

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Palynziq 2,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Palynziq 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
Palynziq 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 2,5 mg förfylld spruta innehåller 2,5 mg pegvalias (*pegvaliasum*) i 0,5 ml lösning.  
Varje 10 mg förfylld spruta innehåller 10 mg pegvalias (*pegvaliasum*) i 0,5 ml lösning.  
Varje 20 mg förfylld spruta innehåller 20 mg pegvalias (*pegvaliasum*) i 1 ml lösning.

Styrkan anger kvantiteten av fenylalanin-ammoniaklyas-molekyldelen (rAvPAL) av pegvalias utan hänsyn till pegylering.

Den aktiva substansen är ett kovalent konjugat av proteinet fenylalanin-ammoniaklyas (rAvPAL)\* med NHS-metoxi-polyetylenglykol (NHS-PEG).

\* *Anabaena variabilis*, rAvPAL framställt med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli*.

Detta läkemedels styrka ska inte jämföras med något annat pegylerat eller icke-peglyerat protein av samma terapeutiska klass. För mer information, se avsnitt 5.1.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Färglös till svagt gul, klar till lätt opaliserande lösning med pH 6,6–7,4.

2,5 mg förfylld spruta:

Osmolalitet: 260–290 mOsm/kg

10 mg och 20 mg förfylld spruta:

Osmolalitet: 285–315 mOsm/kg, viskös lösning

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Palynziq är avsett för behandling av patienter med fenylketonuri (PKU) i åldern 16 år eller äldre som har inadekvat kontroll av fenylalaninnivån i blodet (fenylalaninnivå i blodet över 600 mikromol/l) trots tidigare behandling med tillgängliga alternativ.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Palynziq ska under ledning av läkare med erfarenhet av behandling av PKU.

### Dosering

Innan behandlingen inleds ska fenylalaninnivån i blodet mätas. Det rekommenderas att fenylalaninnivån i blodet kontrolleras en gång i månaden.

Fenylalaninintaget via kosten ska vara oförändrat tills en underhållsdos har fastställts.

### *Dosregimer*

#### Induktion

Rekommenderad startdos av Palynziq är 2,5 mg som administreras en gång i veckan i 4 veckor.

#### Titring

Dosen ska ökas gradvis baserat på tolerabilitet till den dagliga underhållsdos som behövs för att uppnå en fenylalaninnivå i blodet på 120 till 600 mikromol/l enligt Tabell 1.

#### Underhåll

Underhållsdosen ska fastställas individuellt för att uppnå kontroll över patientens fenylalaninnivå i blodet (dvs. en fenylalaninnivå mellan 120 och 600 mikromol/l) med hänsyn till patientens tolerabilitet av Palynziq och proteinintaget via kosten (se Tabell 1).

**Tabell 1: Rekommenderad dosregim**

	<b>Dos<sup>1</sup> som administreras subkutant</b>	<b>Tid till nästa dosökning</b>
Induktion	2,5 mg en gång i veckan	4 veckor <sup>2</sup>
Titring	2,5 mg två gånger i veckan	1 vecka <sup>2</sup>
	10 mg en gång i veckan	1 vecka <sup>2</sup>
	10 mg två gånger i veckan	1 vecka <sup>2</sup>
	10 mg fyra gånger i veckan	1 vecka <sup>2</sup>
	10 mg dagligen	1 vecka <sup>2</sup>
Underhåll <sup>3</sup>	20 mg dagligen	12 veckor till 24 veckor <sup>2</sup>
	40 mg dagligen (2 på varandra följande injektioner med 20 mg förfylld spruta) <sup>4</sup>	16 veckor <sup>2</sup>
	60 mg dagligen (3 på varandra följande injektioner med 20 mg förfylld spruta) <sup>4</sup>	Maximal rekommenderad dos

<sup>1</sup> Om fenylalaninnivån i blodet är under 30 mikromol/l ska proteinintaget via kosten ökas till lämplig nivå, varpå dosen av Palynziq ska reduceras vid behov (se avsnitt 4.4, Hypofenylalaninemi).

<sup>2</sup> Ytterligare tid kan behövas före varje dosökning beroende på hur väl patienten tål Palynziq.

<sup>3</sup> Underhållsdosen individanpassas för att uppnå en fenylalaninnivå i blodet mellan 120 och 600 mikromol/l.

<sup>4</sup> Om flera injektioner krävs för en dos ska injektionerna administreras vid samma tid på dagen, och injektionsställena ska vara minst 5 cm från varandra. Dosen ska inte fördelas över dagen (se Administreringsätt).

### Dosjustering

Under titrering och underhåll av behandlingen med Palynziq kan patienter utveckla fenylalaninnivåer i blodet under 30 mikromol/l. För hantering av hypofenylalaninemi ska proteinintaget via kosten ökas till lämplig nivå, varpå dosen av Palynziq ska reduceras vid behov. Hos patienter som drabbas av hypofenylalaninemi trots ett lämpligt proteinintag förväntas dosminskningar vara det effektivaste sättet att hantera hypofenylalaninemi (se avsnitt 5.2, Effekt av exponering). Patienter ska övervakas varannan vecka tills fenylalaninnivån i blodet är inom ett kliniskt acceptabelt intervall (se avsnitt 4.4, Hypofenylalaninemi).

Om patienter utvecklar hypofenylalaninemi innan daglig dosering uppnås kan dosen minskas till den föregående titreringsdosen. Om hypofenylalaninemi utvecklas efter att daglig dosering har uppnåtts kan dosen minskas i steg om minst 10 mg för att uppnå och upprätthålla fenylalaninnivån i blodet inom det kliniskt acceptabla intervallet. Hos patienter som drabbas av hypofenylalaninemi på 10 mg/dag kan dosen minskas till 5 mg/dag.

### *Särskilda populationer*

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Palynziq för pediatrika patienter från födseln till under 16 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Tillgänglig information om patienter i åldern 16 till 18 år finns i avsnitt 4.8 och 5.1. Doseringen är densamma för dessa patienter som för vuxna.

#### Administreringssätt

Subkutan användning. Varje förfylld spruta är endast för engångsbruk.

Eftersom en akut systemisk överkänslighetsreaktion kan uppstå krävs premedicinering före varje dos under induktion och titrering (perioden innan en fenylalaninnivå i blodet under 600 mikromol/l uppnås på en stabil dos, se avsnitt 4.8). Patienter ska instrueras att premedicinera med en H1-receptorantagonist, en H2-receptorantagonist och antipyretika. När underhållsdos uppnåtts kan fortsatt premedicinering inför injektion övervägas, baserat på hur väl patienten tål Palynziq.

Den initiala administreringen ska utföras under vägledning av vårdpersonal, och patienter ska observeras noga i minst 60 minuter efter var och en av dessa initiala injektioner (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Före den första dosen Palynziq ska patienten informeras om tecken och symtom på en akut systemisk överkänslighetsreaktion och om att denne omedelbart ska uppsöka vård om en reaktion uppstår, samt om hur man administrerar adrenalin korrekt med injektionsutrustning (autoinjektor eller förfylld spruta/penna).

Patienter ska instrueras om att alltid ha med sig injektionsutrustning för adrenalin när de behandlas med Palynziq.

Under åtminstone de första 6 månadernas behandling, när patienten själv utför injektionerna (dvs. när läkemedlet inte administreras under övervakning av vårdpersonal), måste en observatör vara närvarande under och i minst 60 minuter efter varje administrering. En observatör är någon som:

- är närvarande under och efter att patienten administrerat Palynziq,
- känner igen tecken och symtom på en akut systemisk överkänslighetsreaktion,
- kan kontakta akutvård samt administrera adrenalin om det finns anledning att göra det.

Efter 6 månaders behandling med Palynziq kan behovet av en observatör omprövas.

Före självständig självinjektion ska vårdpersonal:

- utbilda patienten och bedöma om patienten är kompetent att själv administrera detta läkemedel korrekt
- utbilda observatören i att känna igen tecken och symtom på en akut systemisk överkänslighetsreaktion och informera om att patienten omedelbart ska uppsöka vård om en reaktion uppstår, samt hur man administrerar adrenalin korrekt med injektionsutrustning (autoinjektor eller förfylld spruta/penna).

Förnyad administrering efter lindriga till medelsvåra akuta systemiska överkänslighetsreaktioner: Förskrivande läkare ska väga risken mot nyttan med att på nytt administrera läkemedlet när den första lindriga till medelsvåra akuta systemiska överkänslighetsreaktionen har gått tillbaka (se avsnitt 4.3 och 4.4). Vid förnyad administrering måste den första dosen ges under övervakning av vårdpersonal med kompetens att behandla akuta systemiska överkänslighetsreaktioner.

Rekommenderade injektionsställen på kroppen är: mitten av lårets framsida och den nedre delen av buken utom 5 cm omedelbart runt naveln. Om en vårdgivare ger injektionen är övre delen av skinkorna och baksidan av överarmarna också lämpliga injektionsställen.

Palynziq ska inte injiceras i hudfläckar, ärr, födelsemärken, blåmärken, utslag eller områden där huden är hård, öm, röd, skadad, bränd, inflammerad eller tatuerad. Injektionsstället ska kontrolleras beträffande rodnad, svullnad och ömhet.

Patienter eller vårdgivare bör rådas att växla mellan flera injektionsställen för subkutana injektioner. Om mer än en injektion krävs för en dos ska varje injektionsställe vara minst 5 cm från ett annat injektionsställe.

Palynziq är en klar till lätt opaliserande, färglös till svagt gul lösning. Lösningen ska inte användas om den är missfärgad eller grumlig, eller om det förekommer synliga partiklar.

### **4.3 Kontraindikationer**

Svår systemisk överkänslighetsreaktion eller recidiverande lindrig till medelsvår akut systemisk överkänslighetsreaktion mot pegvalias, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller ett annat pegylerat läkemedel (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner, däribland akuta systemiska överkänslighetsreaktioner, angioödem och serumsjuka, har rapporterats hos patienter som behandlas med Palynziq och kan uppstå när som helst under behandlingen. Palynziq kan också öka överkänslighet mot andra pegylerade injicerbara läkemedel (se Effekten av Palynziq på andra pegylerade injicerbara läkemedelsprodukter).

I kliniska prövningar fick 16 av 285 (6 %) patienter 25 akuta systemiska överkänslighetsreaktioner av någon svårighetsgrad. Akuta systemiska överkänslighetsreaktioner behandlades genom administrering av adrenalin (44 %, 11/25 episoder), kortikosteroider (56 %, 14/25 episoder), antihistaminer (56 %, 14/25 episoder) och/eller syrgas (8 %, 2/25 episoder). Fyra av 16 (1 %, 4/285) patienter upplevde totalt 5 episoder av akuta systemiska överkänslighetsreaktioner som ansågs vara svåra (se avsnitt 4.3 och 4.8). Den underliggande mekanismen för de akuta systemiska överkänslighetsreaktioner som observerades i kliniska prövningar var icke-IgE-medierad typ III-överkänslighet (immunkomplexmedierad) (se avsnitt 4.8).

I kliniska prövningar rapporterades serumsjuka hos 7 av 285 (2 %) patienter. Tre av 7 (1 %) patienter hade svår serumsjuka (se avsnitt 4.8).

Behandling av överkänslighetsreaktioner ska baseras på reaktionens svårighetsgrad; i kliniska prövningar har detta inbegripit dosjustering, avbruten behandling, ytterligare antihistaminer, antipyretika och/eller kortikosteroider.

Akuta systemiska överkänslighetsreaktioner måste behandlas med adrenalin och omedelbar vård. Injektionsutrustning för adrenalin (autoinjektor eller förfylld spruta/penna) bör förskrivas till patienter som får detta läkemedel. Patienter ska instrueras om att alltid ha med sig injektionsutrustning för adrenalin när de behandlas med Palynziq. Patienten och observatören ska få information om hur de känner igen tecken på akuta systemiska överkänslighetsreaktioner, om korrekt användning av injektionsutrustningen för adrenalin i en nödsituation samt om kravet på att omedelbart uppsöka vård. Riskerna med användning av adrenalin bör övervägas vid förskrivning av Palynziq. För fullständig information, se informationen för adrenalinprodukten.

Eftersom en akut systemisk överkänslighetsreaktion kan uppstå krävs premedicinering före varje dos under induktion och titrering (se avsnitt 4.2, Administrerings sätt). Patienter ska instrueras att premedicinera med en H1-receptorantagonist, en H2-receptorantagonist och antipyretika. Vid underhåll kan premedicinering övervägas för på varandra följande injektioner, baserat på hur väl patienten tål Palynziq. Under åtminstone de första 6 månadernas behandling, när patienten själv utför injektionerna (dvs. när läkemedlet inte administreras under övervakning av vårdpersonal), måste en observatör vara närvarande under och i minst 60 minuter efter varje administrering (se avsnitt 4.2, Administrerings sätt).

Vid en svår systemisk överkänslighetsreaktion eller recidiverande lindrig till medelsvår akut överkänslighetsreaktion ska patienter omedelbart uppsöka vård och Palynziq ska sättas ut permanent (se avsnitt 4.3). Förskrivande läkare ska väga risken mot nyttan med att på nytt administrera läkemedlet när den första lindriga till medelsvåra akuta systemiska överkänslighetsreaktionen har gått tillbaka. Vid förnyad administrering måste den första dosen administreras med premedicinering under övervakning av vårdpersonal med kompetens att behandla akuta systemiska överkänslighetsreaktioner. Förskrivande läkare ska fortsätta använda eller överväga att återuppta användning av premedicinering.

