbrettet. Når produktet har blitt oppbevart utenfor kjøleskapet, må det ikke settes tilbake i kjøleskapet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis den ferdigfylte sprøyten er skadet eller hvis du oppdager at oppløsningen er misfarget, uklar eller hvis du kan se partikler.

Bruk sikre framgangsmåter for avfallshåndtering av sprøyter. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Palynziq

- Virkestoff er pegvaliase.
Hver 2,5 mg ferdigfylte sprøyte inneholder 2,5 mg pegvaliase i 0,5 ml oppløsning.
Hver 10 mg ferdigfylte sprøyte inneholder 10 mg pegvaliase i 0,5 ml oppløsning.
Hver 20 mg ferdigfylte sprøyte inneholder 20 mg pegvaliase i 1 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er trometamol, trometamolhydroklorid, natriumklorid (du finner mer informasjon i avsnitt 2), *trans*-kaneltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Palynziq ser ut og innholdet i pakningen

Palynziq injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon) er en gjennomsiktig til svak opaliserende, fargeløs til lysegul oppløsning. Den ferdigfylte sprøyten består blant annet av en automatisk kanylebeskytter.

Ferdigfylt sprøyte 2,5 mg (hvitt stempel):

Hver 2,5 mg eske inneholder 1 ferdigfylt sprøyte.

Ferdigfylt sprøyte 10 mg (grønt stempel):

Hver 10 mg eske inneholder 1 ferdigfylt sprøyte.

Ferdigfylt sprøyte 20 mg (blått stempel):

Hver 20 mg eske inneholder 1 eller 10 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland
P43 R298

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/YYYY.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

7. Bruksanvisning

FØR DU BEGYNNER

Les denne bruksanvisningen før du begynner å bruke Palynziq ferdigfylt sprøyte, og hver gang du får en ny resept. Det kan være ny informasjon. Rådfør deg også med helsepersonell om den medisinske tilstanden din eller behandlingen din.

Følg disse instruksjonene nøye når du bruker Palynziq. Dersom helsepersonellet avgjør at du eller omsorgspersonen din kan sette injeksjonene av Palynziq hjemme, kommer helsepersonellet til å vise deg eller omsorgspersonen din hvordan Palynziq skal injiseres før du injiserer det for første gang. **Ikke** injiser Palynziq før helsepersonellet har vist deg eller omsorgspersonen din hvordan Palynziq skal injiseres.

Rådfør deg med helsepersonellet dersom du har noen spørsmål om hvordan Palynziq skal injiseres på riktig måte.

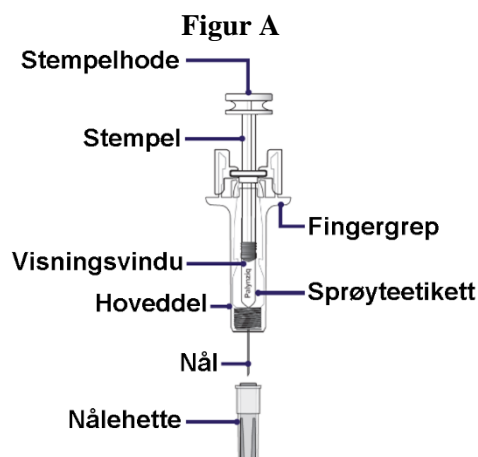
Ikke del de ferdigfylte sprøytene dine med noen andre.

Du finner instruksjoner om oppbevaring i avsnitt 5 «*Hvordan du oppbevarer Palynziq*» i dette pakningsvedlegget.

Viktig informasjon du må vite om bruken av Palynziq ferdigfylt sprøyte:

- Hver Palynziq ferdigfylte sprøyte skal kun brukes én gang. **Ikke** bruk en Palynziq-sprøyte mer enn én gang.
- Trekk **aldri** stempelet bakover.
- **Ikke** ta av hetten til kanylen før du er klar til å injisere.

Figur A nedenfor viser hvordan den ferdigfylte sprøyten ser ut før bruk.



Velg de(n) riktige Palynziq ferdigfylte sprøyten(e) til dosen din:

Kontroller at navnet «Palynziq» vises på esken(e) når du mottar de(n) Palynziq ferdigfylte sprøyten(e) din(e).

