

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Palynziq 2,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Palynziq 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Palynziq 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка 2,5 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 2,5 mg пегвалиаза (pegvaliase) в 0,5 ml разтвор.

Всяка 10 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 10 mg пегвалиаза (pegvaliase) в 0,5 ml разтвор.

Всяка 20 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg пегвалиаза (pegvaliase) в 1 ml разтвор.

Количеството на активното вещество в дозова единица показва количеството на частта фенилаланин амоняк лиаза (phenylalanine ammonia lyase, rAvPAL) в пегвалиаза, без да се има предвид пегилирането.

Активното вещество е ковалентен конюгат на протеина фенилаланин амоняк лиаза (rAvPAL)* с NHS-метоксиполиетиленгликол (NHS-PEG).

* rAvPAL от *Anabaena variabilis*, произведена по рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli*.

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с други пегилирани или непегилирани протеини от същия терапевтичен клас. За повече информация вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Безцветен до бледожълт, бистър до леко опалесцентен разтвор с pH 6,6 – 7,4.

2,5 mg предварително напълнена спринцовка

Осмолалитет: 260 – 290 mOsm/kg

10 mg и 20 mg предварително напълнена спринцовка

Осмолалитет: 285 – 315 mOsm/kg, вискозен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Palynziq е показан за лечение на пациенти с фенилкетонурия (ФКУ) на възраст 16 и повече години, които имат недостатъчен контрол на фенилаланин в кръвта (нива на фенилаланин в кръвта над 600 микромола/l) въпреки предишно лечение с наличните терапевтични възможности.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Palynziq трябва да се ръководи от лекари с опит в лечението на ФКУ.

Дозировка

Преди започване на лечение трябва да се определят нивата на фенилаланин в кръвта. Препоръчва се измерване на нивото на фенилаланин в кръвта веднъж месечно.

Приемът на фенилаланин с храната трябва да се запази до установяване на поддържаща доза.

Схема на прилагане

Въвеждане

Препоръчителната начална доза Palynziq е 2,5 mg, прилагана веднъж седмично в продължение на 4 седмици.

Титриране

Дозата трябва постепенно да се увеличава въз основа на поносимостта към дневната поддържаща доза, необходима за постигане на ниво на фенилаланин в кръвта от 120 до 600 микромола/л съгласно таблица 1.

Поддържане

Поддържащата доза се определя индивидуално за установяване на контрол върху фенилаланина в кръвта (т.е. ниво на фенилаланин в кръвта от 120 до 600 микромола/л), отчитайки поносимостта на пациента към Palynziq и приема на протеини (вж. таблица 1).

Таблица 1: Препоръчителна схема на прилагане

	Доза ¹ , прилагана подкожно	Период преди следващото увеличаване на дозата
Въвеждане	2,5 mg веднъж седмично	4 седмици ²
Титриране	2,5 mg два пъти седмично	1 седмица ²
	10 mg веднъж седмично	1 седмица ²
	10 mg два пъти седмично	1 седмица ²
	10 mg четири пъти седмично	1 седмица ²
	10 mg дневно	1 седмица ²
Поддържане ³	20 mg дневно	12 до 24 седмици ²
	40 mg дневно (2 последователни инжекции с 20 mg предварително напълнена спринцовка) ⁴	16 седмици ²
	60 mg дневно (3 последователни инжекции с 20 mg предварително напълнена спринцовка) ⁴	Максимална препоръчителна доза

¹ Ако нивата на фенилаланин в кръвта са под 30 микромола/л, приемът на протеини с храната трябва да се увеличи до достигане на необходимите нива и след това, ако е необходимо, да се намали дозата на Palynziq (вж. точка 4.4 „Хипофенилаланинемия“).

² Може да е необходимо да се изчака допълнително време преди всяко увеличаване на дозата в зависимост от поносимостта на пациента към Palynziq.

³ Поддържащата доза се определя индивидуално, така че да се достигнат нива на фенилаланин в кръвта от 120 до 600 микромола/л.

⁴ Ако за еднократна доза са необходими няколко инжекции, те трябва да се прилагат по едно и също време на деня и местата на инжектиране да са поне на 5 cm едно от друго. Дозите не трябва да се разделят в течение на деня (вж. „Начин на приложение“).

Корекции на дозата

По време на титриране и поддържане на лечението с Palynziq нивата на фенилаланин в кръвта на пациента може да спаднат под 30 микромола/l. За справяне с хипофенилаланинемията приемът на протеини с храната трябва да се увеличи до достигане на необходимите нива и след това, ако е необходимо, да се намали дозата на Palynziq. При пациентите, които имат хипофенилаланинемия въпреки приема на подходящо количество протеини, най-ефективно за справяне с нея се очаква да бъде понижаването на дозата (вж. точка 5.2 „Влияние на експозицията“). Пациентите трябва да се наблюдават на всеки 2 седмици, докато нивата на фенилаланин в кръвта станат в клинично приемливи граници (вж. точка 4.4 „Хипофенилаланинемия“).

Ако се развие хипофенилаланинемия преди достигане на дневната доза, дозата може да бъде намалена до тази от предишното титриране. Ако се развие хипофенилаланинемия след достигане на дневната доза, дозата може да бъде намалена на стъпки от поне 10 mg, докато нивата на фенилаланин в кръвта станат в клинично приемливи граници. Ако пациентите имат хипофенилаланинемия при 10 mg/ден, дозата може да бъде намалена до 5 mg/ден.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Palynziq при педиатрични пациенти от раждането до възраст под 16 години не са установени. Липсват данни.

Наличните понастоящем данни за пациенти на възраст от 16 до 18 години са описани в точки 4.8 и 5.1. Дозировката при тези пациенти е същата като при възрастни.

Начин на приложение

Подкожно приложение. Всяка предварително напълнена спринцовка е само за еднократна употреба.

Поради потенциала за остра системна реакция на свръхчувствителност преди всяка доза по време на въвеждането и титрирането (времето преди достигане на нива на фенилаланин в кръвта под 600 микромола/l при установена доза; вж. точка 4.8) се изисква да се прави премедикация. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да проведат премедикация с H1-рецепторен антагонист, H2-рецепторен антагонист и антипиретик. По време на поддържане може отново да се обмисли премедикация за последващите инжекции въз основа на поносимостта на пациента към Palynziq.

Първоначалното/ите приложение/я трябва да се извърши/ат под ръководството на медицински специалист и пациентите внимателно да се наблюдават поне 60 минути след всяка от тези първоначални инжекции (вж. точки 4.4 и 4.8).

Преди първата доза Palynziq пациентът трябва да бъде обучен относно признаците и симптомите на остра системна реакция на свръхчувствителност, необходимостта незабавно да потърси медицинска помощ при възникването ѝ и правилното използване на устройство за инжектиране на адреналин (автоинжектор или предварително напълнена спринцовка/писалка).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани винаги да носят със себе си устройство за инжектиране на адреналин по време на лечението с Palynziq.

Поне през първите 6 месеца от лечението, когато пациентът се инжектира самостоятелно (т.е. когато приложението не е под ръководството на медицински специалист), трябва да присъства наблюдател по време на всяко приложение и поне 60 минути след него. Наблюдател е някой, който:

- ще бъде с пациента по време на приложението на Palynziq и след него,
- може да разпознае признаците и симптомите на остра системна реакция на свръхчувствителност,
- при необходимост може да повика спешна медицинска помощ и да приложи адреналин.

След 6 месеца лечение с Palynziq нуждата от наблюдател може да бъде преценена повторно.

Преди независимото самостоятелно инжектиране медицинският специалист трябва да:

- обучи пациента и да оцени способността му за правилно самостоятелно приложение на този лекарствен продукт;
- обучи наблюдателя да разпознава признаците и симптомите на остра системна реакция на свръхчувствителност и да потърси незабавно медицинска помощ при възникването ѝ, както и за правилното използване на устройство за инжектиране на адреналин (автоинжектор или предварително напълнена спринцовка/писалка).

Повторно приложение на лечението след леки до умерени по тежест остри системни реакции на свръхчувствителност: предписващият лекар трябва да прецени рисковете и ползите от повторно прилагане на лекарствения продукт след овладяване на първата лека до умерена остра системна реакция на свръхчувствителност (вж. точка 4.3 и 4.4). Повторното прилагане на първата доза трябва да стане под наблюдението на медицински специалист, способен да овладява остри системни реакции на свръхчувствителност.

Препоръчителните места на инжектиране по тялото са: средната предна част на бедрата и долната част на корема освен в радиус 5 cm около пъпа. Ако инжекцията се прилага от болногледач, подходящи места на инжектиране са също горната част на хълбоците и задната част на мишниците.