#### Dostitrering och tid till svar

Tiden till svar (till att fenylalaninnivå i blodet  $\leq 600$  mikromol/l uppnås) varierar mellan olika patienter. Tiden till svar varierade mellan 0,5 och 30 månader. Majoriteten av patienterna (66 %) uppnådde svar inom totalt 18 månaders behandling. Ytterligare 7 % av patienterna svarade på Palynziq efter 18 månaders behandling. Om en patient inte uppnår en kliniskt relevant minskning av fenylalaninnivån i blodet efter 18 månaders behandling bör det övervägas om behandlingen ska fortsätta. Läkaren kan, i samråd med patienten, bestämma att behandling med Palynziq ska fortsätta hos patienter som får andra positiva effekter av behandlingen (t.ex. möjlighet att öka proteinintaget från vanlig mat eller förbättring av neurokognitiva symtom).

#### Effekten av Palynziq på andra pegylerade injicerbara läkemedelsprodukter

Pegylerade protein kan orsaka ett immunsvår. Eftersom antikroppar binds till PEG-delen av pegvalias kan bindning med andra pegylerade läkemedel och ökad överkänslighet mot andra pegylerade injicerbara produkter uppstå. I en endosstudie på Palynziq med vuxna patienter med PKU drabbades två patienter som fick samtidigt injektioner av en suspension av medroxiprogesteronacetat som innehöll PEG av överkänslighetsreaktioner. En av de två patienterna fick en överkänslighetsreaktion dag 15 efter att ha fått en dos av Palynziq inom 15 minuter efter att ha fått medroxiprogesteronacetat, och fick senare en akut systemisk överkänslighetsreaktion dag 89 inom 30 minuter efter nästa dos injicerbar suspension av medroxiprogesteronacetat. Den andra patienten fick en överkänslighetsreaktion dag 40 efter att ha fått en dos av Palynziq inom 10 minuter efter att ha fått en injicerbar suspension av medroxiprogesteronacetat. I kliniska prövningar på Palynziq utvecklade en

majoritet av patienterna IgM- och IgG-antikroppar mot PEG efter behandling med Palynziq (se avsnitt 4.8). Vilken inverkan antikroppar mot PEG har på de kliniska effekterna av andra läkemedel med PEG är inte känt.

### Hypofenylalaninemi

I kliniska prövningar utvecklade 125 av 285 (44 %) patienterna totalt 237 episoder av hypofenylalaninemi (fenylalaninnivå i blodet under 30 mikromol/l i två på varandra följande mätningar). Hypofenylalaninemi uppstod under titrerings- och underhållsfaserna, som tidigast efter 51 dagars behandling och efter upp till 1 405 dagars behandling med Palynziq (median: 393 dagar efter att behandling med Palynziq inleddes). Medianvaraktigheten var 161 dagar (intervall: 35, 1 408). Patienter som utvecklade hypofenylalaninemi under studierna rekommenderades att öka sitt proteinintag från vanlig mat och/eller minska dosen av Palynziq.

Det rekommenderas att fenylalaninnivån i blodet kontrolleras en gång i månaden. Om en patient bekräftas ha en fenylalaninnivå under 30 mikromol/l ska proteinintaget via kosten ökas till lämplig nivå, varpå dosen av Palynziq ska reduceras vid behov (se avsnitt 4.2). Hos patienter som drabbas av hypofenylalaninemi trots ett lämpligt proteinintag förväntas dosminskningar vara det effektivaste sättet att hantera hypofenylalaninemi. Patienter som utvecklar hypofenylalaninemi ska övervakas varannan vecka tills fenylalaninnivån i blodet är inom ett kliniskt acceptabelt intervall. De långsiktiga kliniska följderna av kronisk hypofenylalaninemi är inte kända.

Baserat på djurstudier kan hypofenylalaninemi hos gravida kvinnor med PKU som behandlas med Palynziq vara kopplat till negativa utfall för fostret (se avsnitt 4.6 och 5.3). Fenylalaninnivån i blodet ska kontrolleras oftare före och under graviditet.

### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Palynziq i gravida kvinnor. Djurstudier har visat maternell reproduktionstoxicitet kopplad till sänkt fenylalaninkoncentration i blodet under normal nivå (se avsnitt 5.3).

Okontrollerad fenylalaninnivå i blodet (hyperfenylalaninemi) före och under graviditeten är kopplad till ökad risk för missfall, svåra medfödda defekter (inbegripet mikrocefali och svåra hjärtmissbildningar), intrauterin fostertillväxthämning och framtida intellektuell funktionsnedsättning med lågt IQ. Vid hypofenylalaninemi under graviditeten finns en risk för intrauterin fostertillväxthämning. Ytterligare risker för det ofödda barnet på grund av hypofenylalaninemi har inte fastställts.

Moderns fenylalaninnivå i blodet måste vara strikt kontrollerad mellan 120 och 360 mikromol/l såväl före som under graviditeten. Palynziq rekommenderas inte under graviditeten, såvida inte kvinnans kliniska tillstånd innebär att behandling med pegvalias är nödvändigt och andra strategier för att kontrollera fenylalaninnivån har uttömts.

## Amning

Det är okänt om pegvalias utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga toxikologiska data för djur har visat att pegvalias utsöndras i mjolk. Hos avkomman till dessa djur detekterades ingen systemisk exponering för pegvalias. En risk för spädbarnet kan inte uteslutas. På grund av bristen på data för människor bör Palynziq endast administreras till kvinnor som ammar om den potentiella nyttan anses överväga den potentiella risken för spädbarnet.

## Fertilitet

Inga data om människor finns tillgängliga. Minskad implantation observerades hos normala honråttor efter administrering av Palynziq (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Palynziq har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Överkänslighetsreaktioner som inbegriper symtom som yrsel eller synkope kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar fick en majoritet av patienterna reaktioner på injektionsstället (93 %), ledsmärta (85 %) och överkänslighetsreaktioner (75 %). De mest kliniskt signifikanta överkänslighetsreaktionerna inbegriper akut systemisk överkänslighetsreaktion (6 %), angioödem (7 %) och serumsjuka (2 %) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

I kliniska prövningar var frekvensen av biverkningar högst i induktions- och titreringsfaserna (perioden innan en fenylalaninnivå i blodet under 600 mikromol/l uppnås på en stabil dos), vilket sammanträffade med perioden då titrar av IgM-antikroppar och antikroppar mot PEG var som högst. Frekvensen minskade över tid när immunsvaret mognade (se avsnittet Beskrivning av vissa biverkningar).

#### Tabell över biverkningar

I Tabell 2 visas biverkningar hos patienter som behandlats med Palynziq.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.



**Tabell 2: Biverkningar hos patienter som behandlats med Palynziq**

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning(ar)</b>	<b>Induktion/titrering<sup>1</sup></b>	<b>Underhåll</b>
Blodet och lymfsystemet	Lymfadenopati	Vanligt (9,8 %)	Mycket vanligt (12 %)
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktion <sup>2</sup>	Mycket vanligt (65 %)	Mycket vanligt (58 %)
	Akut systemisk överkänslighetsreaktion <sup>3</sup>	Vanligt (4,6 %)	Vanligt (1,7 %)
	Angioödem <sup>3</sup>	Vanligt (5,6 %)	Vanligt (2,9 %)
	Serumsjuka <sup>3</sup>	Vanligt (2,1 %)	Mindre vanligt (0,6 %)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanligt (42 %)	Mycket vanligt (46 %)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta <sup>2</sup>	Mycket vanligt (19 %)	Mycket vanligt (21 %)
Magtarmkanalen	Buksmärta <sup>2,4</sup>	Mycket vanligt (19 %)	Mycket vanligt (27 %)
	Illamående	Mycket vanligt (25 %)	Mycket vanligt (27 %)
	Kräkning	Mycket vanligt (19 %)	Mycket vanligt (25 %)
Hud och subkutan vävnad	Håravfall	Vanligt (6,7 %)	Mycket vanligt (22 %)
	Urtikaria	Mycket vanligt (25 %)	Mycket vanligt (21 %)
	Utslag	Mycket vanligt (33 %)	Mycket vanligt (23 %)
	Klåda	Mycket vanligt (25 %)	Mycket vanligt (22 %)
	Hudrodnad	Mycket vanligt (11 %)	Vanligt (5,7 %)
	Hudexfoliation	Mindre vanligt (0,4 %)	Vanligt (1,7 %)
	Makulopapulöst utslag	Vanligt (3,5 %)	Vanligt (2,9 %)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ledvärk <sup>3</sup>	Mycket vanligt (78 %)	Mycket vanligt (62 %)
	Myalgi	Mycket vanligt (11 %)	Mycket vanligt (11 %)
	Ledsvullnad	Vanligt (6,0 %)	Vanligt (3,4 %)
	Muskuloskeletal stelhet	Vanligt (4,2 %)	Vanligt (5,1 %)
	Ledstelhet	Vanligt (6,3 %)	Vanligt (2,3 %)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid injektionsstället <sup>3</sup>	Mycket vanligt (90 %)	Mycket vanligt (64 %)

Organsystem	Biverkning(ar)	Induktion/titrering <sup>1</sup>	Underhåll
Undersökningar	Hypofenylalaninemi	Mycket vanligt (15 %)	Mycket vanligt (61 %)
	Minskning av komplementfaktor C3 <sup>5</sup>	Mycket vanligt (66 %)	Mycket vanligt (73 %)
	Minskning av komplementfaktor C4 <sup>5</sup>	Mycket vanligt (64 %)	Mycket vanligt (35 %)
	Förhöjd hsCRP-nivå <sup>6</sup>	Mycket vanligt (17 %)	Vanligt (9,1 %)

<sup>1</sup> Induktions- och titreringsfaserna avser perioden innan fenylalaninnivå i blodet under 600 mikromol/l uppnås på en stabil dos. När fenylalaninnivån i blodet var under 600 mikromol/l på en stabil dos ansågs patienterna därefter vara i underhållsfasen.

<sup>2</sup> Överkänslighetsreaktioner omfattar en grupp termer, däribland akuta systemiska överkänslighetsreaktioner, och kan yttra sig som flera olika symtom, däribland angioödem, serumsjuka, utslag och urtikaria.

<sup>3</sup> Se avsnittet Beskrivning av vissa biverkningar.

<sup>4</sup> Buksmärta omfattar följande termer: buksmärta, smärta i övre delen av buken och bukobehag.

<sup>5</sup> Minskning av komplementfaktor C3/C4 definieras som en förändring från ett normalt eller högt komplementvärde vid baslinjen till ett lågt komplementvärde efter baslinjen.

<sup>6</sup> Omfattar hsCRP-nivåer över den övre gränsen för normalvärdet (över 0,287 mg/dl) över en 6-månadersperiod.

### Beskrivning av vissa biverkningar

#### *Överkänslighetsreaktioner*

I kliniska prövningar fick 213 av 285 (75 %) patienter överkänslighetsreaktioner. De vanligaste överkänslighetsreaktionerna (som uppstod hos minst 10 % av patienterna) var utslag, urtikaria och överkänslighet. Överkänslighetsreaktioner var vanligast under induktions- och titreringsfaserna (65 % av patienterna, 921 episoder över den genomsnittliga varaktigheten för behandlingen på 12 månader) och minskade under underhållsfasen (58 % av patienterna, 491 episoder över den genomsnittliga varaktigheten för behandlingen på 28 månader). Risken för att en överkänslighetsreaktion uppstår är 2,6 gånger högre i induktions-/titreringsfasen jämfört med underhållsfasen.

Överkänslighetsreaktioner har uppstått som tidigast vid den första dosen och kan ske när som helst under behandlingen. Överkänslighetsreaktioner har hanterats genom dosminskning (3 % av episoderna), avbruten behandling (5 % av episoderna), utsättning av behandlingen (2 % av episoderna) och/eller samtidig administrering av läkemedel. Den genomsnittliga varaktigheten för överkänslighetsreaktioner var 7 dagar och varaktigheten varierade mellan mindre än 1 dag och 227 dagar. 89 % av överkänslighetsreaktionerna varade i mindre än 14 dagar, 0,4 % av överkänslighetsreaktionerna pågick i minst 180 dagar och 99 % av överkänslighetsreaktionerna hade gått tillbaka vid data cut-off.

#### *Akuta systemiska överkänslighetsreaktioner*

I kliniska prövningar fick 16 av 285 (6 %) patienter 25 akuta systemiska överkänslighetsreaktioner av någon svårighetsgrad baserat på akut debut av hud- och/eller slemhinnevävnadsmanifestationer, och minst antingen nedsatt andning eller sänkt blodtryck (eller associerade symtom på dysfunktion i målorgan). Manifestationerna inbegrep en kombination av följande akuta tecken och symtom: synkope, hypotoni, hypoxi, dyspné, pipande andning, obehag/tryckkänsla i bröstet, takykardi, angioödem (svullnad i ansikte, läppar, ögon och tunga), rodnad, utslag, urtikaria, klåda och symtom i mag-tarmkanalen (kräkning, illamående och diarré). 4 av 16 (1 %, 4/285) patienter upplevde totalt 5 episoder av akuta systemiska överkänslighetsreaktioner som ansågs vara svåra baserat på att det förekom: cyanos eller syresaturation (SpO<sub>2</sub>) under eller lika med 92 %, hypotoni (systoliskt blodtryck under 90 mmHg hos vuxna) eller synkope.