- Palynziq ferdigfylte sprøyter er tilgjengelige i 3 forskjellige styrker: 2,5 mg, 10 mg og 20 mg.
- Du kan ha behov for flere enn én ferdigfylt sprøyte til den dosen som er forskrevet til deg. Helsepersonellet kommer til å si hvilken sprøyte, eller kombinasjon av sprøyter, du skal bruke. Rådfør deg med helsepersonellet dersom du har noen spørsmål.
- Kontroller hver eske og sprøyte før du injiserer Palynziq, for å være sikker på at du har den riktige ferdigfylte sprøyten til den dosen som er forskrevet til deg.

Figur B

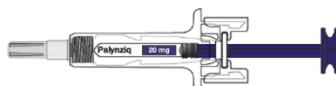
2,5 mg styrke



10 mg styrke



20 mg styrke



FORBEREDELSE TIL INJEKSJON

Trinn 1: Finn frem utstyret:

Samle sammen utstyret for injeksjonen, og plasser det på en ren, flat overflate. Ta ut det nødvendige antallet esker som du trenger til dosen din, fra kjøleskapet.

Utstyr du trenger til Palynziq-injeksjonen din:

- Palynziq ferdigfylt(e) sprøyte(r) i forseglingsbrett. Hvert brett inneholder 1 sprøyte.
- gaskompress eller bomullsdott
- 1 spritkompress
- 1 bandasje
- 1 avfallsbeholder for skarpe gjenstander

Trinn 2: Ta Palynziq-brettet/-brettene ut av esken og kontroller utløpsdatoen:

- Ta det antallet esker du trenger til dosen din, ut av kjøleskapet. Kontroller utløpsdatoen på esken. Dersom utløpsdatoen er passert, skal du ikke bruke den ferdigfylte sprøyten i den esken.
- Åpne hver eske, og ta ut det forseglede brettet du trenger til dosen din.
- Plasser hvert forseglede brett på en ren, flat overflate som er utilgjengelig for barn og kjæledyr.
- Sett esken med gjenværende brett tilbake i kjøleskapet. Dersom du ikke har et kjøleskap tilgjengelig, se avsnitt 5 «*Hvordan du oppbevarer Palynziq*» i dette pakningsvedlegget.

Trinn 3: La Palynziq-brettet/brettene ligge i romtemperatur i 30 minutter før du åpner:

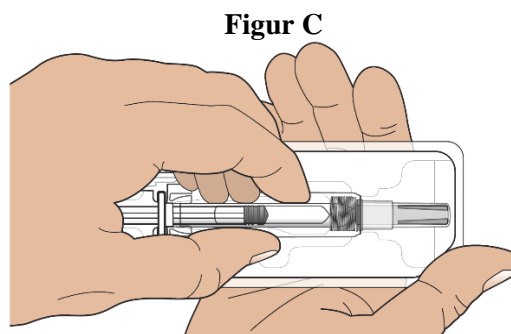
La de(t) forseglede brettet(ene) ligge i romtemperatur i **minst 30 minutter**. Det kan være ukomfortabelt å injisere Palynziq når den er kald.

- **Ikke** varm opp den ferdigfylte sprøyten på noen som helst måte. **Ikke** bruk en mikrobølgeovn og ikke sett den i varmt vann.

Trinn 4: Ta sprøyten ut av brettet:

Trekk beskyttelsespapiret av brettet. Hold i midten av den ferdigfylte sprøyten og ta den ferdigfylte sprøyten ut av brettet (se figur C).

- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den ser skadet ut eller er brukt. Bruk en ny ferdigfylt sprøyte til injeksjonen din.
- **Ikke** ta hetten til kanylen av den ferdigfylte sprøyten din.
- **Ikke** rist eller rull sprøyten i hendene dine.

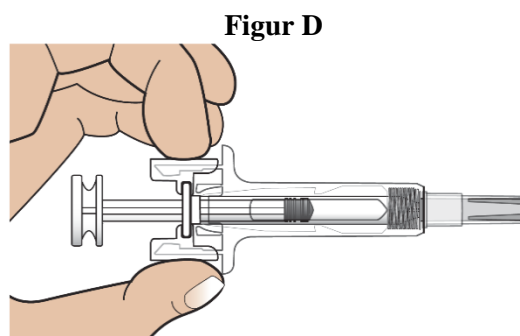


Trinn 5: Kontroller styrken på sprøyten og se etter partikler:

Kontroller etiketten til sprøyten for å være sikker på at du har riktig styrke på den forskrevne dosen. Se på væsken gjennom visningsvinduet (se figur D).

Væsken skal være klar og fargeløs til lysegul. Det er normalt å se en luftboble.