Palynziq не трябва да се инжектира в бенки, белези, рождени петна, натъртвания, обриви или в места, където кожата е твърда, чувствителна, зачервена, увредена, изгорена, възпалена или татуирана. Трябва да се провери дали мястото на инжектиране не е зачервено, подуто или чувствително.

Пациентите или болногледачите трябва да бъдат посъветвани да редуват местата за подкожни инжекции. Ако за еднократна доза са необходими повече от една инжекции, всяка от тях трябва да се прилага на разстояние поне 5 cm една от друга.

Palynziq е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят, мътен или ако съдържа видими частици.

4.3 Противопоказания

Тежка системна реакция на свръхчувствителност или рецидив на лека до умерена остра системна реакция на свръхчувствителност към пегвалиаза, някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или друг пегилиран лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции на свръхчувствителност

Реакциите на свръхчувствителност обхващат група от термини, които включват остри системни реакции на свръхчувствителност, други системни реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем и серумна болест, които може да са в остра или хронична форма, и локални реакции на свръхчувствителност, като реакции на мястото на инжектиране или други кожни реакции. При пациенти, лекувани с Palynziq, се съобщават реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, които може да възникнат по всяко време на лечението. Palynziq може също да засили свръхчувствителността към други пегилирани инжекционни лекарствени продукти (вж. „Влияние на Palynziq върху други пегилирани инжекционни лекарствени продукти“). Рискът от реакция на свръхчувствителност е 2,6 пъти по-висок във фазата на въвеждане/титриране в сравнение с фазата на поддържане.

Овластяването с реакциите на свръхчувствителност трябва да се базира на тежестта на реакцията; в клинични изпитвания това е включвало корекция на дозата, прекъсване или спиране на лечението, допълнителни антихистамини, антипиретици, кортикостероиди, адреналин и/или кислород (вж. точки 4.2 „Начин на приложение“ и 4.8).

Остри системни реакции на свръхчувствителност (тип III)

Основният механизъм при острите системни реакции на свръхчувствителност, наблюдавани в клиничните изпитвания, е немедирана от IgE свръхчувствителност тип III (медирана от образуването на имунен комплекс) (вж. точки 4.3 и 4.8).

Проявите на остри системни реакции на свръхчувствителност са включвали комбинация от следните остри признаци и симптоми: синкоп, хипотония, хипоксия, диспнея, хрипове, дискомфорт в гърдите/стягане в гърдите, тахикардия, ангиоедем (подуване на лицето, устните, очите и езика), зачервяване, обрив, уртикария, сърбеж и гастроинтестинални симптоми (повръщане, гадене и диария). Острите системни реакции на свръхчувствителност са считани за тежки на базата на наличие на цианоза или сатурация на кислород (SpO_2), по-малка или равна на 92%, хипотония (сistolно кръвно налягане под 90 mm Hg при възрастни) или синкоп. Четирима от 16 (1%; 4/285) пациенти са получили общо 5 епизода на остри системни реакции на свръхчувствителност, които са счетени за тежки. Рискът от проява на остра системна реакция на свръхчувствителност е 6 пъти по-висок във фазата на въвеждане/титриране в сравнение с фазата на поддържане.

Острите системни реакции на свръхчувствителност налагат лечение с адреналин и неотложна медицинска помощ. На пациентите, приемащи този продукт, трябва да се предпише устройство за инжектиране на адреналин (автоинжектор или предварително напълнена спринцовка/писалка). Пациентите трябва да бъдат инструктирани винаги да носят със себе си устройство за инжектиране на адреналин по време на лечението с Palynziq. Пациентите и наблюдателят трябва да бъдат инструктирани относно разпознаването на признаците и симптомите на остра системна реакция на свръхчувствителност, правилното спешно използване на устройство за инжектиране на адреналин и необходимостта от спешна медицинска помощ. При предписване на Palynziq трябва отново да се обмислят рисковете, свързани с употребата на адреналин. За да получите пълна информация вижте продуктовата информация на адреналин. При рецидив на лека до умерена реакция на свръхчувствителност пациентите трябва да потърсят спешна медицинска помощ и Palynziq да се спре окончателно (вж. точка 4.3).

Поради потенциала за остри системни реакции на свръхчувствителност преди всяка доза по време на въвеждането и титрирането е необходима премедикация (вж. точка 4.2 „Начин на приложение“). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да проведат премедикация с H1-рецепторен антагонист, H2-рецепторен антагонист и антипиретик. По време на поддържане може да се има предвид премедикация за последващите инжекции въз основа на поносимостта на пациента към Palynziq. Поне през първите 6 месеца от лечението, когато пациентът се инжектира самостоятелно (т.е. когато приложението не става под ръководството на

медицински специалист), трябва да присъства наблюдател по време на всяко приложение и поне 60 минути след него (вж. точка 4.2 „Начин на приложение“).

Други системни реакции на свръхчувствителност

При други тежки системни реакции на свръхчувствителност (напр. анафилаксия, тежък ангиоедем, тежка серумна болест) пациентите трябва да потърсят спешна медицинска помощ и Palynziq да се спре окончателно (вж. точка 4.3).

Повторно приложение след остра системна реакция на свръхчувствителност

Предписващият лекар трябва да отчете рисковете и ползите от повторно прилагане на лекарствения продукт след преминаването на първата лека до умерена остра системна реакция на свръхчувствителност. При повторно прилагане първата доза трябва да се приложи с премедикация под ръководството на медицински специалист, който може да овладява остри системни реакции на свръхчувствителност. Предписващият лекар трябва да продължи или да обмисли възобновяване на премедикацията.

Титриране на дозата и време до постигане на отговор

Времето до отговор (достигане на нива на фенилаланин в кръвта ≤ 600 микромола/л) е различно при отделните пациенти. Времето до постигане на отговор е от 0,5 до 54 месеца. Болшинството от пациентите (67%) постигат отговор до 18 месеца от общото лечение. Допълнително 8% от пациентите постигат отговор към Palynziq след 18 месеца лечение. Ако след 18 месеца лечение пациентът не постигне клинично значимо понижение на фенилаланин в кръвта, трябва да се обмисли продължаване. Лекарят може да реши, съвместно с пациента, да продължи лечението с Palynziq при онези пациенти, при които се наблюдава наличие на други благоприятни ефекти (напр. възможност за увеличаване на приема на протеини чрез нормална (не лечебна) храна или подобрене на неврокогнитивните симптоми).

Влияние на Palynziq върху други пегилирани инжекционни лекарствени продукти

Пегилираните протеини имат потенциал да предизвикват имунен отговор. Тъй като антителата се свързват към частта PEG на пегвалиазата, може да има потенциал за свързване с други пегилирани лекарства и повишена свръхчувствителност към други пегилирани инжекционни продукти. При проучване на Palynziq с единична доза при възрастни пациенти с ФКУ двама пациенти, получаващи съпътстващо инжекции с медроксипрогестерон ацетат суспензия, съдържаща PEG, са получили реакции на свръхчувствителност. Един от двамата пациенти е получил реакция на свръхчувствителност на ден 15 след единична доза Palynziq, приложена в рамките на 15 минути след медроксипрогестерон ацетат, и впоследствие е получил остра системна реакция на свръхчувствителност на ден 89 в рамките на 30 минути след следващата доза инжекционна суспензия на медроксипрогестерон ацетат. Вторият пациент е получил реакция на свръхчувствителност на ден 40 след единична доза Palynziq, приложена в рамките на 10 минути след инжекционна суспензия на медроксипрогестерон ацетат. При клинични изпитвания на Palynziq болшинството от пациентите са развили антитела срещу PEG IgM и IgG след лечение с Palynziq (вж. точка 4.8). Влиянието на антителата срещу PEG върху клиничните ефекти на други лекарствени продукти, съдържащи PEG, е неизвестно.

Хипофенилаланинемия

В клинични проучвания 46% от пациентите са развили хипофенилаланинемия (нива на фенилаланин в кръвта под 30 микромола /л в две последователни измервания). Рискът от появата на хипофенилаланинемия е 2,1 пъти по-висок във фазата на поддържане в сравнение с фазата на въвеждане/титриране (вж. точка 4.8).

Препоръчва се наблюдение на нивото на фенилаланин в кръвта веднъж месечно. В случай на хипофенилаланинемия приемът на протеини с храната трябва да се увеличи до достигане на необходимите нива и след това, ако е необходимо, да се намали дозата на Palynziq (вж.

точка 4.2). При пациентите, които имат хипофенилаланинемия въпреки приема на подходящо количество протеини, най-ефективно за овладяване на хипофенилаланинемията се очаква да бъде понижаването на дозата. Пациентите, които развиват хипофенилаланинемия, трябва да се наблюдават на всеки 2 седмици, докато нивото на фенилаланин в кръвта стане в клинично приемливи граници. Дългосрочните клинични последици от хроничната хипофенилаланинемия са неизвестни.

