

Palynziq



BioMarin International

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 20 mg
(Tillhandahålls ej) (färglös till svagt gul, klar till lätt opaliserande, med pH 6,6–7,4, viskös)

Medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzym

Aktiv substans:

Pegvalias

ATC-kod:

A16AB19

Läkemedel från BioMarin International omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

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

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: maj 2019.

▼ 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 Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

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.

Kontraindikationer

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

Dosering

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

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

¹ 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 Varningar och försiktighet, Hypofenylalaninemi).

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

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

⁴ 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 Administreringssätt).

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 Farmakokinetik, Effekt av exponering). Patienter ska övervakas varannan vecka tills fenylalaninnivån i blodet är inom ett kliniskt acceptabelt intervall (se avsnitt Varningar och försiktighet, 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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Palynziq för pediatriska 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 Biverkningar och Farmakodynamik. 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 Biverkningar). 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 Varningar och försiktighet och Biverkningar).

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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). 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.

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 Kontraindikationer och Biverkningar). Den underliggande mekanismen för de akuta systemiska överkänslighetsreaktioner som observerades i kliniska prövningar var icke-IgE-medierad typ III-överkänslighet (immunkomplexmedierad) (se avsnitt Biverkningar).

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

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 Dosering, 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 Dosering, 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 Kontraindikationer). 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

Peglyerade protein kan orsaka ett immunsvär. 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 samtidiga 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 Biverkningar). 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 Dosering). 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 Graviditet och Prekliniska uppgifter). 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".

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

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 Prekliniska uppgifter).

Okontrollerad fenylalaninnivå i blodet (hyperfenylalaninemi) före och under graviditeten är kopplad till ökad risk för missfall, svåra medfödda defekter (inbegripet mikrocefali och svåra hjärtnissbildningar), 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 mjölk. 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 honrättor efter administrering av Palynziq (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

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.

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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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

Organsystem	Biverkning(ar)	Induktion/titrering ¹	Underhåll
Blodet och lymfsystemet	Lymfadenopati	Vanligt (9,8 %)	Mycket vanligt (12 %)
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktion ²	Mycket vanligt (65 %)	Mycket vanligt (58 %)
	Akut systemisk överkänslighetsreaktion ³	Vanligt (4,6 %)	Vanligt (1,7 %)
	Angioödem ³	Vanligt (5,6 %)	Vanligt (2,9 %)
	Serumsjuka ³	Vanligt (2,1 %)	Mindre vanligt (0,6 %)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanligt (42 %)	Mycket vanligt (46 %)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta ²	Mycket vanligt (19 %)	Mycket vanligt (21 %)
Magtarmkanalen	Buksmärta ^{2,4}	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 ³	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 ³	Mycket vanligt (90 %)	Mycket vanligt (64 %)
Undersökningar	Hypofenylalaninemi	Mycket vanligt (15 %)	Mycket vanligt (61 %)
	Minskning av komplementfaktor C3 ⁵	Mycket vanligt (66 %)	Mycket vanligt (73 %)
	Minskning av komplementfaktor C4 ⁵	Mycket vanligt (64 %)	Mycket vanligt (35 %)
	Förhöjd hsCRP-nivå ⁶	Mycket vanligt (17 %)	Vanligt (9,1 %)

¹ 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.

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

³ Se avsnittet Beskrivning av vissa biverkningar.

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

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

⁶ 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_2) 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 följdtilstånd (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 följdtilstånd.

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 följdtilstånd.

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 mjukevådnadsinfektion associerad med mesenterisk pannikulit vilket ledde till att behandlingen sattes ut.

Kutana reaktioner (inte begränsade till injektionsstället) som varade i ≥ 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 fenyylalanin-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 Interaktioner). 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 fenyilalaninnivån i blodet. Plasmaexponering av pegvalias orsakades främst av immunsvaret på pegvalias. Patienter med lägre antikroppstitrar för alla antikroppsanalyter, inbegripet NAb, hade högre pegvalias-koncentrationer på grund av lägre immunmedierad clearance av pegvalias. Därmed var det mer sannolikt att dessa patienter utvecklade hypofenyilalaninemi. Patienter med högre antikroppstitrar behövde högre doser för clearance och för att uppnå minskning av fenyilalaninnivån 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 fenyilalaninnivån i blodet, eller utveckling av hypofenyilalaninemi. 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 fenyilalaninnivån i blodet. När det tidiga immunsvaret hade mognat (över 6 månader efter administrering av Palynziq), och dosen hade justerats för att kontrollera fenyilalaninnivån i blodet vid långvarig behandling, fortsatte medelvärden för fenyilalaninnivån i blodet att minska hos patienter som fortsatt behandlades (se avsnitt Farmakodynamik). 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.

Pediatrik 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

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*-kanelnsyra 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 ²
	Baslinje före behandling ¹	Studie 302 RDT-baslinje	Studie 302 RDT-vecka 8		
Palynziq 20 mg en gång dagligen ³	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 ⁴	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 ³	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 ⁴	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)	

¹ Fenylalaninnivån i blodet innan behandling med Palynziq inleddes.

² 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.

³ 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).

⁴ 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 ouppmärksamhet och humör utvärderades också under denna period. Inga skillnader beträffande ouppmärksamhet 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

Medelvärde 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).