Akuta systemiska överkänslighetsreaktioner var vanligast under induktions- och titreringsfaserna (5 % av patienterna, 19 episoder över den genomsnittliga varaktigheten för behandlingen på 12 månader) och minskade under underhållsfasen (2 % av patienterna, 6 episoder över den genomsnittliga varaktigheten för behandlingen på 28 månader). Risken för att en akut systemisk överkänslighetsreaktion sker är 7 gånger högre än induktions-/titreringsfasen jämfört med underhållsfasen.

Akuta systemiska överkänslighetsreaktioner uppstod i allmänhet inom den första timmen efter injektion (88 %, 22/25 episoder), men reaktioner har uppstått upp till 24 timmar efter administrering av en dos. Reaktioner behandlades genom administrering av adrenalin (10/16 patienter, 11/25 episoder), kortikosteroider, antihistaminer och/eller syrgas i akutvård. 10 av de 16 patienter som fick akuta systemiska överkänslighetsreaktioner återbelastades och 4 patienter hade minst ett recidiv. 7 av de 16 patienterna slutade med behandlingen. Alla episoder gick tillbaka utan följd tillstånd (se avsnittet Immunogenicitet).

#### *Angioödem*

I kliniska prövningar upplevde 21 av 285 (7 %) patienter 37 lindriga till medelsvåra episoder av angioödem (symtomen inbegriper ett eller flera av följande: svalgödem, svullen tunga, läppsvullnad, munsvullnad, ögonlocksödem och ansiktsödem) som uppstod oberoende av akuta systemiska överkänslighetsreaktioner. Angioödem var vanligast under induktions- och titreringsfaserna (6 % av patienterna, 27 episoder över den genomsnittliga varaktigheten för behandlingen på 12 månader) och minskade under underhållsfasen (3 % av patienterna, 10 episoder över den genomsnittliga varaktigheten för behandlingen på 28 månader). Risken för att angioödem uppstår är 4,5 gånger högre i induktions-/titreringsfasen jämfört med underhållsfasen.

Angioödem uppstod som tidigast efter 4 dagar och upp till efter 1 222 dagar in i behandlingen med Palynziq (median: 91 dagar från att behandling med Palynziq inleddes). Av de 9 angioödemepisoderna då tid till debut kunde utvärderas uppstod 5 episoder inom 24 timmar efter injektionen och 4 episoder uppstod mellan 24 timmar och upp till 29 dagar efter injektionen. 18 av de 21 patienter som fick angioödem återbelastades och 5 patienter hade minst ett recidiv. Angioödem hanterades genom dosminskning (3 episoder, 8 %), avbruten behandling (5 episoder, 14 %), utsättning av behandlingen (3 episoder, 8 %) och/eller samtidig administrering av läkemedel. Alla episoder gick tillbaka utan följd tillstånd.

Angioödem kan även förekomma som ett av symtomen på en akut systemisk överkänslighetsreaktion.

#### *Serumsjuka*

I kliniska prövningar rapporterades serumsjuka hos 7 av 285 (2 %) patienter. Serumsjuka var vanligast under induktions- och titreringsfaserna (2 % av patienterna, 6 episoder över den genomsnittliga varaktigheten för behandlingen på 12 månader) och minskade under underhållsfasen (0,6 % av patienterna, 1 episod över den genomsnittliga varaktigheten för behandlingen på 28 månader). Risken för att serumsjuka uppstår är 2 gånger högre i induktions-/titreringsfasen jämfört med underhållsfasen.

Serumsjuka uppstod som tidigast efter 10 dagar och upp till efter 232 dagar in i behandlingen med Palynziq (median: 13 dagar från att behandling med Palynziq inleddes). Av de 5 episoderna med serumsjuka då tid till debut kunde utvärderas uppstod 1 episod inom 1 timme efter injektionen och 4 episoder uppstod mellan 24 timmar och upp till 5 dagar efter injektionen. Den genomsnittliga varaktigheten för serumsjuka var 5 dagar och varaktigheten varierade mellan 1 och 8 dagar.

Tre av dessa patienter fick svår serumsjuka (3/285, 1 %) vilket ledde till att behandlingen sattes ut (2 patienter) eller avbröts (1 patient). 5 av de 7 patienter som fick serumsjuka fortsatte behandlingen utan recidiv, och serumsjukan hanterades genom avbruten behandling, dosminskning och/eller samtidig administrering av läkemedel. Alla episoder med serumsjuka gick tillbaka utan följd tillstånd.

### *Ledvärk och andra ledrelaterade tecken och symtom*

I kliniska prövningar upplevde 241 av 285 (85 %) patienter episoder som överensstämde med ledvärk (däribland ryggsmärta, muskuloskeletal smärta, smärta i extremitet samt nacksmärta). Ledvärk har uppstått vid den första dosen och kan uppstå när som helst under behandlingen. Ledvärk var vanligast under induktions- och titreringsfaserna (78 % av patienterna, 1 264 episoder över den genomsnittliga varaktigheten för behandlingen på 12 månader) och minskade under underhållsfasen (62 % av patienterna, 612 episoder över den genomsnittliga varaktigheten för behandlingen på 28 månader). Risken för att ledvärk uppstår är 2,9 gånger högre i induktions-/titreringsfasen jämfört med underhållsfasen.

Den genomsnittliga varaktigheten för ledvärk var 15 dagar och varaktigheten varierade mellan 1 dag och 936 dagar. 78 % av ledvärksepisoderna varade i mindre än 14 dagar, och 1 % av ledvärksepisoderna pågick i minst 180 dagar. Svår ledvärk (svår smärta som begränsar den vardagliga förmågan att sköta sin personliga vård) drabbade 14 (5 %) patienter. Ledvärksepisoderna hanterades genom samtidig administrering av andra läkemedel (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, glukokortikoider och/eller antipyretika), dosminskning (4 % av episoderna), avbruten behandling (4 % av episoderna) eller utsättning av behandlingen (0,6 % av episoderna), och 97 % av ledvärksepisoderna hade gått tillbaka vid data cut-off.

Ihållande ledvärk (som varade i minst 6 månader) uppstod hos 19 (7 %) patienter med totalt 24 episoder. Ihållande ledvärk uppstod som tidigast efter 6 dagar och upp till 1 526 dagar in i behandlingen med Palynziq (median: 554 dagar från att behandling med Palynziq inleddes). Dosen ändrades inte för 23 (96 %) episoder och dosen minskades för 1 (4 %) episod. Alla episoder med ihållande ledvärk gick tillbaka utan följdtilstånd.

### *Reaktioner vid injektionsstället*

Reaktioner vid injektionsstället rapporterades hos 266 av 285 (93 %) patienter. De vanligaste reaktionerna vid injektionsstället (som uppstod hos minst 10 % av patienterna) var reaktion, hudrodnad, blåmärken, klåda, smärta, svullnad, utslag, induration och urtikaria. Reaktioner vid injektionsstället var vanligast under induktions- och titreringsfaserna (90 % av patienterna, 3 899 episoder över den genomsnittliga varaktigheten för behandlingen på 12 månader) och minskade under underhållsfasen (64 % av patienterna, 1 110 episoder över den genomsnittliga varaktigheten för behandlingen på 28 månader). Risken för att reaktioner vid injektionsstället uppstår är 4,9 gånger högre i induktions-/titreringsfasen jämfört med underhållsfasen.

Reaktioner vid injektionsstället har uppstått som tidigast vid den första dosen och kan uppstå när som helst under behandlingen. Den genomsnittliga varaktigheten för reaktioner vid injektionsstället var 9 dagar och varaktigheten varierade mellan mindre än 1 dag och 970 dagar. 91 % av reaktionerna vid injektionsstället varade i mindre än 14 dagar, 0,8 % av överkänslighetsreaktionerna pågick i minst 180 dagar och 99 % av överkänslighetsreaktionerna hade gått tillbaka vid data cut-off.

Tre reaktioner vid injektionsstället som överensstämde med granulomatösa hudlesioner rapporterades (varje reaktion uppstod hos en patient): granulomatös dermatit (uppstod 15 månader efter behandling med Palynziq och varade i 16 dagar), xantogranulom (uppstod 12 månader efter behandling med Palynziq och varade i 21 månader) och necrobiosis lipoidica diabetorum (uppstod 9 månader efter behandling med Palynziq och varade i 9 månader). Necrobiosis lipoidica diabetorum behandlades med steroidinjektioner och komplicerades av *Pseudomonas*-infektion. Samtliga dessa reaktioner vid injektionsstället gick tillbaka. En patient rapporterade mjukvävnadsinfektion associerad med mesenterisk pannikulit vilket ledde till att behandlingen sattes ut.

### *Kutana reaktioner (inte begränsade till injektionsstället) som varade i $\geq 14$ dagar*

I kliniska prövningar fick 133 av 285 (47 %) patienter som behandlades med Palynziq kutana reaktioner (inte begränsade till injektionsstället) som varade i minst 14 dagar. Kutana reaktioner som varade i minst 14 dagar var vanligast under induktions- och titreringsfaserna (31 % av patienterna, 137 episoder över den genomsnittliga varaktigheten för behandlingen på 12 månader) och minskade under underhållsfasen (38 % av patienterna, 129 episoder över den genomsnittliga

varaktigheten för behandlingen på 28 månader). Risken för att kutana reaktioner som varar i minst 14 dagar uppstår är 1,5 gånger högre i induktions-/titreringsfasen jämfört med underhållsfasen.

De vanligaste kutana reaktionerna (minst 5 % av patienterna) som rapporterades var klåda (37 patienter, 13 %), utslag (33 patienter, 12 %), hudrodnad (15 patienter, 5 %) och urtikaria (15 patienter, 5 %). Andra reaktioner som rapporterats innefattade hudexfoliation, generaliserat utslag, erytematöst utslag, makulopapulöst utslag och kliande utslag. Den genomsnittliga (SD) tiden från första dosen av pegvalias till debut var 372 (384) dagar. Den genomsnittliga (SD) varaktigheten för dessa reaktioner var 64 (78) dagar, och den maximala varaktigheten var 638 dagar, 5 % av reaktionerna varade i minst 180 dagar, och 86 % av reaktionerna hade gått tillbaka vid data cut-off.

### Immunogenicitet

Alla patienter som behandlades med Palynziq utvecklade ett ihållande antikroppssvar mot pegvalias (TAb), och en majoritet av patienterna (91 %) hade ett positivt värde i vecka 4. Medelvärde för TAb-titrar nådde sin topp 2 veckor efter att pegvalias sattes in och upprätthölls under långvarig behandling (över 1 år efter att behandling inleddes). IgM-antikroppar mot fenylalanin-ammoniaklyas (PAL) detekterades hos alla patienter, och en majoritet av patienterna som behandlades (98 %) hade ett positivt värde efter 2 månader. IgG-antikroppar mot PAL detekterades hos nästan alla patienter efter 4 månader. Genomsnittliga värden för titrar av antikroppar mot PAL (IgM och IgG) nådde sin topp efter 3 till 6 månader efter att behandlingen inleddes och var relativt stabila under långvarig behandling (över 1 år efter att pegvalias sattes in). Pegvaliasinducerat IgM- och IgG-svar mot PEG detekterades hos en majoritet av patienterna (98 %) och titrarna nådde sin topp efter 1 till 3 månader efter behandlingen inleddes och återgick till baslinjenivån hos majoriteten av patienterna 6 till 9 månader efter att behandlingen inleddes (se avsnitt 4.5). Neutraliserande antikroppar (NAb) som kan hämma PAL-enzymaktiviteten detekterades hos en majoritet av patienterna över tid, och 78 % av patienterna testade positivt för NAb vid ett år efter att behandlingen sattes in samt hade stabila NAb-titrar under långvarig behandling.

Alla 16 patienter som fick akuta systemiska överkänslighetsreaktioner testade negativt för pegvalias-specifik IgE vid eller nära tidpunkten för episoden med akut systemisk överkänslighetsreaktion. Dessa reaktioner överensstämde med en immunkomplexmedierad överkänslighetsmekanism typ III och var vanligast i behandlingens tidiga faser (under induktion och titrering), då det tidiga immunsvaret dominerades av PEG IgM-, PEG IgG- och PAL IgM-svar, och nivåerna av C3/C4 var som lägst. Överkänslighetsreaktionerna minskade med tiden i underhållsfasen när förekomsten av dessa antikroppar minskade och C3/C4 återgick mot baslinjen. Förekomsten av antikroppstitrar kunde inte förutsäga överkänslighetsreaktioner.

I kliniska prövningar observerades en direkt korrelation mellan plasmaexponering av pegvalias och minskning av fenylalaninnivån i blodet. Plasmaexponering av pegvalias orsakades främst av immunsvaret på pegvalias. Patienter med lägre antikroppstitrar för alla antikropsanalyser, inbegripet NAb, hade högre pegvaliaskoncentrationer på grund av lägre immunmedierad clearance av pegvalias. Därmed var det mer sannolikt att dessa patienter utvecklade hypofenylalaninemi. Patienter med högre antikroppstitrar behövde högre doser för clearance och för att uppnå minskning av fenylalaninnivån i blodet. På grund av de stora variationerna i antikroppstitrar mellan patienter kunde ingen specifik antikropptiter förutsäga vilken dos av pegvalias som behövdes för att nå en markant minskning av fenylalaninnivån i blodet, eller utveckling av hypofenylalaninemi. Under den tidiga delen av behandlingen (mindre än 6 månader efter administrering av Palynziq), när immunmedierad clearance var hög och dosen var låg, uppnådde patienter med högre antikroppstitrar lägre minskning av fenylalaninnivån i blodet. När det tidiga immunsvaret hade mognat (över 6 månader efter administrering av Palynziq), och dosen hade justerats för att kontrollera fenylalaninnivån i blodet vid långvarig behandling, fortsatte medelvärdet för fenylalaninnivån i blodet att minska hos patienter som fortsatt behandlades (se avsnitt 5.1). Antikroppstitrar var stabila vid långvarig behandling och dosökningar associerades inte med ökade antikroppstitrar. Därmed stabiliserades även medelvärden för dosnivåer vid långvarig behandling med ihållande behandlingseffekt.

## Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga för pediatrika patienter under 16 år.

12 patienter (11 patienter från studie 301) mellan 16 och 18 år fick behandling med Palynziq. Biverkningarna var liknande gällande typ och frekvens som för vuxna patienter.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

I kliniska prövningar undersöktes doser av pegvalias upp till 150 mg/dag och inga specifika tecken eller symtom identifierades efter dessa högre doser. Inga skillnader i säkerhetsprofilen observerades. För hantering av biverkningar, se avsnitt 4.4 och 4.8.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, Enzymer, ATC-kod: A16AB19

Pegvalias är rAvPAL konjugerat med linjär 20 kDa NHS-PEG vid en substitutionsgrad av 28 till 44 moler polymer/mol protein. Den genomsnittliga molekylära massan är cirka 1 000 kDa av vilken proteindelen utgör cirka 248 kDa.

### Verkningsmekanism

Pegvalias är ett pegylerat rekombinant fenylalanin-ammoniaklyasenzym som omvandlar fenylalanin till ammoniak och *trans*-kanelsyra som primärt elimineras genom levermetabolism.

### Klinisk effekt och säkerhet

Effekterna av Palynziq vid behandling av PKU har visats hos patienter med fenylketonuri i studie 301, en öppen studie där behandling med Palynziq inleddes, och studie 302, en uppföljningsstudie för utvärdering av effektiviteten.

#### *Studie 301: Behandling inleds (induktion och titrering)*

Studie 301, en öppen, randomiserad (1:1) multicenterstudie med patienter med PKU för utvärdering av säkerheten och tolerabiliteten för självadministrering av Palynziq i en dosregim fördelat på induktion/titrering/underhåll. De 261 registrerade patienterna var i åldern 16 till 55 år (medelvärde: 29 år) och baslinjemedelvärdet för fenylalaninnivå i blodet var 1 233 mikromol/l. När behandlingen inleddes hade 253 (97 %) patienter inadekvat kontroll över fenylalaninnivån i blodet (fenylalaninnivå i blodet över 600 mikromol/l) och 8 patienter hade fenylalaninnivå i blodet under eller lika med 600 mikromol/l. För patienter som tidigare behandlats med sapropterin krävdes att behandlingen sattes ut minst 14 dagar före den första dosen av Palynziq. Vid baslinjen fick 149 (57 %) patienter en del av sitt totala proteinintag från medicinska livsmedel och 41 av 261 (16 %) patienter åt en fenylalaninbegränsad diet (vilket definierades som att få mer än 75 % av sitt totala proteinintag från medicinska livsmedel). Patienter inledde behandlingen med Palynziq med en induktionsregim (2,5 mg en gång i veckan i 4 veckor) och titrerades stegvis (ökad dos och frekvens) tills de nått sin randomiserade måldos på 20 mg en gång dagligen eller 40 mg en gång dagligen. Titreringens varaktighet varierade bland patienterna och baserades på tolerabilitet (upp till 30 veckor). I denna

studie definierades underhållsperioden som minst 3 veckors dos randomiserat till 20 mg eller 40 mg en gång dagligen.

Av de 261 registrerade patienterna nådde 195 (75 %) patienter sin randomiserade underhållsdos (103 patienter i armen som fick 20 mg en gång dagligen, 92 patienter i armen som fick 40 mg en gång dagligen). Patienter som randomiserats till armen som fick 20 mg en gång dagligen nådde sin underhållsdos efter en mediantid på 10 veckor (variation: 9 till 29 veckor) och patienter i armen som fick 40 mg en gång dagligen nådde sin underhållsdos efter en mediantid på 11 veckor (variation: 10 till 33 veckor). Av de 261 patienter som registrerades i studie 301 fortsatte 152 patienter till kvalificeringsperioden i studie 302 och 51 patienter fortsatte direkt från studie 301 till den långvariga förlängningsperioden i studie 302.

#### *Studie 302: Utvärdering av effektiviteten*

Studie 302 var en uppföljningsstudie (från studie 301) och inbegrep: en öppen kvalificeringsperiod, en dubbelblindad, placebokontrollerad randomiserad utsättningsprövningsperiod (RDT) och en långvarig öppen förlängningsperiod.

#### Kvalificeringsperiod

Totalt 164 patienter som tidigare behandlats med Palynziq (152 patienter från studie 301 och 12 patienter från andra Palynziq-prövningar) fortsatte behandlingen i upp till 13 veckor.

Av de 164 patienter som började delta i kvalificeringsperioden i studie 302 uppfyllde 86 patienter kvalificeringskriterierna (uppnådde minst 20 % genomsnittlig minskning av fenylalaninnivån i blodet jämfört med baslinjen före behandling vid sin randomiserade dos inom 13 veckor) och fortsatte till RDT, 12 patienter avslutade behandlingen och 57 patienter inledde inte RDT och fortsatte behandlas med Palynziq i den långvariga förlängningsperioden i studie 302 där de fick fortsätta öka sin dos.

#### *RDT-period (randomiserad utsättningsprövning)*

I den dubbelblindade placebokontrollerade RDT-prövningen randomiserades patienter i förhållandet 2:1 till att antingen fortsätta med sin randomiserade dos (20 mg/dag eller 40 mg/dag) eller fortsätta få motsvarande placebo i 8 veckor.

Primärt effektmått var förändring från RDT-baslinje till RDT-vecka 8 av fenylalaninnivån i blodet. Patienter som behandlades med Palynziq kunde upprätthålla minskningen av fenylalaninnivån i blodet jämfört med patienter som fick placebo, vars fenylalaninnivåer i blodet återgick till deras baslinjenivåer före behandling efter 8 veckor ( $p < 0,0001$ , se Tabell 3).

**Tabell 3: LS-medelförändring från RDT-baslinjen för fenylalaninkoncentration i blodet (mikromol/l) vid RDT-vecka 8 hos patienter med PKU (studie 302).**

Randomiserad behandlingsarm i studien	Fenylalaninkoncentration i blodet (mikromol/l) Medelvärde (SD)			LS-medelförändring från RDT-baslinje i studie 302 till vecka 8 (95 % KI)	Behandlings-skillnad för LS-medelförändring (95 % KI) P-värde <sup>2</sup>
	Baslinje före behandling <sup>1</sup>	Studie 302 RDT-baslinje	Studie 302 RDT-vecka 8		
Palynziq 20 mg en gång dagligen <sup>3</sup>	1 450,2 (310,5) n = 29	596,8 (582,8) n = 29	553,0 (582,4) n = 26	-23,3 (-156,2; 109,7)	-973,0 (-1 204,2; -741,9) p < 0,0001
Placebo 20 mg en gång dagligen <sup>4</sup>	1 459,1 (354,7) n = 14	563,9 (504,6) n = 14	1 509,0 (372,6) n = 13	949,8 (760,4; 1 139,1)	
Palynziq 40 mg en gång dagligen <sup>3</sup>	1 185,8 (344,0) n = 29	410,9 (440,0) n = 29	566,3 (567,5) n = 23	76,3 (-60,2; 212,8)	-588,5 (-830,1; -346,9) p < 0,0001
Placebo 40 mg en gång dagligen <sup>4</sup>	1 108,9 (266,8) n = 14	508,2 (363,7) n = 14	1 164,4 (343,3) n = 10	664,8 (465,5; 864,1)	

<sup>1</sup> Fenylalaninnivån i blodet innan behandling med Palynziq inleddes.

<sup>2</sup> Baserat på den blandade modellen för upprepade mätningar (MMRM) där interaktionerna behandlingsarm, besök och behandlingsarm-per-besök (tidsprofil för förändringar av fenylalaninnivån i blodet utvärderas separat för varje behandlingsarm) räknas som faktorer för justering av baslinjekoncentrationen av fenylalanin i blodet.

<sup>3</sup> 9 patienter exkluderades från analysen i vecka 8 av behandlingsarmarna med Palynziq (20 mg/dag eller 40 mg/dag): 4 patienter slutförde inte RDT på grund av biverkningar (1 patient slutade med behandlingen och 3 patienter flyttades till den långvariga förlängningsperioden) och de återstående 5 patienterna slutförde inte fenylalaninutvärderingen inom perioden för vecka 8 (dag 43 till 56).

<sup>4</sup> 5 patienter exkluderades från analysen vecka 8 av placeboarmarna (20 mg/dag eller 40 mg/dag): 1 patient slutförde inte RDT på grund av biverkningar och flyttades till den långvariga förlängningsperioden och de återstående 4 patienterna slutförde inte fenylalaninutvärderingen inom perioden för vecka 8 (dag 43 till 56).

Symtom på uppmärksamhet och humör utvärderades också under denna period. Inga skillnader beträffande uppmärksamhet och humör observerades mellan patienter som randomiserats till placebo jämfört med dem som randomiserats till Palynziq under 8-veckorsperioden.

#### Långvarig förlängningsperiod

Patienterna fortsatte behandling med Palynziq under den långvariga öppna förlängningsperioden och dosen justerades (5, 10, 20, 40 och 60 mg/dag) av läkaren för att uppnå ytterligare minskning av fenylalaninnivån i blodet och upprätthålla tidigare uppnådda fenylalaninnivåer.

#### Helhetsupplevelse av behandlingen från studie 301 och studie 302

Vid data cut-off hade 188 av 261 patienter fått behandling i minst 1 år, 4 patienter slutfört behandlingen och 69 slutat med behandlingen under det första året. Av dessa 188 patienter fick 164 patienter behandling i minst 2 år, 2 patienter fortsatte behandlingen men hade ännu inte fått behandling i 2 år och 22 patienter slutade med behandlingen under det andra året; 9 patienter slutade med behandlingen efter 2 års behandling. Av de 100 patienter som slutade med behandlingen slutade 40 patienter på grund av en biverkning, 29 patienter på grund av patientens beslut, 10 patienter på grund av läkarens beslut och 21 patienter av andra orsaker (t.ex. ingen uppföljning, graviditet eller avvikelse från protokollet).

Effektivitetsresultat över tid presenteras i Tabell 4 och Figur 1.



### Fenylalaninnivåer över tid

Medelvärdet för fenylalaninnivåer i blodet minskade från 1 233 mikromol/l vid baslinjen till 565 mikromol/l vid månad 12 (n = 164) och 345 mikromol/l vid månad 24 (n = 90) och dessa minskningar av medelvärdet för fenylalaninnivåer i blodet upprätthölls till månad 36 (341 mikromol/l, n = 48) (se Tabell 4 och Figur 1). Medianförändringen från baslinjen var -634 mikromol/l vid månad 12, -965 mikromol/l vid månad 24 och -913 mikromol/l vid månad 36.

### ADHD-relaterad ouppmärksamhet och förvirring enligt PKU-POMS över tid

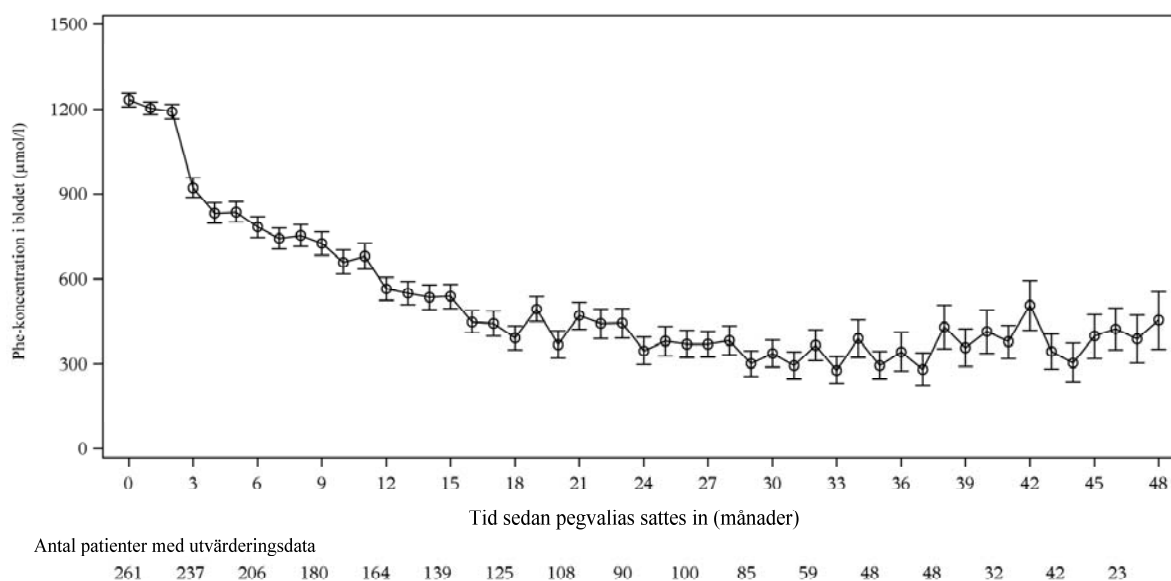
Symtom på ouppmärksamhet bedömdes med ouppmärksamhetsdelskalan i den prövarskattade skalan ADHD-RS IV (skattningsskala för ADHD). Ouppmärksamhetsdelskalan i ADHD-RS IV spänner från 0 till 27. Högre poäng anger en högre grad av funktionsnedsättning och en poäng under 9 anger att patienten är asymtomatisk (dvs. har en poäng i normalintervallet). Resultat för ADHD-ouppmärksamhetsdelskalan över tid visas i Tabell 4. Genomsnittsminskningen (vilket tyder på förbättringar) från baslinjevärdet för ADHD-RS-ouppmärksamhet var över den minsta kliniskt viktiga skillnaden (MCID) för vuxna med ADHD (definierat som en minskning på minst 5,2) vid månad 18 (n = 168, en minskning på 5,3), månad 24 (n = 160, en minskning på 5,9) och månad 36 (n = 92, en minskning på 6,7). Hos patienter med baslinjevärden för ADHD-ouppmärksamhetsskattning >9 (vilket tyder på symptom på ouppmärksamhet vid baslinjen) var genomsnittsminskningen av ADHD-ouppmärksamhetsskattningen jämfört med baslinjen (vilket tyder på förbättringar) över uppskattad MCID för vuxna med ADHD vid månad 12 (n = 80, en minskning på 7,8), månad 18 (n = 78, en minskning på 8,9), månad 24 (n = 76, en minskning på 9,6) och månad 36 (n = 45, en minskning på 10,6).