Въз основа на проучвания при животни хипофенилаланинемията при бременни жени с ФКУ, лекувани с Palynziq, може да е свързана с неблагоприятни последици за плода (вж. точки 4.6 и 5.3). Нивата на фенилаланин в кръвта трябва да се наблюдават по-често преди и по време на бременността.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една предварително напълнена спринцовка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на Palynziq при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност за майката, свързана с намаляване на концентрациите на фенилаланин в кръвта под нормалните нива (вж. точка 5.3).

Неконтролираните нива на фенилаланин в кръвта (хипофенилаланинемия) преди и по време на бременност са свързани с повишен риск от спонтанен аборт, сериозни вродени дефекти (включително микроцефалия и големи сърдечни малформации), втрематочно забавяне на растежа на плода и бъдещи умствени увреждания с нисък коефициент на интелигентност. В случай на хипофенилаланинемия по време на бременност има риск от втрематочно забавяне на растежа на плода. Не са установени допълнителни рискове за плода поради хипофенилаланинемия.

Нивата на фенилаланин в кръвта на майката трябва да се контролират стриктно между 120 и 360 микромола/л както преди, така и по време на бременността. Palynziq не се препоръчва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената налага лечение с пегвалиаза и са изчерпани алтернативните стратегии за контролиране на нивата на фенилаланин.

Кърмене

Не е известно дали пегвалиазата се екскретира в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на пегвалиаза в млякото. При малките на тези животни не е установена системна експозиция на пегвалиаза. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Поради липсата на данни при хора Palynziq не трябва да се прилага на кърмещи жени, ако се смята, че потенциалната полза превишава потенциалния риск за кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни при хора. Наблюдавани са намален брой имплантации при нормални женски плъхове след приложение на Palynziq (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Palynziq повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Реакциите на свръхчувствителност, които включват симптоми като замаяност или синкоп, може да повлияят върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В клинични изпитвания болшинството от пациентите са получили реакции на мястото на инжектиране (93%), артралгия (86%) и реакции на свръхчувствителност (75%). Най-клинично-значимите реакции на свръхчувствителност включват остра системна реакция на свръхчувствителност (6%), ангиоедем (7%) и серумна болест (2%) (вж. точки 4.3 и 4.4).

В клинични изпитвания честотата на нежеланите реакции е най-висока във фазите на въвеждане и титриране (времето преди достигане на нива на фенилаланин в кръвта под 600 микромола/л при установена доза), което съвпада с периода, в който титрите на IgM и антителата срещу PEG са най-високи. Честотите намаляват с времето, тъй като узрява имунният отговор (вж. раздел „Описание на избрани нежелани реакции“).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 2 представя нежеланите реакции от клинични изпитвания при пациенти, лекувани с Palynziq.

Честотата е определена като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени по ред на намаляваща сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с Palynziq

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Въвеждане/титриране ¹	Поддържане
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфаденопатия	Чести (9,8%)	Много чести (16%)
Нарушения на имунната система	Реакция на свръхчувствителност ²	Много чести (65%)	Много чести (60%)
	Остра системна реакция на свръхчувствителност ³	Чести (4,6%)	Чести (1,7%)
	Ангиоедем ³	Чести (5,6%)	Чести (2,8%)
	Серумна болест ³	Чести (2,1%)	Нечести (0,6%)
	Анафилаксия ⁴	Неизвестна честота	Неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести (42%)	Много чести (47%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица ²	Много чести (19%)	Много чести (24%)
	Диспнея ²	Чести (4,2%)	Чести (7,3%)

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Въвеждане/титриране ¹	Поддържане
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка ^{2,5}	Много чести (19%)	Много чести (30%)
	Гадене	Много чести (25%)	Много чести (28%)
	Повръщане	Много чести (19%)	Много чести (27%)
	Диария	Много чести (13%)	Много чести (28%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	Чести (6,7%)	Много чести (21%)
	Уртикария	Много чести (25%)	Много чести (24%)
	Обрив	Много чести (33%)	Много чести (24%)
	Сърбеж	Много чести (25%)	Много чести (23%)
	Еритема	Много чести (11%)	Чести (6,7%)
	Ексфолиране на кожата	Нечести (0,4%)	Чести (1,7%)
	Макуло-папулозен обрив	Чести (3,5%)	Чести (1,79%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия ³	Много чести (79%)	Много чести (67%)
	Миалгия	Много чести (11%)	Много чести (12%)
	Подуване на ставите	Чести (6,0%)	Чести (3,9%)
	Мускулно-скелетна скованост	Чести (4,2%)	Чести (5,6%)
	Скованост на ставите	Чести (6,3%)	Чести (2,2%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране ³	Много чести (90%)	Много чести (66%)
	Умора	Много чести (16%)	Много чести (24%)
Изследвания	Хипофенилаланинемия	Много чести (15%)	Много чести (65%)
	Понижен комплементен фактор C3 ⁶	Много чести (66%)	Много чести (73%)
	Понижен фактор на комплемента C4 ⁶	Много чести (64%)	Много чести (39%)
	Повишени нива на високочувствителен CRP ⁷	Много чести (17%)	Много чести (13%)

¹ Фазите на въвеждане и титриране отразяват времето преди достигане на нива на фенилаланин в кръвта под 600 микромола/л при установена доза. Приема се, че след достигане на нива на фенилаланин в кръвта под 600 микромола/л при установена доза пациентите се намират във фаза на поддържане.

- ² Реакциите на свръхчувствителност обхващат група от термини, включително остри системни реакции на свръхчувствителност, и може да се проявят като набор от симптоми, включително ангиоедем, замаяност, диспнея, обрив, серумна болест и уртикария.
- ³ Вижте точка „Специални предупреждения и предпазни мерки“.
- ⁴ Честотата на случаите на анафилаксия при постмаркетинговите условия не може да се определи.
- ⁵ Коремната болка отразява следните термини: коремна болка, болка в горната част на корема и коремен дискомфорт.
- ⁶ Понижен фактор на комплемента C3/C4 се определя като промяна от нормална или висока стойност на комплемента на изходното ниво към ниска стойност на комплемента след изходното ниво.
- ⁷ Отразява нива на високочувствителен CRP (high sensitivity CRP, hsCRP) над горната граница на нормата (над 0,287 mg/dl) за период 6 месеца.

Описание на избрани нежелани реакции

Артралгия и други признаци и симптоми, свързани със ставите

В клинични изпитвания 86% от пациентите са получили епизоди, отговарящи на артралгия (включително болка в гърба, мускулно-скелетна болка, болка в крайниците и болка в шията). Артралгия е възниквала най-рано при първата доза и може да възникне по всяко време на лечението. Рискът от възникване на артралгия е 3,1 пъти по-висок във фазата на въвеждане/титриране в сравнение с фазата на поддържане.

5% от пациентите са получили тежка артралгия (силна болка, ограничаваща ежедневните дейности по самообслужване). Епизодите на артралгия са овладявани чрез употреба на съпътстващи лекарствени продукти (напр. нестероидни противовъзпалителни средства, глюкокортикоиди и/или антипиретици), намаляване на дозата, временно спиране на лечението или постоянно спиране на лечението, а 97% от епизодите на артралгия са преминали до датата на приключване на изпитването.

При 7% от пациентите е възникнала упорита артралгия (продължаваща поне 6 месеца). Дозата не е променяна при 96% от епизодите и всички епизоди на упорита артралгия са преминали без последствия.

Реакции на мястото на инжектиране

Съобщени са реакции на мястото на инжектиране при 93% от пациентите. Най-честите реакции на мястото на инжектиране (възникващи при поне 10% от пациентите) са еритем, натъртване, сърбеж, болка, подуване, обрив, втвърдяване и уртикария. Рискът от възникване на реакции на мястото на инжектиране е 5,2 пъти по-висок във фазата на въвеждане/титриране в сравнение с фазата на поддържане.

Реакции на мястото на инжектиране са възниквали най-рано при първата доза и може да възникнат по всяко време на лечението. Средната продължителност на реакциите на мястото на инжектиране е 10 дни и 99% са отзвучали до датата на приключване на изпитването.

Съобщени са три реакции на мястото на инжектиране, отговарящи на грануломатозни кожни лезии (всяка реакция е възникнала при един пациент): грануломатозен дерматит (възникнал 15 месеца след лечението с Palynziq и продължил 16 дни), ксантогранулом (възникнал 12 месеца след лечението с Palynziq и продължил 21 месеца) и диабетната некробиозис липоидика (възникнала 9 месеца след лечението с Palynziq и продължила 9 месеца). Диабетната некробиозис липоидика е лекувана с инжекционни стероиди и е усложнена от инфекция с псевдомонас. Всички тези реакции на мястото на инжектиране са отзвучали. Един пациент е съобщил инфекция на меките тъкани, свързана с мезентериален паникулит, което е довело до окончателно спиране на лечението.