- **Ikke** knips eller press ut boblene.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom væsken er uklar, misfarget eller inneholder biter eller partikler. Bruk en ny ferdigfylt sprøyte til injeksjonen din.



INJISERE PALYNZIQ

Trinn 6: Velg injeksjonssted.

De anbefalte injeksjonsstedene er:

- Midt på framsiden av lårene.
- Nedre del av mageregionen (abdomen), unntatt et område på 5 cm rundt navlen.

Dersom en omsorgsperson setter injeksjonen, kan den øvre delen av setet og baksiden av overarmen også brukes (se figur E).

Merk:

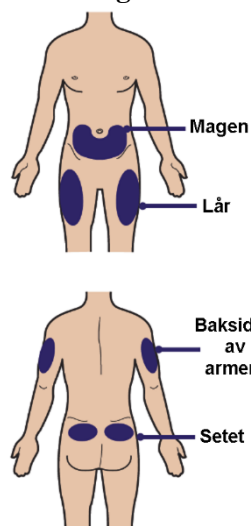
- **Ikke** injiser i føflekker, arr, fødselsmerker, blåmerker, utslett eller områder der huden er hard, øm, rød, skadet, brent, betent eller tatovert.
- Dersom du trenger mer enn 1 injeksjon til den daglige dosen din, skal injeksjonsområdene være minst 5 cm fra hverandre (se figurene E og F).
- Bytt (roter) injeksjonssted hver dag. Velg et injeksjonssted som er minst 5 centimeter fra det injeksjonsstedet du brukte dagen før. Det kan være i det samme område på kroppen eller et annet område på kroppen (se figurene E og F).

Trinn 7: Vask hendene dine godt med såpe og vann (se figur G).

Trinn 8: Rengjør det valgte området med en spritkompress. La huden lufttørke i minst 10 sekunder før injisering (se figur H).

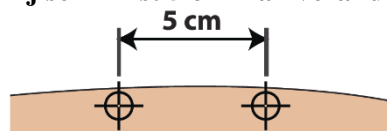
- **Ikke** rør det rengjorte injeksjonsstedet.
- **Ikke** ta av hetten til kanylen før du er klar til å injisere Palynziq.
- Kontroller for å være sikker på at kanylen ikke er skadet eller bøyd før injisering.

Figur E



Figur F

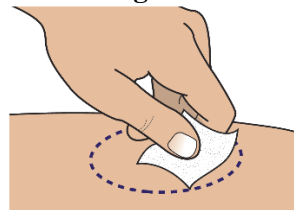
Injiser minst 5 cm fra hverandre



Figur G



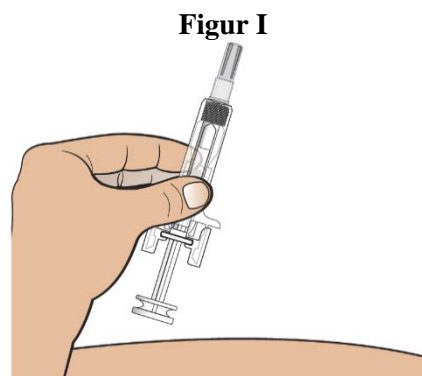
Figur H



Injiser Palynziq

Trinn 9: Hold kroppen på den ferdigfylte sprøyten med én hånd, med kanylen pekende vekk fra deg (se figur I).

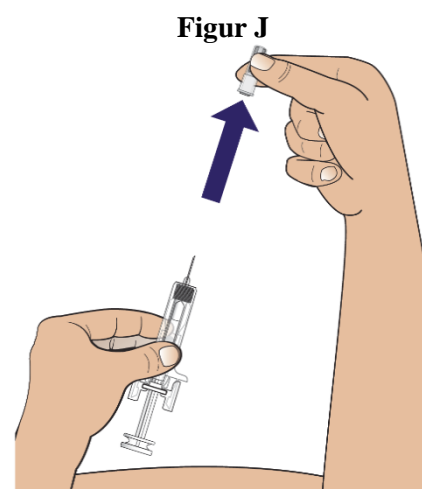
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom du har mistet den. Bruk en ny ferdigfylt sprøyte til injeksjonen din.



Trinn 10: Trekk hetten til kanylen rett av kanylen (se figur J).