Humörsymtom (förvirring, trötthet, depression, anspänning/ångest, vigör och ilska) utvärderades med hjälp av verktyget POMS (profil på sinnestillstånd) som har modifierats så att det är specifikt för PKU (PKU-POMS). PKU-POMS-delskalan för förvirring (från 0 till 12 poäng, där högre poäng anger högre grad av funktionsnedsättning) ansågs vara mest känslig för förändringar av fenylalaninnivån i blodet. Resultat för PKU-POMS-delskalan för förvirring över tid visas i Tabell 4. Genomsnittsförändringen från baslinjevärdet för PKU-POMS-delskalan för förvirring (vilket tyder på förbättring) var över MCID (definierat som en minskning på minst 1) vid månad 12 (n = 130, en minskning på 1,6), månad 18 (n = 123, en minskning på 2), månad 24 (n = 117, en minskning på 2,2) och månad 36 (n = 51, en minskning på 2,2).

### Förändringar i proteinintag från vanlig mat över tid

Medianproteinintaget från vanlig mat ökade vid månad 12 (4 g ökning från baslinjen) och månad 24 (14 g ökning från baslinjen) samt månad 36 (25 g ökning från baslinjen).

**Figur 1: Medelvärde (SE) för fenylalaninnivåer över tid**



**Tabell 4: Effektivitetsresultat vid månad 12, månad 18, månad 24 och månad 36 hos patienter som behandlas med Palynziq**

	Baslinje	Månad 12	Månad 18	Månad 24	Månad 36
<b>Fenylalanin i blodet<sup>1</sup></b>					
N	261	164 <sup>2</sup>	125 <sup>2</sup>	90 <sup>2</sup>	48 <sup>2</sup>
Medelvärde (SD) för fenylalanin i blodet (mikromol/l)	1233 (386)	565 (531)	390 (469)	345 (453)	341 (465)
Ändring från baslinjen (mikromol/l)	-				
Medelvärde (SD)		-662 (588)	-883 (565)	-873 (566)	-956 (536)
Median		-634	-920	-965	-913
<b>ADHD-ouppmärksamhet<sup>3</sup>, delskala (prövarskattad)</b>					
N	253	178	175	167	97
Genomsnittlig (SD) ouppmärksamhetsskattning	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,2 (4,6)	3,7 (5)
Förändring från ouppmärksamhetsskattning vid baslinjen (n) <sup>4</sup>	-	n = 172	n = 168	n = 160	n = 92
Medelvärde (SD)		-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,7 (6,4)
Median		-4	-5	-5	-5,5
<b>ADHD-ouppmärksamhet<sup>3</sup>, delskala (prövarskattad) med baslinjepoäng &gt; 9</b>					
N	116	80	78	76	45
Genomsnittlig (SD) ouppmärksamhetsskattning	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	5,1 (5,6)
Förändring från ouppmärksamhetsskattning vid baslinjen (n) <sup>4</sup>	-	n = 80	n = 78	n = 76	n = 45
Medelvärde (SD)		-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,6 (6,4)
Median		-7	-9	-10	-12
<b>PKU-POMS-delskala för förvirring (självskattning)</b>					
N	170	181	178	169	100
Genomsnittlig (SD) skattning av förvirring	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,8 (2,1)
Förändring från skattning av förvirring vid baslinjen (n) <sup>4</sup>	-	n = 130	n = 123	n = 117	n = 51
Medelvärde (SD)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,1)
Median		-1	-2	-2	-2
<b>Proteinintag från vanlig mat (g)</b>					
N	250	160	111	84	46
Medelvärde (SD)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	54 (27)	72 (27)
Förändring från proteinintag vid baslinjen (n) <sup>4</sup>	-	n = 154	n = 106	n = 81	n = 44
Medelvärde (SD)		9 (25)	12 (25)	16 (28)	27 (34)
Median		4	9	14	25

<sup>1</sup> Fenylalaninvärden efter baslinjen kartlades baserat på närmaste månadsbesök (dvs. inom en period på 1 månad).

<sup>2</sup> Avspeglar antalet patienter som nådde tidpunkten (månad 12/månad 18/månad 24/månad 36) för behandlingen vid data cut-off och hade en schemalagd fenylalaninkontroll för den tidpunkten.

<sup>3</sup> Värderna för ADHD-ouppmärksamhet/förvirring enligt PKU-POMS kartlades baserat på det närmaste tremånadersbesöket (dvs. inom en period på 3 månader).

<sup>4</sup> Förändringen från baslinjen baserades på patienter med tillgängliga mätningar vid båda tidpunkterna. Alla patienter hade inte baslinjevärden för ADHD-ouppmärksamhetsskattning och skattning av förvirring enligt POMS från studiens start.

Av 253 patienter som hade inadekvat kontroll av fenylalaninnivån i blodet (fenylalaninnivå i blodet över 600 mikromol/l) vid baslinjen i studie 301:

- 54 % av patienterna, 69 % av patienterna och 72 % av patienterna uppnådde fenylalaninnivå i blodet  $\leq$  600 mikromol/l efter 12 månader, 24 månader respektive 36 månader.
- 44 % av patienterna, 62 % av patienterna och 66 % av patienterna uppnådde fenylalaninnivå i blodet  $\leq$  360 mikromol/l efter 12 månader, 24 månader respektive 36 månader.

#### *Påverkan av minskning av fenylalaninnivån i blodet på ADHD-uppmärksamhet och förvirring enligt PKU-POMS*

En analys av delskalorna för ADHD-uppmärksamhet och förvirring enligt PKU-POMS genom förändring av fenylalaninnivån i blodet från baslinjekvartilen visade att patienterna med störst minskning av fenylalanin upplevde de största förbättringarna i delskalorna för ADHD-uppmärksamhet och förvirring enligt PKU-POMS.

#### Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga för pediatrika patienter under 16 år.

Av de 261 patienterna i studie 301 var 11 patienter mellan 16 och 18 år gamla vid registreringen. Alla 11 patienter hade inadekvat kontroll av fenylalaninnivån i blodet (fenylalaninnivå i blodet över 600 mikromol/l) vid baslinjen. Dessa patienter fick samma induktions-/titrerings-/underhållsregim som patienter i åldern 18 år och äldre i denna studie. Den genomsnittliga (SD) förändringen från baslinjen var 20 (323) mikromol/l vid månad 12 (n = 9), -460 (685) mikromol/l vid månad 24 (n = 5) och -783 (406) mikromol/l vid månad 36 (n = 5). Av de 11 patienterna som ursprungligen registrerades i studie 301 uppnådde 3 patienter fenylalaninnivåer i blodet  $\leq$  600 mikromol/l efter 12 månader, 7 patienter uppnådde denna gräns efter 24 månader och 8 patienter uppnådde denna gräns efter 36 månader.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Palynziq för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hyperfenylalaninemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Pegvalias är pegylerat rekombinant fenylalanin-ammoniaklyas (rAvPAL) som derivaterats från cyanobakterien *Anabaena variabilis* uttryckt i *Escherichia coli*. Syftet med pegyleringen av rAvPAL är att minska immunförsvarets igenkänning av rAvPAL-bakterieproteinet och öka halveringstiden.

Farmakokinetiken för pegvalias uppvisar hög interindividuell och intraindividuell variabilitet på grund av heterogeniteten i immunsvaret hos vuxna patienter med PKU. Immunsvaret påverkar clearance och tiden till steady state. Immunsvaret stabiliseras över totalt 6 till 9 månaders behandling.

#### Absorption

Efter en subkutan dos (0,01, 0,03 eller 0,1 mg/kg) absorberas pegvalias långsamt med ett medianvärde för  $t_{max}$  på 3,5 till 4 dagar (individuell variation mellan 2,5 och 7 dagar). Biotillgängligheten påverkas inte av att använda olika injektionsställen på kroppen (se avsnitt 4.2). Den absoluta biotillgängligheten för människor är inte känd.

#### Distribution

Genomsnittlig (SD) uppenbar distributionsvolym ( $V_z/F$ ) vid steady state efter doser på 20 mg och 40 mg var 26,4 l (64,8 l) respektive 22,2 l (19,7 l).

## Metabolism

Efter cellulärt upptag förväntas metabolismen av fenylalanin-ammoniaklyas (PAL) ske via katabol process och degraderas till små peptider och aminosyror. PEG-molekylen är metaboliskt stabil och förväntas separeras från PAL-protein och primärt utsöndras genom filtrering i njurarna.

## Eliminering

Clearance av pegvalias sker främst genom immunmedierade mekanismer efter upprepade doser. I kliniska studier har antikroppar mot PAL, antikroppar mot PEG och antikroppar mot pegvalias främst identifierats som IgG och IgM. Relativt låga IgE-titrar har också observerats. I behandlingens underhållsfas förväntas steady state nås 4 till 24 veckor efter att underhållsdosen har satts in. Genomsnittlig (SD) halveringstid för 20 mg och 40 mg var 47,3 timmar (41,6 timmar) respektive 60,2 timmar (44,6 timmar). Halveringstiden varierade individuellt från 14 till 132 timmar. PEG-molekylen väntas utsöndras främst genom filtrering i njurarna.

## Linjäritet/icke-linjäritet

Vid dosökning från 20 mg/dag till 40 mg/dag och 40 mg/dag till 60 mg/dag observerades en mer än proportionell ökning av exponeringen.

## Särskilda populationer

Analys av koncentrationsdata för pegvalias från kliniska prövningar visade att kroppsvikt, kön och ålder inte hade någon betydande effekt på farmakokinetiken för pegvalias. Inga kliniska studier har utförts för att utvärdera effekten av nedsatt njur- eller leverfunktion på farmakokinetiken för pegvalias.

## Effekt av exponering

En farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) analys som använde fas III-data visade ett omvänt förhållande mellan pegvaliasexponering och fenylalanin svar, vilket kan vara påverkat av fenylalaninintag via kosten. Vid lägre C<sub>trough</sub>-koncentration av pegvalias i plasma < 10 000 ng/ml tenderar patienter med högre fenylalaninintag via kosten att ha högre fenylalaninnivå i blodet jämfört med patienter med samma C<sub>trough</sub>-koncentration och lägre fenylalaninintag via kosten, vilket tyder på saturation av enzymet (dvs. rAvPAL). Vid hög C<sub>trough</sub>-koncentration av pegvalias  $\geq 10\,000$  ng/ml är en majoritet av fenylalaninnivåerna i blodet (97 %)  $\leq 30$  mikromol/l, även när fenylalaninintaget via kosten är högt. Därför ska en minskning av pegvaliasdosen övervägas hos patienter som drabbas av hypofenylalaninemi trots ett lämpligt proteinintag (se avsnitt 4.2).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Dosberoende minskningar i kroppsviktsökning som tillskrevs minskade fenylalaninnivåer i plasma till under normalnivå hos normala djur (apor, råttor och kaniner) observerades i toxikologiska endos- och flerdosstudier, samt studier på utvecklings- och reproduktiv toxicitet med pegvalias. Minskad fenylalanin i plasma och minskad kroppsviktsökning var reversibla när behandlingen hade upphört.

Hos krabmakaker var förekomsten och svårighetsgraden för artärinflammation dosberoende och observerades i många olika organ och vävnader vid kliniskt relevanta exponeringar i 4- och 39-veckors toxikologiska flerdosstudier. Artärinflammationen som observerades i dessa studier inbegrep små artärer och arterioler i många olika organ och vävnader samt på subkutana injektionsställen. Artärinflammation tillskrevs det immunmedierade svaret som associeras med kronisk administrering av främmande protein till djuren. Kärinflammationen som observerades i dessa studier var reversibel när behandlingen hade upphört.