Кожни реакции (такива, които не са ограничени до мястото на инжектиране) с продължителност ≥ 14 дни

В клинични изпитвания 47% от пациентите, лекувани с Palynziq, са получили кожни реакции (такива, които не са ограничени до мястото на инжектиране) с продължителност поне 14 дни. Рискът от възникване на кожни реакции с продължителност поне 14 дни е 1,5 пъти по-висок във фазата на въвеждане/титриране в сравнение с фазата на поддържане.

Най-често съобщаваните кожни реакции (при поне 5% от пациентите) са сърбеж, обрив, еритем и уртикария. Други съобщавани реакции включват ексфолиране на кожата, генерализиран обрив, еритематозен обрив, макуло-папулозен обрив и сърбящ обрив. Средната (SD) продължителност на тези реакции е 63 (76) дни и 86% са отзвучали до момента на приключване на изпитването.

Имуногенност

Всички пациенти, лекувани с Palynziq, са развили траен общ анти тяло-отговор (total antibody, TAb) с антитела срещу пегвалиаза, като при почти всички пациенти са отчетени положителни резултати до седмица 4. Средните титри на TAb са се запазили в хода на дългосрочното лечение (над 3 години след започване на лечението). При почти всички пациенти е установен IgM срещу фенилаланин амоняк лиаза (phenylalanine ammonia lyase, PAL), като са отчетени положителни резултати до 2 месеца след започване на лечението, с поява и средни титри, които постепенно са намалявали с времето. До 4 месеца е установен IgG срещу PAL при почти всички пациенти и средните титри са останали относително стабилни в хода на дългосрочното лечение. При почти всички пациенти са установени индуцирани от пегвалиаза IgM и IgG анти тяло-отговори срещу PEG, а средните титри са достигнали максимална стойност от 1 до 3 месеца след започване на лечението, след което при повечето пациенти са се върнали към изходното ниво до 6 или до 9 месеца след започване на лечението. При болшинството пациенти са установени неутрализиращи антитела (neutralising antibodies, NAb), способни да инхибират активността на ензима PAL, до 1 година след започване на лечението и средните титри са се запазили относително стабилни в хода на дългосрочното лечение.

Всичките 16 пациенти, получили остри системни реакции на свръхчувствителност, са имали отрицателни резултати за специфичен към пегвалиаза IgE във или около момента, в който е възникнал епизод на такава реакция. Тези реакции са отговаряли на механизъм на свръхчувствителност от тип III, медиран от имунен комплекс, и са най-чести в ранните фази на лечение (в периодите на въвеждане и титриране), когато ранният имунен отговор е доминиран от отговори чрез PEG IgM, PEG IgG и PAL IgM, а нивата на C3/C4 са най-ниски. При поддържането с течение на времето реакциите на свръхчувствителност са намалявали, тъй като честотата на тези антитела се е понижавала, а нивата на C3/C4 са се връщали към изходните стойности. Наличието на антитела не е могло да се използва за прогнозиране на реакции на свръхчувствителност.

В клинични изпитвания е наблюдавана пряка корелация между плазмената експозиция на пегвалиаза и намаляването на фенилаланин в кръвта. За плазмената експозиция на пегвалиаза е способствал главно имунният отговор към нея. Пациентите с по-ниски титри на антитела за всички аналити, включително NAb, са имали по-високи концентрации на пегвалиаза поради по-слаб имуномедиран клирънс на пегвалиаза. Вследствие на това тези пациенти са по-склонни да развият хипофенилаланинемия. При пациентите с по-високи титри на антитела са необходими по-високи дози за компенсиране на клирънса и за постигане на понижение на фенилаланина в кръвта. Поради значителните разлики в титрите на антитела при отделните пациенти обаче никой конкретен титър не е могъл да послужи за прогнозиране на дозата пегвалиаза, необходима за постигане на значително понижение на фенилаланина в кръвта, или на развитието на хипофенилаланинемия. По време на ранното лечение (по-малко от 6 месеца след приложението на Palynziq), когато имуномедиираният клирънс е висок, а дозите – ниски, пациентите с по-високи титри на антитела са постигали по-слабо понижение на фенилаланина в кръвта. След узряването на ранния имунен отговор (след повече от 6 месеца на приложение на Palynziq) и коригиране на дозата с цел контролиране на фенилаланина в кръвта при

дългосрочно лечение средните нива на фенилаланин в кръвта са продължили да намаляват при пациентите, които са продължили лечението (вж. точка 5.1). При дългосрочното лечение титрите на антителата са останали стабилни във времето, а увеличаването на дозата не е свързано с повишени титри на антителата. Така при дългосрочното лечение средните нива на дозата също се стабилизират, като се постига траен терапевтичен ефект.

Педиатрична популация

Липсват данни при педиатрични пациенти на възраст под 16 години.

Дванадесет пациенти (11 пациенти от проучване 301) на възраст от 16 до 18 години са получавали лечение с Palynziq. Нежеланите реакции са сходни по тип и честота с тези при възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В клинични изпитвания са изследвани дози пегвалиаза до 150 mg/ден и не са установени конкретни признаци или симптоми след тези по-високи дози. Не са наблюдавани разлики в профила на безопасност. Относно лечение на нежелани реакции вж. точки 4.4 и 4.8.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, Ензими, АТС код: A16AB19

Пегвалиаза е rAvPAL, конюгирана с линеен NHS-PEG 20 kDa при степен на заместване 28 до 44 мола полимер/мол протеин. Средната молекулна маса е приблизително 1 000 kDa, от които частта протеин съставлява приблизително 248 kDa.

Механизъм на действие

Пегвалиазата е пегилиран рекомбиниран ензим – фенилаланин амоняк лиаза, който превръща фенилаланин в амоняк и *транс*-канелена киселина, елиминирани основно чрез чернодробен метаболизъм.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефектите на Palynziq при лечение на ФКУ са демонстрирани при пациенти с фенилкетонурия в проучване 301 – открито проучване за започване на лечение с Palynziq, и в проучване 302 – последващо проучване за оценка на ефикасността.

Проучване 301: Започване на лечение (въвеждане и титриране)

Проучване 301 е открито, рандомизирано (1:1), многоцентрово проучване при пациенти с ФКУ за оценка на безопасността и поносимостта на прилаган самостоятелно Palynziq във въвеждаща/титрираща/поддържаща схема на прилагане. Включените 261 пациенти са на възраст от 16 до 55 години (средно: 29 години) и са имали изходна средна стойност на

фенилаланин в кръвта 1 233 микромола/л. При започване на лечението 253 (97%) пациенти са имали недостатъчен контрол на фенилаланин в кръвта (нива на фенилаланин в кръвта над 600 микромола/л), а 8 пациенти са имали нива на фенилаланин в кръвта, по-малки или равни на 600 микромола/л. Пациентите, лекувани преди това със сапроптерин, е трябвало да спрат лечението поне 14 дни преди първата доза Palynziq. На изходното ниво 149 (57%) пациенти са набавяли част от общия прием на протеини чрез лечебна храна, а 41 от 261 (16%) пациенти са на диета с ограничен прием на фенилаланин (определена като набавяне на повече от 75% от общия прием на протеини чрез лечебна храна). Пациентите са започнали лечението с Palynziq с въвеждаща схема (2,5 mg веднъж седмично за 4 седмици) и дозата им е титрирана на стъпки (увеличаване на дозата и честотата на прием) до достигане на таргетната доза 20 mg веднъж дневно или 40 mg веднъж дневно, на която са рандомизирани. Продължителността на титриране е вариала при отделните пациенти и е съобразена с поносимостта на пациентите (до 30 седмици). Поддържащият период в проучването е определен като поне 3 седмици прилагане при рандомизиране на 20 mg или 40 mg веднъж дневно.

От 261 включени пациенти 195 (75%) са достигнали поддържаща доза, на която са рандомизирани (103 пациенти в рамото 20 mg веднъж дневно и 92 пациенти в рамото 40 mg веднъж дневно). Пациентите, рандомизирани в рамото на 20 mg веднъж дневно са достигнали поддържащата си доза за време с медиана 10 седмици (диапазон: 9 – 29 седмици), а пациентите, рандомизирани в рамото на 40 mg веднъж дневно са достигнали поддържащата си доза за време с медиана 11 седмици (диапазон: 10 – 33 седмици). От всичките 261 пациенти, включени в проучване 301, 152 са продължили към периода за определяне на допустимост в проучване 302, а 51 са продължили директно от проучване 301 към периода на дългосрочното продължение в проучване 302.