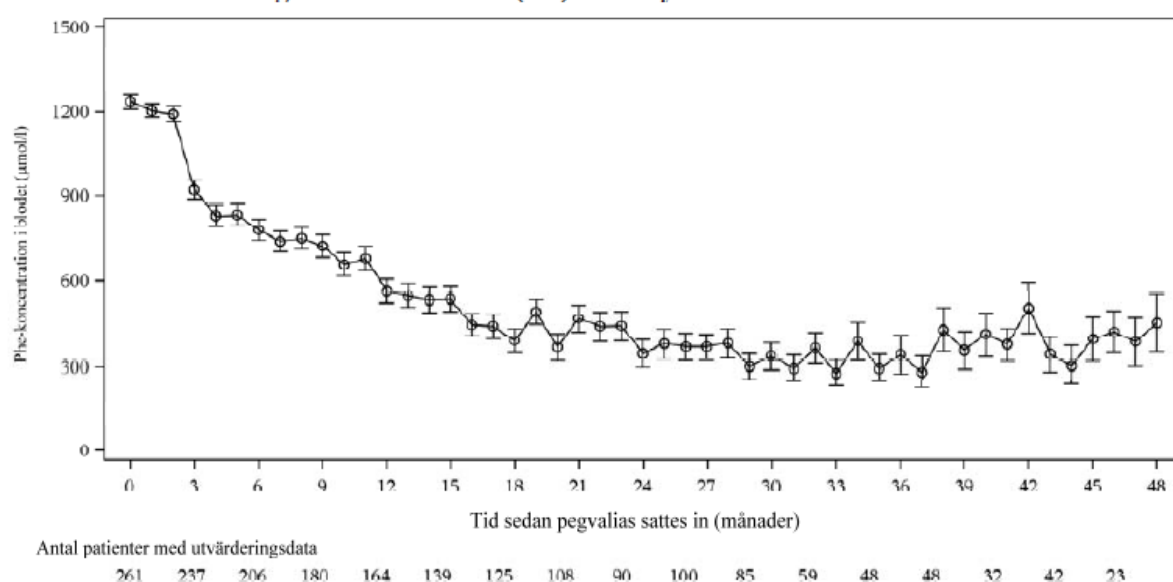
Humörsymtom (förvirring, trötthet, depression, anspänning/ångest, vigör och ilska) utvärderades med hjälp av verktyget POMS (profil på sinnestillstånd) som har modifierats så att det är specifikt för PKU (PKU-POMS). PKU-POMS-delskalan för förvirring (från 0 till 12 poäng, där högre poäng anger högre 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
Fenylalanin i blodet¹					
N	261	164 ²	125 ²	90 ²	48 ²
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
ADHD-ouppmärksamhet³, delskala (prövarskattad)					
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) ⁴	-	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
ADHD-ouppmärksamhet³, delskala (prövarskattad) med baslinjepoäng > 9					
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) ⁴	-	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
PKU-POMS-delskala för förvirring (självskattning)					
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) ⁴	-	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
Proteinintag från vanlig mat (g)					
N	250	160	111	84	46
Medelvärde (SD)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	54 (27)	72 (27)
Förändring från proteinintag vid baslinjen (n) ⁴	-	n = 154	n = 106	n = 81	n = 44
Medelvärde (SD)		9 (25)	12 (25)	16 (28)	27 (34)
Median		4	9	14	25

¹ Fenylalaninivärden efter baslinjen kartlades baserat på närmaste månadsbesök (dvs. inom en period på 1 månad).

² 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.

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

⁴ 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 fenylalaninnivå 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 Dosering).

Farmakokinetik

Pegvalias är pegylerat rekombinant fenylalanin-ammoniaklyas (rAvPAL) som deriverats 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 Dosering). 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 fenylalaninsvar, vilket kan vara påverkat av fenylalaninintag via kosten. Vid lägre Ctrough-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 Ctrough-koncentration och lägre fenylalaninintag via kosten, vilket tyder på saturation av enzymet (dvs. rAvPAL). Vid hög Ctrough-koncentration av pegvalias $\geq 10\,000$ ng/ml är en majoritet av fenylalaninnivåerna i blodet (97 %) ≤ 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 Dosering).

Prekliniska uppgifter

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. Kärlinflammationen 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 vävnader, 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/urinalys 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 subkutan 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.

Innehåll

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.

Hjälpämnen: trometamol, trometamolhydroklorid, natriumklorid, *trans*-kanelnsyra och vatten för injektionsvätska.

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-pegylerat protein av samma terapeutiska klass. För mer information, se avsnitt Farmakodynamik.

Blandbarhet

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

Hållbarhet, förvaring och hantering

Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet utanför kylskåp (under 25 °C)

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.

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.

Egenskaper hos läkemedelsformen

2,5 mg förfylld spruta: Osmolalitet: 260–290 mOsm/kg

10 mg och 20 mg förfylld spruta: Osmolalitet: 285–315 mOsm/kg, viskös lösning

pH 6,6–7,4.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 10 mg (färglös till svagt gul, klar till lätt opaliserande, med pH 6,6–7,4, viskös)

1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 2,5 mg (färglös till svagt gul, klar till lätt opaliserande, med pH 6,6–7,4)

1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 20 mg (färglös till svagt gul, klar till lätt opaliserande, med pH 6,6–7,4, viskös)

1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*