Hos råttor observerades dosberoende vakuolisering som tillskrevs behandling med pegvalias vid kliniskt relevanta exponeringar i 4- och 26-veckors toxikologiska flerdosstudier i multipla organ och vävnader, dock ej hos krabmakaker. Ingen vakuolisering observerades i hjärnan. Vakuolisering i alla

vänvader, med undantag för njure, gick tillbaka eller minskade i slutet av återhämningsperioden, vilket tyder på partiell reversibilitet. Vakuoliseringen som observerades i dessa studier var inte associerade med några organrelaterade toxiciteter vilket fastställdes genom klinisk kemi/urinanalys och histopatologisk analys. Den kliniska signifikansen för dessa fynd och de funktionella konsekvenserna är inte kända.

Reproduktiva och utvecklingsrelaterade biverkningar för pegvalias hos råttor och kaniner var dosberoende och inbegrep minskad implantationsfrekvens, mindre kullstorlek, lägre fostervikt och ökade fosterförändringar. Ytterligare fynd hos kaniner innefattade ökning av antalet avbrutna dräktigheter, medfödda missbildningar och dödlighet för embryo/foster. Dessa fynd inträffade vid förekomst av maternell toxicitet (minskad kroppsvikt, minskad ovarievikt och minskat födointag) och associerades med markant minskad maternell fenylalaninnivå i blodet under normala nivåer hos djur utan PKU. Hur maternell fenylalaninbrist bidrog till förekomsten av embryofetala utvecklingseffekter utvärderades inte.

I den peri-/postnatala studien minskade pegvalias avkommans vikt, kullstorleken och avkommans överlevnad under laktation samt försenade sexuell mognad hos avkomman vid daglig administrering av 20 mg/kg subkutant hos råttor. Effekterna hos avkomman var associerad med maternell toxicitet.

Långsiktiga studier på djur för utvärdering av karcinogen potential eller studier för utvärdering av mutagen potential har inte utförts med pegvalias. Baserat på verkningsmekanismen förväntas pegvalias inte vara tumörframkallande.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Trometamol  
Trometamolhydroklorid  
Natriumklorid  
*trans*-kanelnsyra  
Vatten för injektionsvätska

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

Palynziq får förvaras i sin förseglade bricka utanför kylskåp (under 25 °C) vid ett tillfälle i upp till 30 dagar, skyddat mot värmekällor. När produkten har tagits ut ur kylskåp får den inte åter placeras i kylskåp.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet utanför kylskåp (under 25 °C) finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

1 ml förfylld spruta av borosilikatglas typ I, utrustad med en 26G spruta i rostfritt stål, nålskyddsenshet, kolv av polypropylen och sprutpropp av klorbutylgummi med fluorpolymerbeläggning. Det

automatiska nålskyddet består av ett nålskydd i transparent polykarbonat och en fjäder i rostfritt stål inuti nålskyddet. Efter injektionen expanderar fjädern så att nålen täcks av nålskyddet.

Förfylld spruta 2,5 mg (vit kolv):

Varje kartong innehåller 1 förfylld spruta.

Förfylld spruta 10 mg (grön kolv):

Varje kartong innehåller 1 förfylld spruta.

Förfylld spruta 20 mg (blå kolv):

Varje kartong innehåller 1 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Efter injektionen dras nålen automatiskt in i nålskyddet som täcker nålen på ett säkert sätt.

Anvisningar om förberedelse och administrering av Palynziq finns i bipacksedeln.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irland  
P43 R298

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1362/001 1 x 2,5 mg förfylld spruta  
EU/1/19/1362/002 1 x 10 mg förfylld spruta  
EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg förfylld spruta  
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg förfyllda sprutor

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN  
(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE  
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE  
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR  
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH  
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

BioMarin Pharmaceutical Inc.  
Galli Drive Facility  
46 Galli Drive  
Novato  
CA 94949  
Förenta staterna

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.



- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen av Palynziq i varje medlemsstat måste Innehavaren av godkännande för försäljning komma överens med den tillämpliga nationella tillsynsmyndigheten om utbildningsprogrammets innehåll och format, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmetoder och eventuella andra aspekter av programmet.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska, i varje medlemsstat där Palynziq marknadsförs, säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal, alla patienter och alla vårdgivare som förväntas förskriva, använda eller övervaka administreringen av Palynziq har tillgång till/tillhandahålls följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Informationspaket för patient
- **Utbildningsmaterialet för läkare ska innehålla:**
  - Produktresumén
  - Handledning för hälso- och sjukvårdspersonal
- **Handledning för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande nyckelkomponenter:**
  - Information om risken för akuta systemiska överkänslighetsreaktioner och ingående information om riskminimeringsåtgärder som krävs för att minimera denna risk (dvs. premedicinering, utbildad observatör, förskrivning av utrustning för injektion av adrenalin).
  - Hantering av akuta systemiska överkänslighetsreaktioner och information om ny behandling
  - Viktig information som måste förmedlas och punkter som måste beaktas och åtgärdas innan patienter utför självinjicering, i synnerhet:
    - utbildning av patienter i hur man känner igen tecknen och symtomen på akuta systemiska överkänslighetsreaktioner och de åtgärder som ska vidtas om en sådan reaktion uppstår
    - förskrivning av utrustning för injektion av adrenalin och utbildning om dess användning
    - krav avseende premedicinering
    - tillhandahållande av lämpliga instruktioner om självadministrering av pegyalias
    - bedömning av patients kompetens avseende självinjicering
    - krav på en utbildad observatör under åtminstone de första 6 månaderna av behandling
    - utbildning av observatör i hur man känner igen tecknen och symtomen på akuta systemiska överkänslighetsreaktioner, att omedelbart uppsöka läkarvård om en reaktion uppstår, och i hur man använder utrustningen för injektion av adrenalin på rätt sätt
    - tillhandahållande av handledningen för patienter och utbildade observatörer och patientkortet
  - Information om observationsstudien för att utvärdera långsiktig säkerhet och vikten av att bidra till en sådan studie i tillämpliga fall
- **Patientinformationspaketet ska innehålla:**
  - Patientinformationsbroschyren
  - Handledningen för patienter och utbildade observatörer
  - Patientkortet
- **Handledningen för patienter och utbildade observatörer ska innehålla följande viktig information:**
  - Beskrivning av tecknen och symtomen på allvarliga allergiska reaktioner

- Information om de åtgärder som patienten och/eller den utbildade observatören ska vidta i den händelse att en allvarlig allergisk reaktion uppstår
  - Beskrivning av de riskminimeringsåtgärder som krävs för att minimera risken för allvarliga allergiska reaktioner, i synnerhet:
    - Krav avseende premedicinering
    - Krav på att alltid bära med sig utrustningen för injektion av adrenalin
    - Krav på en utbildad observatör under åtminstone de första 6 månaderna av behandling
  - Nödvändigheten av att kontakta förskrivaren i händelse av en allvarlig allergisk reaktion innan man fortsätter med behandling
  - Vikten av att alltid bära med sig patientkortet
- **Patientkortet ska innehålla följande viktiga information:**
    - Ett varningsmeddelande till hälso- och sjukvårdsleverantörer som behandlar patienten att patienten använder Palynziq och att allvarliga allergiska reaktioner har förknippats med denna produkt
    - Tecken eller symtom på allvarliga allergiska reaktioner och åtgärder som ska vidtas i händelse av en sådan reaktion
    - Vikten av att alltid bära med sig utrustningen för injektion av adrenalin och patientkortet
    - Kontaktinformation vid nödfall för patienten och förskrivarens kontaktinformation

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****2,5 MG KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Palynziq 2,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
pegvalias

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld spruta innehåller 2,5 mg pegvalias i 0,5 ml lösning.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: trometamol, trometamolhydroklorid, natriumklorid, *trans*-kanelsyra, vatten för injektionsvätska. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Kan förvaras utanför kylskåp (under 25 °C) vid ett tillfälle i upp till 30 dagar, skyddat mot värmekällor.

Datum då produkten togs ur kylskåp: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irland  
P43 R298

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1362/001 2,5 mg förfylld spruta

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Palynziq 2,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**10 MG KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Palynziq 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
pegvalias

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld spruta innehåller 10 mg pegvalias i 0,5 ml lösning.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: trometamol, trometamolhydroklorid, natriumklorid, *trans*-kanelnsyra, vatten för injektionsvätska. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Kan förvaras utanför kylskåp (under 25 °C) vid ett tillfälle i upp till 30 dagar, skyddat mot värmekällor.

Datum då produkten togs ur kylskåp: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irland  
P43 R298

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1362/002 10 mg förfylld spruta

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Palynziq 10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBECKNINGEN.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:



## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**20 MG KARTONG**

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Palynziq 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
pegvalias

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 20 mg pegvalias i 1 ml lösning.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: trometamol, trometamolhydroklorid, natriumklorid, *trans*-kanelsyra, vatten för injektionsvätska. Se bipacksedeln för mer information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

10 förfyllda sprutor

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Subkutan användning

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Kan förvaras utanför kylskåp (under 25 °C) vid ett tillfälle i upp till 30 dagar, skyddat mot värmekällor.

Datum då produkten togs ur kylskåp: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irland  
P43 R298

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg förfylld spruta  
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg förfyllda sprutor

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Palynziq 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**2,5 MG BRICKOMSLAG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Palynziq 2,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
pegvalias

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BioMarin International Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Subkutan användning

Datum då produkten togs ur kylskåp: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Dra här

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**10 MG BRICKOMSLAG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Palynziq 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
pegvalias

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BioMarin International Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Subkutan användning

Datum då produkten togs ur kylskåp: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Dra här

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**20 MG BRICKOMSLAG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Palynziq 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
pegvalias

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

BioMarin International Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Subkutan användning

Datum då produkten togs ur kylskåp: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Dra här

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**2,5 MG FÖRFYLLED SPRUTA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Palynziq 2,5 mg injektionsvätska  
pegvalias  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

0,5 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**10 MG FÖRFYLLD SPRUTA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Palynziq 10 mg injektionsvätska  
pegvalias  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

0,5 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**20 MG FÖRFYLLD SPRUTA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Palynziq 20 mg injektionsvätska  
pegvalias  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 ml

**6. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

**Palynziq 2,5 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta**

**Palynziq 10 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta**

**Palynziq 20 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta**

pegvalias  
(pegvaliasum)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Palynziq är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Palynziq
3. Hur du använder Palynziq
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Palynziq ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Palynziq är och vad det används för**

Palynziq innehåller den aktiva substansen pegvalias, ett enzym som kan bryta ned ett ämne som kallas fenylalanin i kroppen. Palynziq är en behandling för patienter i åldern 16 år och äldre med fenylketonuri (PKU), en sällsynt ärftlig sjukdom som gör att fenylalanin från proteiner i kosten ansamlas i kroppen. Personer med PKU har höga nivåer av fenylalanin, vilket kan leda till allvarliga hälsoproblem. Palynziq sänker nivåerna av fenylalanin i blodet hos patienter med PKU vars fenylalaninnivå i blodet inte kan hållas under 600 mikromol/l med andra metoder, till exempel genom diet.

### **2. Vad du behöver veta innan du använder Palynziq**

**Använd inte Palynziq:**

- om du har en svår allergi mot pegvalias eller något annat innehållsämne i detta läkemedel, eller något annat läkemedel som innehåller polyetylenglykol (PEG) (anges i avsnitt 6).

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Palynziq.

### Allergiska reaktioner

Du kan få allergiska reaktioner när du behandlas med Palynziq. Din läkare kan tala om hur du behandlar allergiska reaktioner beroende på reaktionens svårighetsgrad, och skriver ut ytterligare läkemedel för att motverka reaktionen.

Innan du använder Palynziq ska du tala om för läkaren om du inte kan eller inte vill använda injektionsutrustning för adrenalin för att behandla en svår allergisk reaktion mot Palynziq.

***Palynziq kan orsaka svåra allergiska reaktioner som kan vara livshotande*** och dessa kan uppstå när som helst efter en injektion med Palynziq.

- ***Sluta injicera Palynziq om du får något av följande symtom:***
  - svullnad i ansikte, ögon, läppar, mun, hals, tunga, händer och/eller fötter
  - svårigheter att andas eller pipande andning
  - sammansnörning i halsen eller kvävningsskänsla
  - svårigheter att svälja eller tala
  - yrsel eller svimning
  - urin- eller avföringsinkontinens
  - snabba hjärtslag
  - näselfeber (kliande upphöjt utslag på huden) som sprider sig snabbt
  - rodnad
  - svår magsmärta eller magkramp, kräkning eller diarré.
- ***Använd injektionsutrustningen för adrenalin enligt läkarens anvisningar och uppsök akutvård.***

Din läkare förskriver injektionsutrustning för adrenalin som du ska använda om du får en svår allergisk reaktion. Läkaren utbildar dig och någon som hjälper dig i när och hur adrenalin ska användas. Ha alltid med dig injektionsutrustningen för adrenalin.

***Under de första 6 månadernas behandling måste någon vara med dig*** när du injicerar Palynziq själv. Personen måste vara med dig i minst 1 timme efter injektionen och observera om du får tecken och symtom på en svår allergisk reaktion och, vid behov, ge dig en adrenalininjektion samt kontakta akutvård.

***Om du får en svår allergisk reaktion ska du inte fortsätta använda Palynziq*** förrän du har talat med läkaren som har förskrivit Palynziq till dig. Berätta för läkaren att du har fått en svår allergisk reaktion. Läkaren meddelar om du kan fortsätta använda Palynziq.