Проучване 302: Оценка на ефикасността

Проучване 302 е последващо проучване (от проучване 301) и включва: открит период за определяне на допустимост; двойнослеп, плацебо-контролиран период на изпитване с рандомизирано спиране на лечението (randomised discontinuation trial, RDT) и открит период на дългосрочно продължение.

Период за определяне на допустимост

Общо 164 пациенти, лекувани преди това с Palynziq (152 пациенти от проучване 301 и 12 пациенти от други изпитвания на Palynziq), са продължили лечението за период до 13 седмици.

От всички 164 пациенти, включени в периода за определяне на допустимост в проучване 302, 86 са изпълнили критерия за допустимост (постигнали поне 20% намаление на средния фенилаланин в кръвта спрямо изходното ниво преди лечението чрез дозата, на която са рандомизирани, за период до 13 седмици) и са продължили към RDT, 12 са прекъснали лечението, а 57 не са включени в RDT и са продължили лечението с Palynziq в периода на дългосрочно продължение в проучване 302, където са имали възможност да увеличат дозата си.

Период на изпитване с рандомизирано спиране на лечението (RDT)

В двойнослепия, плацебо-контролиран RDT пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 на продължаване на приложението (20 mg/ден или 40 mg/ден), на което са били рандомизирани, или на прием на съответстващо плацебо, в продължение на 8 седмици.

Първичната крайна точка е промяната на нивата на фенилаланин в кръвта от изходното ниво в RDT до седмица 8 на RDT. Лекуваните с Palynziq пациенти са успели да поддържат понижен фенилаланин в кръвта в сравнение с пациентите, приемащи плацебо, чиито нива на фенилаланин в кръвта след 8 седмици са се върнали към изходните нива преди лечението ($p < 0,0001$, вж. таблица 3).

Таблица 3: Промяна на средната стойност на най-малките квадрати (least squares, LS) на концентрацията на фенилаланин в кръвта (микромола/л) от изходното ниво в RDT до седмица 8 на RDT при пациенти с ФКУ (проучване 302)

Рамо на рандомизиране в проучването	Концентрация на фенилаланин в кръвта (микромола/л) Средна (SD)			Средна промяна в LS от изходното ниво в RDT на проучване 302 до седмица 8 (95% CI)	Разлика в лечението като промяна на средната стойност на LS (95% CI) Р-стойност ²
	Изходно ниво преди лечението ¹	Изходно ниво в RDT на проучване 302	Седмица 8 в RDT на проучване 302		
Palynziq 20 mg веднъж дневно 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
Плацебо 20 mg веднъж дневно 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 веднъж дневно 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
Плацебо 40 mg веднъж дневно 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 Ниво на фенилаланин в кръвта преди започване на лечение с Palynziq.

² Въз основа на метода на смесен модел с многократни измервания (mixed model repeated measures, MMRM) с фактори: рамо на лечение, посещение и взаимодействие между рамото на лечение и посещението (времевият профил на промените на фенилаланина в кръвта е оценен поотделно за всяко рамо на лечение), коригиращи модела съобразно концентрацията на фенилаланин в кръвта на изходното ниво.

³ Девет пациенти от рамената на лечение с Palynziq (20 mg/ден или 40 mg/ден) са изключени от анализа на седмица 8: 4 пациенти не са завършили RDT поради нежелани събития (1 пациент е спрял лечението, а 3 са преминали към периода на дългосрочно продължение), а останалите 5 пациенти не са преминали оценяването на фенилаланин във времевия интервал за седмица 8 (ден 43 до 56).

⁴ Пет пациенти от рамената на лечение с плацебо (20 mg/ден или 40 mg/ден) са изключени от анализа на седмица 8:

1 пациент не е завършил RDT поради нежелано събитие и е преминал към периода на дългосрочно продължение, а останалите 4 пациенти не са преминали оценяването на фенилаланин във времевия интервал за седмица 8 (ден 43 до 56).

В този период са оценени също симптомите на невнимание и симптомите, свързани с настроението. В този 8-седмичен период не са наблюдавани разлики по отношение на невниманието и настроението между пациентите, рандомизирани на плацебо, и тези, рандомизирани на Palynziq.

Период на дългосрочно продължение

В периода на открито дългосрочно продължение пациентите са продължили лечението с Palynziq, като дозата е коригирана (5, 10, 20, 40 и 60 mg/ден) от лекаря с цел постигане на допълнително понижение на фенилаланина в кръвта и поддържане на достигнатите преди това нива на фенилаланин.

До момента на приключване на изпитванията 188 от 261 пациенти са получили лечение за поне 1 година, 4 пациенти са завършили лечението, а 69 са го прекъснали през първата година. От тези 188 пациенти 165 са получили лечение за поне 2 години, 22 пациенти са прекъснали през втората година, а 9 са прекъснали след 2 години лечение. От всичките 100 пациенти, които са прекъснали лечението, 40 са го направили поради нежелано събитие, 29 по собствено решение, 10 по решение на лекаря, а 21 поради други причини (напр. липса на възможност за проследяване, бременност или отклонение от протокола).

В таблица 4 и фигура 1 са представени резултати за ефикасност във времето.

Нива на фенилаланин във времето

Средните нива на фенилаланин в кръвта са намалели от 1 233 микромола/л на изходното ниво до 565 микромола/л на месец 12 (n = 164) и 333 микромола/л на месец 24 (n = 89), като тези понижения са поддържани до месец 36 (371 микромола/л; n = 84) (вж. таблица 4 и фигура 1). Медианата на промяната спрямо изходното ниво е -634 микромола/л на месец 12, -968 микромола/л на месец 24 и -895 микромола/л на месец 36.

Невнимание по ADHD и обърканост по PKU-POMS във времето

Симптомите на невнимание са оценени с помощта на подskalата за невнимание от оценката на изследователя по скалата за оценка на синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност (Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale, ADHD-RS IV). Подskalата на ADHD-RS IV за невнимание варира от 0 до 27, като по-високите стойности показват по-голяма степен на увреждане, а скор под 9 показва, че пациентът е асимптоматичен (т.е. има скор, който е в границите на нормата). Резултатите от подskalата на ADHD за невнимание с течение на времето са показани в таблица 4. Средното намаляване (което предполага подобрение) на невниманието по ADHD-RS спрямо изходното ниво е над минималната клиничнозначима разлика (minimally clinically important difference, MCID) при възрастни с ADHD (определена като намаляване с поне 5,2) на месец 18 (n = 168; намаляване с 5,3), месец 24 (n = 159; намаляване с 5,9) и месец 36 (n = 142; намаляване с 6,6). При пациентите със скор на невниманието по ADHD > 9 (който предполага симптоми на невнимание на изходното ниво) средното намаляване на този скор спрямо изходното ниво (което предполага подобрение) е над MCID, оценена при възрастни с ADHD на месец 12 (n = 80; намаляване със 7,8), месец 18 (n = 78; намаляване с 8,9), месец 24 (n = 76; намаляване с 9,6) и месец 36 (n = 66; намаляване с 10,7).

Симптомите, свързани с настроението (обърканост, умора, депресия, напрежение-тревожност, възбуда и гняв) са оценени с помощта на инструмента „профил на състоянието на настроението“ (Profile of Mood States, POMS), променен конкретно за ФКУ (PKU-POMS). Подskalата на PKU-POMS за обърканост (варираща от 0 до 12 точки, където по-високите стойности показват по-голяма степен на увреждане) е приета за най-чувствителна към промените в нивата на фенилаланин в кръвта. В таблица 4 са показани резултатите за обърканост спрямо времето по подskalата на PKU-POMS. Средната промяна спрямо изходното ниво по тази подскала (която предполага подобрение) е над MCID (определена като намаляване с поне 1) на месец 12 (n = 130; намаляване с 1,6), месец 18 (n = 123; намаляване с 2), месец 24 (n = 116; намаляване с 2,2) и месец 36 (n = 103; намаляване с 2,2).

Промени на приема на протеини чрез нормална (не лечебна) храна във времето

Медианата на приема на протеини чрез нормална (не лечебна) храна се е увеличила на месец 12 (увеличение с 4 g спрямо изходното ниво), месец 24 (увеличение с 14 g спрямо изходното ниво) и месец 36 (увеличение с 20 g спрямо изходното ниво).