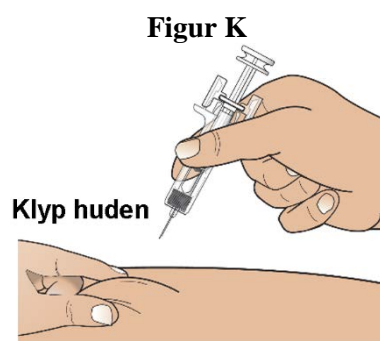
- **Ikke** vri på hetten til kanylen når du trekker den av.
- **Ikke** hold den i stempelhodet på den ferdigfylte sprøyten når du trekker av hetten til kanylen.

Du kan kanskje se en væskedråpe på kanylespissen. Dette er normalt. **Ikke** tørk den bort. Kast hetten til kanylen i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander.



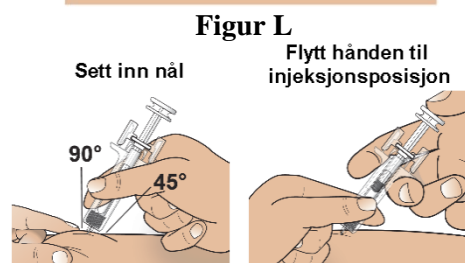
Trinn 11: Hold selve den ferdigfylte sprøyten i én hånd mellom tommel og pekefinger. Bruk den andre hånden din til å klype opp huden rundt injeksjonsstedet. Hold huden sammenklemt (se figur K).

- **Ikke** rør stempelet når du fører kanylen inn i huden.

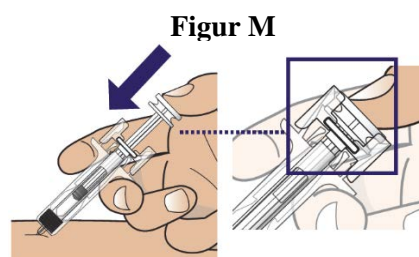


Trinn 12: Bruk en rask bevegelse for å føre kanylen helt inn i den sammenklemt huden i en 45 til 90 graders vinkel (se figur L)

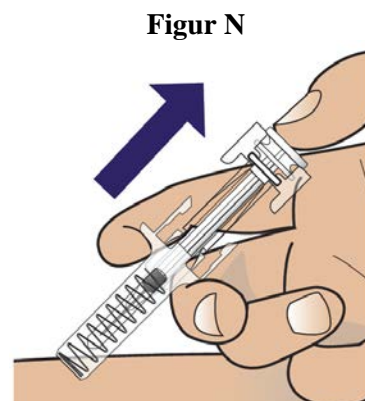
Slipp tak i den sammenklemt huden. Bruk den hånden til å holde den nedre delen av sprøyten stødig. Plasser tommelen på den andre hånden på stempelhodet (se figur L).



Trinn 13: Bruk tommelen til å skyve inn stempelet sakte og stødig så langt det lar seg gjøre, for å injisere alt legemidlet (se figur M). Det kan være nødvendig med mer trykk for å injisere alt legemidlet til styrkene 10 mg og 20 mg.



Trinn 14: Beveg tommelen sakte opp for å frigjøre stempelet som lar kanylen automatisk bli dekket av sprøytekroppen (se figur N).



Behandling av injeksjonssted

Trinn 15: Behandle injeksjonsstedet (om nødvendig).

Dersom du ser bloddråper på injeksjonsstedet, press en steril bomullsdott eller gaskompress på injeksjonsstedet og hold i ca. 10 sekunder. Du kan dekke til injeksjonsstedet med et heftplaster om nødvendig.

Dersom det er behov for flere enn én sprøyte:

Trinn 16: Dersom helsepersonellet sier at du skal bruke mer enn én sprøyte til dosen din, må du repetere trinnene 4 til 15 ovenfor for hver sprøyte du skal bruke.

- **Merk: Ikke** injiser flere injeksjoner på samme sted. Injeksjonsstedene skal være minst 5 centimeter fra hverandre. Se trinn 6 for å velge et injeksjonssted.
- Dersom det er nødvendig med flere sprøyter til én dose, skal du injisere til samme tid på dagen. Doser skal ikke fordeles utover dagen.

Dersom dosen din trenger flere enn én sprøyte, må du repetere trinnene 4 til 15 umiddelbart for hver sprøyte du bruker.

ETTER INJEKSJON

Kast de brukte sprøytene

Legg de brukte kanylene og sprøytene i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk. Spør lege, apotek eller sykepleier om riktig måte å kaste sprøytebeholderen på. Bruk sikre framgangsmåter for avfallshåndtering av sprøyter.