### Tid innan fenylalaninnivån i blodet sänks

Din läkare börjar med att ge dig en låg dos Palynziq och ökar dosen långsamt. Det tar tid att hitta den dos som fungerar bäst för att sänka din fenylalaninnivå i blodet. De flesta svarar på läkemedlet inom 18 månader men det kan ibland ta 30 månader.

### Injektion av andra läkemedel som innehåller PEG när du använder Palynziq

Palynziq innehåller ingrediensen polyetylenglykol (PEG). Om du injicerar Palynziq samtidigt som du tar ett annat injicerbart läkemedel som innehåller PEG, till exempel pegylerat medroxiprogesteronacetat, kan du få en allergisk reaktion. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du injicerar, nyligen har injicerat eller kan tänkas injicera andra läkemedel.

### För låg fenylalaninnivå i blodet

När du använder Palynziq kan din fenylalaninnivå i blodet vara för låg. Din läkare kontrollerar fenylalaninnivån i ditt blod varje månad. Om du har för låg fenylalaninnivå i blodet kan läkaren be dig ändra din diet och/eller sänka dosen av Palynziq som du får. Läkaren kontrollerar fenylalaninnivån i ditt blod varannan vecka tills fenylalaninnivån i blodet har återgått till en normal nivå.

### **Barn och ungdomar**

Det är inte känt om Palynziq är säkert och effektivt för barn och ungdomar under 16 år som har PKU, och därför ska det inte ges till personer under 16 år.

### **Andra läkemedel och Palynziq**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Palynziq rekommenderas inte under graviditeten, såvida inte ditt tillstånd innebär att behandling med Palynziq är nödvändigt och andra sätt att kontrollera fenylalaninnivån inte fungerar. Om din fenylalaninnivå är för hög eller för låg under graviditeten kan det skada dig eller ditt barn. Du och din läkare avgör det bästa sättet att hantera din fenylalaninnivå i blodet. Det är mycket viktigt att hålla fenylalaninnivån i blodet under kontroll före och under graviditeten.

Det är inte känt om Palynziq utsöndras i bröstmjolk eller om det påverkar ditt barn. Tala med vårdgivare om det bästa sättet att ge ditt barn mat om du använder Palynziq.

Det är inte känt om Palynziq påverkar fertiliteten. Djurstudier tyder på att kvinnor kan ha svårt att bli gravida om de har onormalt låga fenylalaninnivåer.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Palynziq kan påverka din körförmåga och förmåga att använda maskiner om du får en svår allergisk reaktion.

### **Palynziq innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du använder Palynziq**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

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

### **Dos**

- Du börjar ta den lägsta dosen av Palynziq. Du använder sprutan med 2,5 mg en gång i veckan under åtminstone de första 4 veckorna. Sprutan med 2,5 mg har en vit kolv.
- Läkaren ökar därefter dosen och/eller hur ofta du injicerar Palynziq långsamt. Läkaren talar om hur länge du ska ta varje dos. Genom att långsamt öka din dos över tid kan din kropp vänja sig vid läkemedlet.
- Målet är att nå en daglig dos som sänker din fenylalaninnivå i blodet till inom målintervallet mellan 120 och 600 mikromol/l och inte orsakar för många biverkningar. Patienter behöver oftast en daglig dos på 20 mg, 40 mg eller 60 mg för att nå sin målnivå av fenylalanin i blodet.

## Exempel på steg för att nå ditt mål för fenylalaninnivå i blodet

Palynziq-dos och hur ofta den ska tas	Sprutfärg
2,5 mg en gång i veckan	Vit kolv
2,5 mg två gånger i veckan	
10 mg en gång i veckan	Grön kolv
10 mg två gånger i veckan	
10 mg fyra gånger i veckan	
10 mg dagligen	
20 mg dagligen	Blå kolv
40 mg dagligen (2 injektioner med 20 mg förfylld spruta) <sup>1</sup>	
60 mg dagligen (3 injektioner med 20 mg förfylld spruta) <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Om du behöver ta mer än en injektion för att få din dagliga dos ska alla injektioner tas vid samma tidpunkt och injektionsställena ska vara minst 5 centimeter från varandra. Dela inte upp din dagliga dos under dagen.

- Din läkare fortsätter kontrollera din fenylalaninnivå i blodet under behandlingen och kan justera din dos av Palynziq eller be dig ändra din diet.
- Din läkare behöver kontrollera din fenylalaninnivå i blodet varje månad för att se om läkemedlet fungerar för dig.

### Börja ta Palynziq

- Din vårdgivare injicerar Palynziq åt dig tills du (eller en vårdare) kan göra det själv.
- Din läkare skriver ut läkemedel som du ska ta före injektionen med Palynziq, till exempel paracetamol, fexofenadin och/eller ranitidin. Dessa läkemedel bidrar till att minska symtomen på en allergisk reaktion.
- En vårdgivare övervakar dig i minst 1 timme efter att du har fått Palynziq för att se om du får tecken eller symtom på en allergisk reaktion.
- Din läkare förskriver även injektionsutrustning för adrenalin som du ska använda om du får någon svår allergisk reaktion. Din vårdgivare berättar också vilka tecken och symtom du ska vara uppmärksam på och vad du ska göra om du får en svår allergisk reaktion.
- Läkaren visar hur och när du ska använda injektionsutrustningen för adrenalin. Ha den alltid med dig.

### Fortsätta ta Palynziq

- Detta läkemedel levereras i förfyllda sprutor med 3 olika styrkor (2,5 mg med vit kolv, 10 mg med grön kolv eller 20 mg med blå kolv). Du kan behöva använda mer än en förfylld spruta för att få din förskrivna dos. Vårdgivaren berättar vilken spruta eller kombination av sprutor du ska använda och visar dig (eller en vårdare) hur Palynziq ska injiceras.
- I bruksanvisningen (avsnitt 7 i denna bipacksedel) ser du:
  - hur du förbereder och injicerar Palynziq
  - hur du kasserar Palynziq-sprutor på rätt sätt efter användning.
- Din läkare talar om hur länge du ska fortsätta ta läkemedel som paracetamol, fexofenadin och/eller ranitidin innan du tar Palynziq.
- Under åtminstone de första 6 månaderna som du behandlas med Palynziq måste någon vara med dig när du själv injicerar Palynziq och i minst 1 timme efter injektionen, och observera om du får tecken eller symtom på en svår allergisk reaktion samt, vid behov, ge dig en injektion med adrenalin och kontakta akutvård.
  - Din läkare utbildar personen i fråga angående tecken och symtom på en svår allergisk reaktion samt hur denne ska ge en injektion med adrenalin.

- Läkaren meddelar om du behöver någon som observerar dig under en längre period än 6 månader.
- Ändra inte ditt proteinintag om inte läkaren säger att du ska göra det.

#### **Om du har använt för stor mängd av Palynziq**

Om du har använt för stor mängd av Palynziq ska du kontakta läkare. Mer information om vad du ska göra utifrån dina symtom finns i avsnitt 4.

#### **Om du har glömt att använda Palynziq**

Om du glömmet ta en dos ska du ta nästa dos enligt schemat. Ta inte dubbel dos Palynziq för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att använda Palynziq**

Om du avslutar behandlingen med Palynziq ökar sannolikt fenylalaninhalten i ditt blod. Tala med läkare innan du avslutar behandlingen med Palynziq.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner är mycket vanliga (*kan påverka fler än 1 av 10 personer*) och svårighetsgraden varierar. Symtom på allergisk reaktion kan innefatta hudutslag, klåda, svullnad i huvud och ansikte, kliande eller rinnande ögon, hosta och pipande andning. Din läkare kan tala om hur du behandlar allergiska reaktioner beroende på deras svårighetsgrad, och skriver ut ytterligare läkemedel för att motverka reaktionen. Vissa av dessa allergiska reaktioner är allvarligare, vilket beskrivs nedan, och kan kräva omedelbar vård.

#### Allvarliga biverkningar innefattar:

- Plötsliga svåra allergiska reaktioner: (*Vanliga – kan påverka upp till 1 av 10 personer.*) Sluta injicera Palynziq om du upptäcker några allvarliga plötsliga tecken på allergi eller kombination av tecknen nedan:
  - svullnad i ansikte, ögon, läppar, mun, hals, tunga, händer och/eller fötter
  - svårigheter att andas eller pipande andning
  - sammansnörning i halsen eller kvävningsskänsla
  - svårigheter att svälja eller tala
  - yrsel eller svimning
  - urin- eller avföringsinkontinens
  - snabba hjärtslag
  - nässelfeber (kliande upphöjt utslag på huden) som sprider sig snabbt
  - rodnad
  - svår magsmärta eller magkramp, kräkning eller diarré.

**Använd injektionsutrustningen för adrenalin enligt läkarens anvisningar och uppsök akutvård.** Din läkare förskriver injektionsutrustning för adrenalin som du ska använda om du får en svår allergisk reaktion. Läkaren utbildar och instruerar dig och någon som hjälper dig i när och hur adrenalin ska användas. Ha alltid med dig injektionsutrustningen för adrenalin.

Kontakta din läkare **omedelbart** om du får något av följande:

- En typ av allergisk reaktion som kallas serumsjuka, vilket innebär en kombination av feber (hög kroppstemperatur), utslag, muskel- och ledvärk. (*Vanliga – kan påverka upp till 1 av 10 personer.*)

## Andra biverkningar

*Mycket vanliga: kan påverka fler än 1 av 10 personer*

- hudrodnad, svullnad, blåmärken, ömhet eller smärta där du har injicerat Palynziq
- ledsmärta
- minskning av komplementfaktor C3- och C4-protein (som ingår i ditt immunförsvar) i blodprov
- allergisk reaktion
- för låg fenylalaninnivå i blodprov
- huvudvärk
- hudutslag
- magsmärta
- illamående
- kräkning
- nässelfeber (upphöjda kliande utslag på huden)
- klåda
- tunnare hår eller håravfall
- hosta
- ökning av c-reaktivt protein (CRP) i blodprov (CRP är ett protein som visar att du har en inflammation)
- svullna körtlar i hals, armhåla eller ljumskar
- hudrodnad
- muskelsmärta.

*Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 personer*

- ledstelhet
- ledsvullnad
- muskelstelhet
- hudutslag med små knottor
- blåsor eller flagor på yttre hudskikt.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Palynziq ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på sprutans etikett, brickomslaget och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Vid behov kan du förvara Palynziq i dess förseglade bricka utanför kylskåp (under 25 °C) vid ett tillfälle i upp till 30 dagar, skyddat mot värmekällor. Anteckna datumet då produkten togs ut ur kylskåp på den öppnade brickan. När produkten har tagits ut ur kylskåp får den inte åter placeras i kylskåp.

Använd inte detta läkemedel om den förfyllda sprutan är skadad eller om du märker att lösningen är missfärgad, grumlig eller om partiklar syns.

Använd säkra kasseringsförfaranden för sprutor. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är pegvalias.  
Varje 2,5 mg förfylld spruta innehåller 2,5 mg pegvalias i 0,5 ml lösning.  
Varje 10 mg förfylld spruta innehåller 10 mg pegvalias i 0,5 ml lösning.  
Varje 20 mg förfylld spruta innehåller 20 mg pegvalias i 1 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är trometamol, trometamolhydroklorid, natriumklorid (se avsnitt 2 för mer information), *trans*-kanelnsyra, vatten för injektionsvätska.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Palynziq injektionsvätska, lösning (injektion) är en klar till lätt opaliserande, färglös till svagt gul lösning. Den förfyllda sprutan innehåller ett automatiskt nålskydd.

#### Förfylld spruta 2,5 mg (vit kolv):

Varje 2,5 mg-kartong innehåller 1 förfylld spruta.

#### Förfylld spruta 10 mg (grön kolv):

Varje 10 mg-kartong innehåller 1 förfylld spruta.

#### Förfylld spruta 20 mg (blå kolv):

Varje 20 mg-kartong innehåller 1 eller 10 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irland  
P43 R298

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.**

### Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

## 7. Bruksanvisning

### INNAN DU BÖRJAR

Läs denna bruksanvisning innan du börjar använda Palynziq förfylld spruta och varje gång du hämtar ut ett nytt recept. Det kan ha tillkommit ny information. Tala även med din vårdgivare om ditt hälsotillstånd och din behandling.

Följ dessa anvisningar noga när du använder Palynziq. Om din vårdgivare avgör att du eller en vårdare kan injicera Palynziq i ditt hem visar din vårdgivare hur du eller vårdaren ska injicera Palynziq innan du injicerar det för första gången. **Injicera inte** Palynziq förrän din vårdgivare har visat dig eller en vårdare hur Palynziq ska injiceras.



Tala med vårdgivare om du har några frågor om hur du ska injicera Palynziq på rätt sätt.

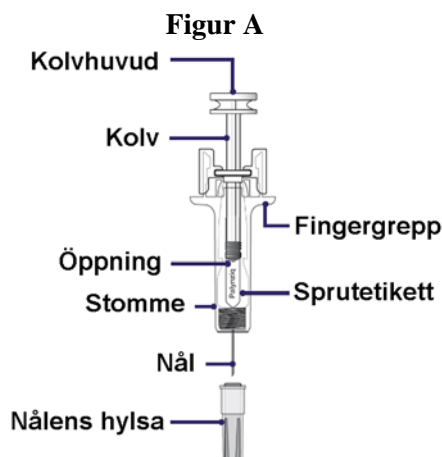
Dela inte dina förfyllda sprutor med någon annan.