Фигура 1: Средни (SE) нива на фенилаланин спрямо времето

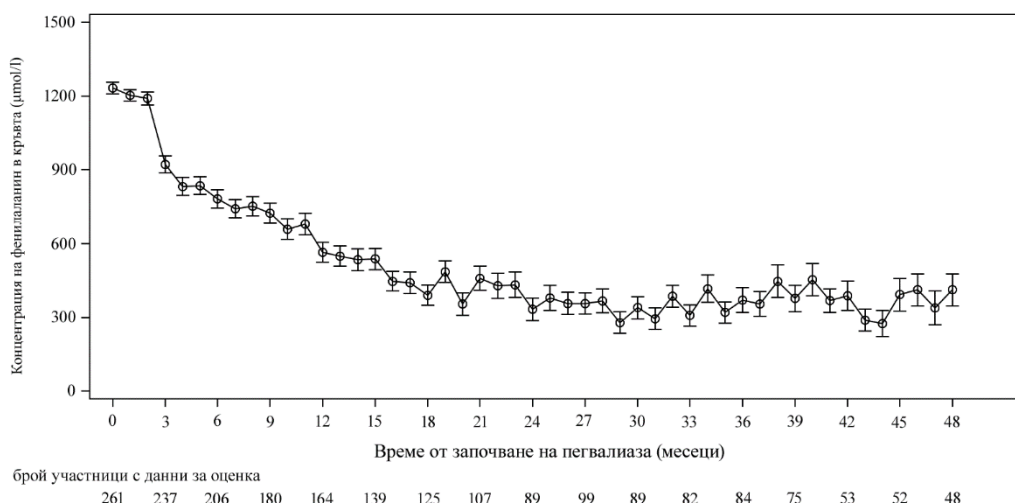


Таблица 4: Резултати за ефикасността на месец 12, месец 18, месец 24 и месец 36 при пациенти, лекувани с Palynziq

	Изходно ниво	Месец 12	Месец 18	Месец 24	Месец 36
Фенилаланин в кръвта¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Средна стойност (SD) на фенилаланин в кръвта (микромола/l)	1 233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Промяна спрямо изходното ниво (микромола/l)	—	—662 (588)	—883 (565)	—882 (563)	—911 (563)
Средна (SD)	—	—634	—920	—968	—895
Медиана	—	—634	—920	—968	—895
Подскала на ADHD за невнимание³ (оценка на изследователя)					
N	253	178	175	166	147
Среден (SD) скор за невнимание	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Промяна в скор за невнимание (n) ⁴ спрямо изходното ниво	—	n = 172	n = 168	n = 159	n = 142
Средна (SD)	—	—4,7 (5,6)	—5,3 (5,9)	—5,9 (6,1)	—6,6 (6,1)
Медиана	—	—4	—5	—5	—5
Подскала на ADHD за невнимание³ (оценка на изследователя) със скор на изходното ниво > 9					
N	116	80	78	76	66
Среден (SD) скор за невнимание	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Промяна в скор за невнимание (n) ⁴ спрямо изходното ниво	—	n = 80	n = 78	n = 76	n = 66
Средна (SD)	—	—7,8 (5,5)	—8,9 (5,8)	—9,6 (5,9)	—10,7 (6,0)
Медиана	—	—7	—9	—10	—12
Подскала на PKU-POMS за обърканост³ (самооценка)					
N	170	181	178	168	152
Средна (SD) оценка за обърканост	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)

	Изходно ниво	Месец 12	Месец 18	Месец 24	Месец 36
Промяна в скората за обърканост (n) ⁴ спрямо изходното ниво	–	n = 130	n = 123	n = 116	n = 103
Средна (SD)		–1,6 (2,5)	–2 (2,8)	–2,2 (2,7)	–2,2 (3,0)
Медиана		–1	–2	–2	–2
Прием на протеини чрез нормална (не лечебна) храна (g)					
N	250	160	111	83	80
Средна (SD)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Промяна в приема на протеини спрямо изходното ниво (n) ⁴	–	n = 154	n = 106	n = 80	n = 78
Средна (SD)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Медиана		4	9	14	20

¹ Стойностите на фенилаланин след изходното ниво са съпоставени с най-близкото месечно посещение (т.е. в интервал 1 месец).

² Отразява броя на пациентите, достигнали времева точка (месец 12/месец 18/месец 24/месец 36) на лечение, преди да бъде заключена базата данни, и са имали планирана оценка на фенилаланин в тази времева точка.

³ Стойностите на невнимание по ADHD/обърканост по PKU-POMS след изходното ниво са съпоставени с най-близкото 3-месечно посещение (т.е. в интервал 3 месеца).

⁴ Промяната спрямо изходното ниво е въз основа на участници, които и в двете времеви точки са имали налични измервания. Не на всички участници е направена оценка на изходното ниво за невнимание по ADHD и за обърканост по POMS в началото на проучването.

От 253 пациенти, които са имали недостатъчен контрол на фенилаланин в кръвта (нива на фенилаланин в кръвта над 600 микромола/l) на изходното ниво в проучване 301:

- 54%, 69% и 72% от пациентите са достигнали ниво на фенилаланин в кръвта ≤ 600 микромола/l съответно до 12, 24 и 36 месеца;
- 44%, 62% и 67% от пациентите са достигнали ниво на фенилаланин в кръвта ≤ 360 микромола/l съответно до 12, 24 и 36 месеца.

Влияние на намаляването на фенилаланин в кръвта върху невниманието по ADHD и объркаността по PKU-POMS

Анализ по подskalите на ADHD за невнимание и PKU-POMS за обърканост съобразно промяната на фенилаланина в кръвта спрямо изходните квартали е показал, че пациентите с най-голямо намаляване на фенилаланин имат най-голямо подобрене по подskalите на ADHD за невнимание и PKU-POMS за обърканост.

Педиатрична популация

Липсват данни за педиатрични пациенти на възраст под 16 години.

От всички 261 пациенти в проучване 301 към момента на включването 11 са на възраст между 16 и 18 години. Всичките 11 пациенти са имали недостатъчен контрол на фенилаланин в кръвта (нива на фенилаланин в кръвта над 600 микромола/l) на изходното ниво. Тези пациенти са преминали същата схема на въвеждане/титриране/поддържане в проучването като пациентите на възраст 18 и повече години. Средната (SD) промяна спрямо изходното ниво е 20 (323) микромола/l на месец 12 (n = 9), –460 (685) микромола/l на месец 24 (n = 5) и –783 (406) микромола/l на месец 36 (n = 5). От 11 пациенти, първоначално включени в проучване 301, 3 са достигнали нива на фенилаланин в кръвта ≤ 600 микромола/l до 12 месеца, 7 са ги достигнали до 24 месеца и 8 са достигнали тази граница до 36 месеца.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Palynziq в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на хипофенилаланинемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Пегвалиаза е пегилирана рекомбинантна фенилаланин амоняк лиаза (rAvPAL), получена от цианобактерията *Anabaena variabilis*, експресирана в *Escherichia coli*. Целта на пегилирането на rAvPAL е да се намали имунното разпознаване на бактериалния протеин rAvPAL и да се удължи полуживотът му.

Фармакокинетиката на пегвалиаза показва висока степен на интериндивидуална и интраиндивидуална вариабилност при пациентите поради хетерогенността на имунния отговор при възрастни пациенти с ФКУ. Имунният отговор влияе върху клирънса и времето до достигане на стационарно състояние. Имунният отговор става траен за 6 до 9 месеца общо лечение.

Абсорбция

След приложение на единична доза подкожно (0,01, 0,03 или 0,1 mg/kg) пегвалиаза се абсорбира бавно с медиана на t_{max} от 3,5 до 4 дни (диапазон при отделните пациенти от 2,5 до 7 дни). Бионаличността не се влияе от различните места на инжектиране по тялото (вж. точка 4.2). Абсолютната бионаличност при хора не е известна.

Разпределение

Средната стойност (SD) на привидния обем на разпределение (V_z/F) в стационарно състояние след приложение на дози 20 mg и 40 mg е съответно 26,4 l (64,8 l) и 22,2 l (19,7 l).

Биотрансформация

След ъптейк в клетката се очаква фенилаланин амоняк лиазата (PAL) да се метаболизира чрез катаболитни пътища и да се разгради до малки пептиди и аминокиселини. Молекулата на PEG е метаболитно стабилна и се очаква да бъде отделена от протеина PAL и елиминирана основно чрез бъбречна филтрация.

Елиминиране

След многократно приложение пегвалиаза се очисти основно чрез имуномедиирани механизми. В клинични изпитвания са установени антитела срещу PAL, PEG и пегвалиаза основно като IgG и IgM. Наблюдавани са също относително ниски титри на IgE. В поддържащата фаза на лечението се очаква достигане на стационарно състояние от 4 до 24 седмици след започване на поддържащото прилагане. Средният (SD) полуживот при 20 mg и 40 mg е съответно 47,3 часа (41,6 часа) and 60,2 часа (44,6 часа). Стойностите на плазмения полуживот при отделните пациенти варират от 14 до 132 часа. Очаква се молекулата на PEG да се елиминира основно чрез бъбречна филтрация.

Линейност/нелинейност

При увеличаване на дозата от 20 mg/ден до 40 mg/ден и от 40 mg/ден до 60 mg/ден е наблюдавано по-голямо от пропорционално на дозата увеличаване на експозицията.

Специални популации

Анализът на данните за концентрацията на пегвалиаза от клинични изпитвания показва, че телесното тегло, полът и възрастта не оказват забележимо влияние върху фармакокинетиката на пегвалиаза. Не са провеждани клинични изпитвания за оценка на влиянието на бъбречно или чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на пегвалиаза.

Влияние на експозицията

ФК/ФД анализ на базата на данните от проучване Фаза III демонстрира обратно пропорционална зависимост между експозицията на пегвалиаза и нивата на фенилаланин, която може да се влияе от хранителния прием на фенилаланин. При ниски концентрации на пегвалиаза в плазмата $C_{trough} < 10\,000\text{ ng/ml}$, пациентите с по-висок прием на фенилаланин с храната обикновено имат по-високи нива на фенилаланин в кръвта, отколкото пациентите със същата C_{trough} и по-нисък прием на фенилаланин с храната, което подсказва за насищане на ензима (т.е. $rAvPAL$). При високи концентрации на пегвалиаза $C_{trough} \geq 10\,000\text{ ng/ml}$, повечето нива на фенилаланин в кръвта (97%) са ≤ 30 микромола/l, дори при висок прием на фенилаланин с храната. Поради това трябва да се обмисли намаляване на дозата пегвалиаза при пациенти, които развиват хипофенилаланинемия, въпреки подходящите нива на прием на протеини (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдавано е зависимо от дозата понижение в наддаването на телесно тегло, което се дължи на намалени под нормалните нива на фенилаланин в плазмата при здрави животни (маймуни, плъхове и зайци), в проучвания за токсичност с единична доза и токсичност при многократно прилагане, както и в проучвания за токсичност върху развитието и репродуктивна токсичност с пегвалиаза. Намаленият фенилаланин в плазмата и пониженото наддаване на телесно тегло са обратими след спиране на лечението.

При дългоопашати макаци честотата и тежестта на възпаление на артериите са зависими от дозата, като то е наблюдавано в голям брой различни органи и тъкани при клиничнозначими експозиции в 4- и 39-седмичните проучвания за токсичност при многократно прилагане. Наблюдаваното в тези проучвания възпаление на артериите е включвало малки артерии и артериоли в голям брой различни органи и тъкани и в местата на подкожно инжектиране. Артериитът се дължи на имуномедиирания отговор, свързан с хроничното приложение на чужд протеин на животните. Възпалението на съдовете, наблюдавано в тези проучвания, е обратимо след спиране на лечението.

В 4- и 26-седмичните проучвания за токсичност при многократно прилагане е наблюдавана зависима от дозата вакуолизация, дължаща се на лечението с пегвалиаза, при клинично-значими експозиции в много органи и тъкани при плъхове, но не и при дългоопашати макаци. Не е наблюдавана вакуолизация в мозъка. Вакуолите във всички тъкани освен бъбреците изчезват или намаляват до края на възстановителния период, което предполага частична обратимост. Наблюдаваната в тези проучвания вакуолизация не е свързана с токсичност по отношение на който и да е орган, както е определено чрез клинична биохимия/анализ на урина и хистопатологичен анализ. Клиничната значимост на тези находки и функционалните последиствия не са известни.

Нежеланите ефекти на пегвалиаза върху репродукцията и развитието при плъхове и зайци са зависими от дозата и са включвали понижена честота на имплантации, намален размер на котилото, понижено тегло на фетуса и по-чести фетални изменения. Допълнителните находки при зайци са включвали повишена честота на аборти, фетални малформации и ембрионална/фетална смъртност. Тези находки са установени при наличие на токсичност за майката (понижено телесно тегло, понижено тегло на яйчиците и намалена консумация на храна) и са свързани с чувствително понижен фенилаланин в кръвта на майката под нормалните нива при животни без ФКУ. Не е оценен приносът на изчерпването на фенилаланин при майката към честотата на ефектите върху ембриофеталното развитие.

В пери/постнаталното проучване пегвалиаза понижава теглото на малките, размера на котилото и преживяемостта на потомството по време на периода на лактация и освен това забавя половото съзряване на потомството, когато е прилагана ежедневно при плъхове в доза 20 mg/kg подкожно. Ефектите при потомството са свързани с токсичност за майката.

Не са провеждани дългосрочни проучвания с пегвалиаза при животни за оценка на канцерогенния или мутагенния потенциал. Предвид механизма на действие не се очаква пегвалиаза да има туморогенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трометамол
Трометамолов хидрохлорид
Натриев хлорид
транс-канелена киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

Palynziq може да се съхранява в запечатания блистер извън хладилник (под 25°C) еднократно за период от 30 дни, като се пази далеч от източници на топлина. След изваждане от хладилника лекарственият продукт не трябва да се поставя обратно в хладилник.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Вижте точка 6.3 за допълнителна информация относно съхранението извън хладилник (под 25°C).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml предварително напълнена спринцовка, изработена от боросиликатно стъкло тип I, снабдена с игла размер 26 от неръждаема стомана, обезопасяващо устройство на иглата, бутало от полипропилен и запушалка на спринцовката от хлоробутилова или бромобутилова гума с флуорполимерно покритие. Автоматичният предпазител на иглата се състои от поликарбонатен прозрачен предпазител на иглата и поставена в него пружина от неръждаема стомана. След инжектирането пружината се разтяга, в резултат на което предпазителят покрива иглата.

2,5 mg предварително напълнена спринцовка (бяло бутало)

Всяка картонена кутия съдържа 1 предварително напълнена спринцовка.

10 mg предварително напълнена спринцовка (зелено бутало)

Всяка картонена кутия съдържа 1 предварително напълнена спринцовка.

20 mg предварително напълнена спринцовка (синьо бутало)

Всяка картонена кутия съдържа 1 или 10 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. След инжектиране иглата автоматично се прибира в предпазителя, който безопасно я покрива.

Указания за подготовка и приложение на Palynziq се съдържат в листовката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ирландия
P43 R298

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1362/001 2,5 mg предварително напълнена спринцовка x 1
EU/1/19/1362/002 10 mg предварително напълнена спринцовка x 1
EU/1/19/1362/003 20 mg предварително напълнена спринцовка x 1
EU/1/19/1362/004 20 mg предварително напълнени спринцовки x 10

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 май 2019 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/YYYY

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)
ИПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

или

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer Gasse 5-11
Vienna, A1121
Австрия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Palynziq във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува с Националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където се продава Palynziq, всички медицински специалисти и пациенти, болногледачи и наблюдатели, от които се очаква да предписват, използват или наблюдават приложението на Palynziq, имат достъп до/са снабдени със следния обучителен пакет:

- Обучителни материали за лекаря
- Информационен пакет за пациента
- **Обучителните материали за лекаря** трябва да съдържат:
 - Кратка характеристика на продукта
 - Ръководство за медицинските специалисти
- **Ръководството за медицинските специалисти** трябва да съдържа следните ключови елементи:
 - Информация относно риска от остри системни реакции на свръхчувствителност и детайли относно мерките за свеждане на риска до минимум, необходими за свеждане на този риск до минимум (т.е. премедикация, наличие на обучен наблюдател, предписване на устройство за инжектиране на адреналин)
 - Овластяване на остри системни реакции на свръхчувствителност и информация за повторно лечение
 - Ключови съобщения, които трябва да бъдат предадени и основни принципи, които трябва да се спазват преди самостоятелно инжектиране от пациента, по-конкретно:
 - обучение на пациентите за разпознаване на признаците и симптомите на остри системни реакции на свръхчувствителност и действията, които трябва да се предприемат, ако настъпи такава реакция;
 - предписване на устройство за инжектиране на адреналин и обучение за неговото използване
 - изисквания за премедикация
 - осигуряване на подходящи указания за самостоятелно приложение на пегвалиаза
 - оценка на уменията за инжектиране при самостоятелно инжектиране от пациента
 - изискване за присъствие на обучен наблюдател поне през първите 6 месеца от лечението
 - обучение на наблюдателя да разпознава признаците и симптомите на остри системни реакции на свръхчувствителност, да търси незабавно медицинска помощ при възникване на реакция и как правилно да използва устройството за инжектиране на адреналин;
 - предоставяне на ръководство за пациенти и обучени наблюдатели и сигнална карта на пациента
 - Информация относно обсервационното проучване за оценка на дългосрочната безопасност и значението на приноса към такова проучване, където е приложимо

- **Информационният пакет за пациента** трябва да съдържа:
 - Листовка
 - Ръководство за пациенти и обучени наблюдатели
 - Сигнална карта на пациента