Information om förvaring finns i avsnitt 5, ”Hur Palynziq ska förvaras”, i denna bipacksedel.

### Viktigt att veta om hur du använder din förfyllda spruta med Palynziq:

- Använd endast varje förfylld spruta med Palynziq en gång. **Använd inte** en spruta med Palynziq mer än en gång.
- **Dra aldrig** kolven bakåt.
- **Avlägsna inte** nålens hylsa förrän du är redo för injektionen.

I Figur A nedan ser du hur den förfyllda sprutan ser ut innan du använder den.



### Välj en eller flera lämpliga förfyllda sprutor med Palynziq för din dos:

När du får en eller flera förfyllda sprutor med Palynziq ska du kontrollera att namnet ”Palynziq” visas på alla kartonger.

- Förfyllda sprutor med Palynziq finns i 3 olika styrkor: 2,5 mg, 10 mg och 20 mg.
- Du kan behöva använda mer än en förfylld spruta för att få din förskrivna dos. Vårdgivaren berättar vilken spruta eller kombination av sprutor du ska använda. Vänd dig till din vårdgivare om du har frågor.
- Innan du injicerar Palynziq ska du kontrollera så att varje kartong och spruta stämmer med din förskrivna dos.

### Figur B

2,5 mg styrka



10 mg styrka



20 mg styrka



## FÖRBEREDA FÖR INJEKTION

### Steg 1: Samla det du behöver:

Samla allt material du behöver för injektionen och placera det på en ren, plan yta. Ta fram rätt antal kartonger som behövs för din dos ur kylskåpet.

Material som behövs till din injektion med Palynziq:

- Palynziq förfylld(a) spruta (sprutor) i förseglad(e) bricka (brickor). Varje bricka innehåller 1 spruta.
- kompress eller bomullsboll
- 1 alkoholkompress
- 1 bandage
- 1 behållare för vassa föremål eller sticksäker behållare.

### Steg 2: Ta ut Palynziq-brickan/-brickorna ur kartongen och kontrollera utgångsdatum:

- Ta fram kartongerna som behövs för din dos ur kylskåpet. Kontrollera utgångsdatum på kartongen. Om utgångsdatum har passerat ska du inte använda den förfyllda sprutan i den kartongen.
- Öppna varje kartong och ta ut de förseglade brickor du behöver för din dos.
- Placera varje förseglad bricka på en ren, plan yta utom räckhåll för barn och husdjur.
- Lägg tillbaka kartongen med eventuella återstående brickor i kylan. Om du inte har tillgång till kylskåp kan du läsa avsnitt 5, ”Hur Palynziq ska förvaras”, i denna bipacksedel.

### Steg 3: Låt Palynziq-brickan/-brickorna vara i rumstemperatur i 30 minuter innan du öppnar dem:

Låt den förseglade brickan/brickorna vara i rumstemperatur i **minst 30 minuter**. Det kan kännas obehagligt att injicera kallt Palynziq.

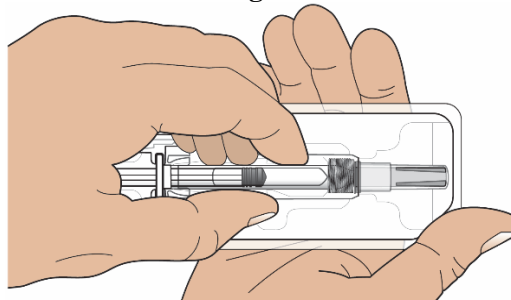
- **Värm inte** upp den förfyllda sprutan på något annat sätt. **Använd inte** mikrovågsugn och placera den inte i varmt vatten.

### Steg 4: Avlägsna sprutan från brickan:

Dra loss överdraget från brickan. Håll i mitten av den förfyllda sprutans stomme och ta ut den förfyllda sprutan ur brickan (se Figur C).

- **Använd inte** den förfyllda sprutan om den ser ut att vara skadad eller använd. Använd en ny förfylld spruta till injektionen.
- **Avlägsna inte** nålens hylsa från den förfyllda sprutan.
- **Skaka eller rulla inte** sprutan i händerna.

Figur C

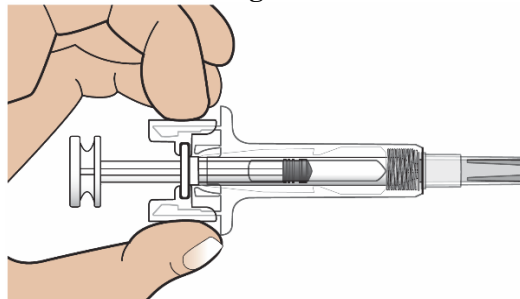


### Steg 5: Kontrollera sprutstyrka och om det förekommer partiklar:

Kontrollera på sprutans etikett att styrkan stämmer med din förskrivna dos. Titta på vätskan genom öppningen i sprutan (se Figur D). Vätskan ska vara genomskinlig och färglös till svagt gul. Det är normalt att du ser en luftbubbla.

- **Knäpp inte** på sprutan och försök inte trycka ut bubblan.
- **Använd inte** den förfyllda sprutan om vätskan är grumlig, missfärgad eller om det förekommer klumpar eller partiklar. Använd en ny förfylld spruta till injektionen.

Figur D



## INJICERA PALYNZIQ

### Steg 6: Välja injektionsställe.

Rekommenderade injektionsställen är:

- mitten av lårens framsida
- den nedre delen av buken utom 5 cm omedelbart runt naveln.

Om en vårdgivare ger injektionen kan övre delen av skinkorna och baksidan av överarmarna också användas (se Figur E).

#### Obs!

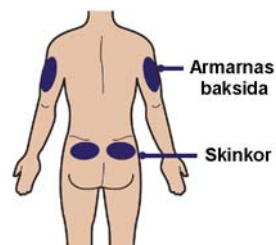
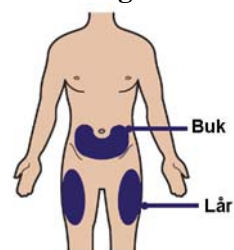
- **Injicera inte** i hudfläckar, ärr, födelsemärken, blåmärken, utslag eller områden där huden är hård, öm, röd, skadad, bränd, inflammerad eller tatuerad.
- Om du behöver mer än 1 injektion till din dagliga dos ska injektionsställena vara minst 5 cm ifrån varandra (se Figur E och F).
- Byt injektionsställe varje dag (växla mellan flera). Välj ett injektionsställe som är minst 5 centimeter från det/de injektionsställe(n) du använde dagen före. Det kan vara på samma kroppsdel eller en annan kroppsdel (se Figur E och F).

**Steg 7:** Tvätta händerna noga med tvål och vatten (se Figur G).

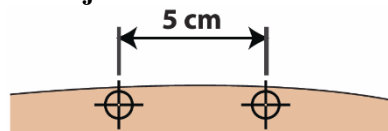
**Steg 8:** Rengör det valda injektionsstället med en alkoholkompress. Låt huden lufttorka i minst 10 sekunder innan du injicerar (se Figur H).

- **Vidrör inte** injektionsstället när du har rengjort det.
- **Avlägsna inte** nålens hylsa förrän du är redo att injicera Palynziq.
- Innan du injicerar ska du kontrollera att nålen inte är skadad eller böjd.

Figur E



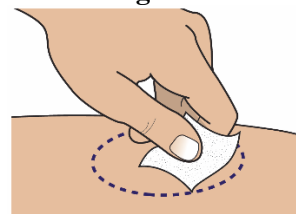
Figur F  
Injicera minst 5 cm isär



Figur G



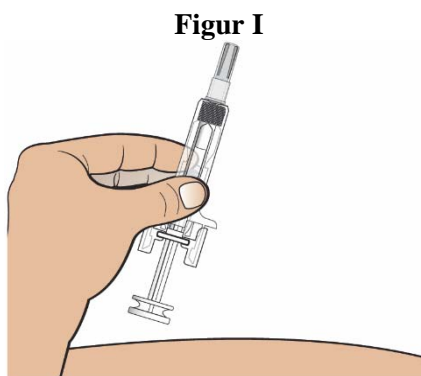
Figur H



## Injicera Palynziq

**Steg 9:** Håll i mitten av den förfyllda sprutans stomme med ena handen, så att nålen är vänd bort från dig (se Figur I).

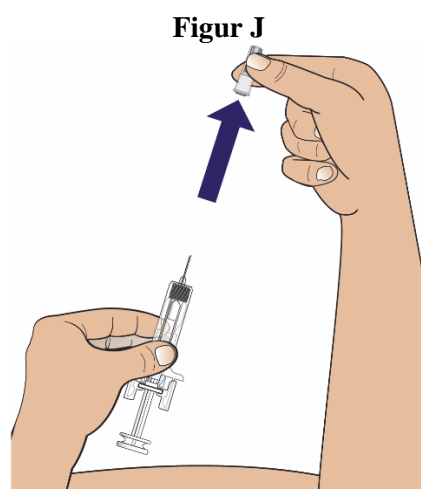
- **Använd inte** den förfyllda sprutan om den har tappats. Använd en ny förfylld spruta till injektionen.



**Steg 10:** Dra hylsan rakt av nålen (se Figur J).

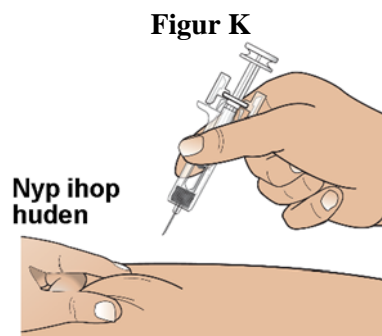
- **Vrid inte** på nålens hylsa när du tar bort det.
- **Håll inte** i den förfyllda sprutans kolv eller kolvhuvudet när du tar av nålens hylsa.

Det kan hända att en droppe vätska syns på nålens spets. Detta är normalt. **Torka inte** bort den. Kassera nålens hylsa i en behållare för vassa föremål eller sticksäker behållare.



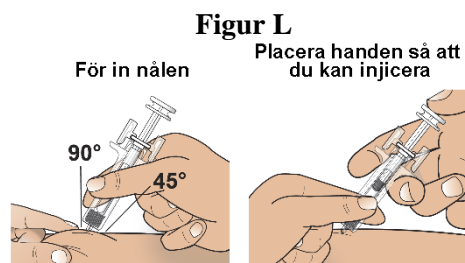
**Steg 11:** Håll stommen på den förfyllda sprutan i ena handen mellan tumme och pekfinger. Nyp om huden runt injektionsstället med andra handen. Håll huden i ett fast grepp (se Figur K).

- **Vidrör inte** kolvhuvudet när du för in nålen i huden.

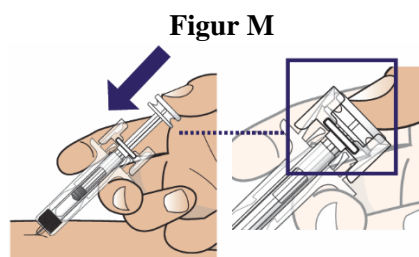


**Steg 12:** För in nålen helt i den ihopnypta huden med en snabb rörelse i 45 till 90 graders vinkel (se Figur L).

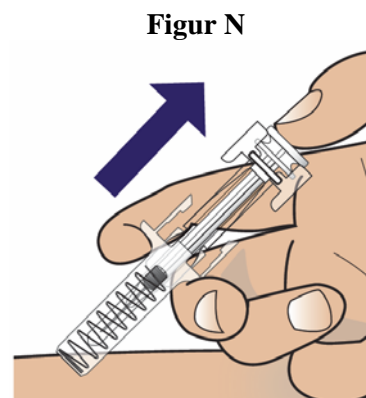
Släpp greppet om huden. Håll botten av sprutan i ett stadigt grepp med samma hand. Placera andra handens tumme på kolvhuvudet (se Figur L).



**Steg 13:** Tryck in kolven långsamt och stadigt med tummen, så långt det går tills allt läkemedel har injicerats (se Figur M). Du kan behöva trycka hårdare för att injicera allt läkemedel för styrkorna 10 mg och 20 mg.



**Steg 14:** För långsamt tummen uppåt och släpp upp kolven, så att nålen automatiskt täcks av sprutstommen (se Figur N).



### Behandla injektionsstället

**Steg 15:** Behandla injektionsstället (vid behov).

Om du ser bloddroppar vid injektionsstället trycker du en steril bomullsboll eller kompress över injektionsstället och håller i cirka 10 sekunder. Du kan täcka injektionsstället med ett självhäftande bandage vid behov.

### Om det behövs mer än en spruta:

**Steg 16:** Om din vårdgivare har sagt att du ska använda mer än en spruta till din dos upprepar du steg 4 till 15 ovan för varje spruta som du använder.

- **Obs! Injicera inte** flera gånger på samma ställe. Injektionsställena ska vara minst 5 centimeter ifrån varandra. Hur du väljer ett injektionsställe beskrivs i steg 6.
- Om flera sprutor behövs för en dos ska du injicera vid samma tidpunkt. Dosen ska inte fördelas över dagen.

**Om du behöver ta mer än en spruta för dosen upprepar du steg 4 till 15 omedelbart för varje spruta du använder.**

### EFTER INJEKTIONEN

#### Kassera använda sprutor

Placera använda nålar och sprutor i en behållare för vassa föremål eller sticksäker behållare omedelbart efter användning. Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om hur du kasserar behållaren på rätt sätt. Använd säkra kasseringsförfaranden för sprutor.