- **Ръководството за пациенти и обучени наблюдатели** трябва да съдържа следните ключови съобщения:
 - Описание на признаците и симптомите на тежки алергични реакции
 - Информация за действията, които трябва да се предприемат от пациента и/или обучен наблюдател в случай на поява на тежка алергична реакция
 - Описание на мерките за свеждане на риска до минимум, необходими за свеждане до минимум на риска, по-специално от тежки алергични реакции:
 - Изисквания за премедикация
 - Изискване за носене на устройство за инжектиране на адреналин по всяко време
 - Изискване за присъствие на обучен наблюдател поне през първите 6 месеца от лечението
 - Необходимостта от връзка с предписващия лекар в случай на тежка алергична реакция преди продължаване на лечението
 - Значението на носенето на сигналната карта на пациента

- **Сигналната карта на пациента** трябва да съдържа следните ключови съобщения:
 - Предупредително съобщение за медицинските специалисти, които лекуват пациента по всяко време, че пациентът използва Palynziq и употребата му се свързва с поява на тежки алергични реакции
 - Признаци или симптоми на тежки алергични реакции и действия, които трябва да се предприемат в случай на такава реакция
 - Значението на носенето на устройство за инжектиране на адреналин и сигналната карта на пациента по всяко време
 - Данни за пациента за спешен контакт и данни за контакт на предписващия лекар

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

2,5 MG КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Palynziq 2,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
пегвалиаза

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 2,5 mg пегвалиаза в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: трометамол, трометамолов хидрохлорид, натриев хлорид, *транс*-канелена киселина, вода за инжекции. За допълнителна информация вж. листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Може да се съхранява извън хладилник (под 25°C) еднократно за период от 30 дни.

Дата на изваждане от хладилника: ____/____/____

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ирландия
P43 R298

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1362/001 2,5 mg предварително напълнена спринцовка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Palynziq 2,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЗАПЕЧАТВАЩО ФОЛИО НА БЛИСТЕРА НА 2,5 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО
НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Palynziq 2,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
пегвалиаза

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioMarin International Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Подкожно приложение

Дата на изваждане от хладилника: ____/____/____

Отлепете тук

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

2,5 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Palynziq инжекция 2,5 mg
пегвалиаза
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ 10 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Palynziq 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
пегвалиаза

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 10 mg пегвалиаза в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: трометамол, трометамол хидрохлорид, натриев хлорид, *транс*-канелена киселина, вода за инжекции. За допълнителна информация вж. листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Може да се съхранява извън хладилник (под 25°C) еднократно за период от 30 дни.

Дата на изваждане от хладилника: ____/____/____

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ирландия
P43 R298

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1362/002 10 mg предварително напълнена спринцовка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Palynziq 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЗАПЕЧАТВАЩО ФОЛИО НА БЛИСТЕРА НА 10 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА
СПРИНЦОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Palynziq 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
пегвалиаза

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioMarin International Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Подкожно приложение

Дата на изваждане от хладилника: ____/____/____

Отлепете тук

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

10 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Palynziq инжекция 10 mg
пегвалиаза
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ 20 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Palynziq 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
пегвалиаза

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg пегвалиаза в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: трометамол, трометамол хидрохлорид, натриев хлорид, *транс*-канелена киселина, вода за инжекции. За допълнителна информация вж. листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка
10 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Може да се съхранява извън хладилник (под 25°C) еднократно за период от 30 дни.

Дата на изваждане от хладилника: ____/____/____

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ирландия
P43 R298

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1362/003 20 mg предварително напълнена спринцовка x 1
EU/1/19/1362/004 20 mg предварително напълнени спринцовки x 10

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Palynziq 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ЗАПЕЧАТВАЩО ФОЛИО НА БЛИСТЕРА НА 20 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА
СПРИНЦОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Palynziq 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
пегвалиаза

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioMarin International Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Подкожно приложение

Дата на изваждане от хладилника: ____/____/____

Отлепете тук

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

20 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Palynziq инжекция 20 mg
пегвалиаза
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Palynziq 2,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Palynziq 10 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Palynziq 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
пегвалиаза (pegvaliase)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Palynziq и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Palynziq
3. Как да използвате Palynziq
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Palynziq
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Palynziq и за какво се използва

Palynziq съдържа активното вещество пегвалиаза – ензим, който може да разгражда в организма вещество, наречено фенилаланин. Palynziq се използва за лечение на пациенти на възраст 16 и повече години с фенилкетонурия (ФКУ), която е рядко наследствено заболяване, което е причина за натрупване на фенилаланина от протеините в храната в организма. Хората с фенилкетонурия имат високи нива на фенилаланин и това може да доведе до сериозни проблеми със здравето. Palynziq намалява нивата на фенилаланин в кръвта при пациенти, които имат фенилкетонурия и чиито нива на фенилаланин в кръвта не могат да се поддържат под 600 микромола/л чрез други средства, например диета.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Palynziq

Не използвайте Palynziq

- ако сте силно алергични към пегвалиаза, към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към друго лекарство, съдържащо полиетиленгликол (ПЕГ).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Palynziq.

Алергични реакции

Може да получите алергични реакции, когато се лекувате с Palynziq. Лекарят ще Ви каже как да се справите с алергичните реакции въз основа на тежестта им и ще Ви предпише допълнителни лекарства за тази цел.

Преди да използвате Palynziq, трябва да кажете на лекаря си, ако не можете или не искате да използвате устройство за инжектиране на адреналин с цел лечение на алергична реакция към Palynziq.

Palynziq може да предизвика тежки алергични реакции, които може да бъдат животозастрашаващи и да възникнат по всяко време след инжектирането на Palynziq.

• ***Спрете инжектирането на Palynziq, ако възникне някой от следните симптоми:***

- подуване на лицето, очите, устните, устата, гърлото, езика, ръцете и/или краката;
- затруднено дишане или хрипове;
- усещане за стягане в гърлото или задавяне;
- затруднено преглъщане или говорене;
- усещане за замайване или прималяване;
- загуба на контрол върху уринирането или изхождането;
- учестено сърцебиене;
- копривна треска (като сърбящ надигнат кожен обрив), която се разпространява бързо;
- зачервяване;
- силни стомашни спазми или болка, повръщане или диария.

• ***Използвайте устройството за инжектиране на адреналин съгласно указанията на лекаря Ви и потърсете спешна медицинска помощ.***

Лекарят ще Ви предпише устройство за инжектиране на адреналин, което да използвате при тежка алергична реакция. Лекарят ще обучи Вас и някой, който Ви помага, кога и как да използвате адреналин. Винаги носете устройството за инжектиране на адреналин със себе си.

Поне през първите 6 месеца от лечението някой трябва да бъде с Вас, когато самостоятелно си инжектирате Palynziq. Този човек трябва да остава с Вас поне 1 час след инжектирането, за да Ви наблюдава за признаци и симптоми на тежка алергична реакция и при необходимост да Ви постави инжекция адреналин и да повика спешна медицинска помощ.

Ако получите тежка алергична реакция, не продължавайте да използвате Palynziq, преди да говорите с лекаря, който Ви предписва Palynziq. Трябва да кажете на лекаря си, че сте получили тежка алергична реакция. Лекарят ще Ви каже дали може да продължите лечението с Palynziq.

Време, необходимо за понижаване на нивата на фенилаланин в кръвта Ви

Лекарят ще започне лечението Ви с ниска доза Palynziq и бавно ще я увеличава. Установяването на дозата, която е най-подходяща за понижаване на нивата на фенилаланин в кръвта Ви, ще отнеме време. Повечето хора реагират до 18 месеца, но това понякога може да отнеме до 30 месеца.

Инжектиране на други лекарства, които съдържат PEG, по време на употребата на Palynziq
Palynziq съдържа съставка, наречена полиетиленгликол (ПЕГ). Ако си инжектирате Palynziq заедно с друго инжекционно лекарство, съдържащо полиетиленгликол, например пегилиран медроксипрогестеронов ацетат, може да получите алергична реакция. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако си инжектирате, наскоро сте си инжектирали или е възможно да си инжектирате други лекарства.

Твърде ниски нива на фенилаланин в кръвта

Когато използвате Palynziq, нивата на фенилаланин в кръвта Ви може да станат твърде ниски. Лекарят Ви ще проверява нивата на фенилаланин в кръвта Ви ежемесечно. Ако нивата на фенилаланин в кръвта Ви са твърде ниски, лекарят може да поиска да промените диетата си и/или да понижи дозата Ви Palynziq. Лекарят Ви ще проверява нивата на фенилаланин в кръвта Ви на всеки 2 седмици, докато възвърнат нормалната си стойност.

Деца и юноши

Не е известно дали Palynziq е безопасен и ефективен при деца и юноши на възраст под 16 години, които имат фенилкетонурия, и затова не трябва да се използва при хора на възраст под 16 години.

Други лекарства и Palynziq

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Palynziq не се препоръчва по време на бременност, освен ако състоянието Ви изисква лечение с Palynziq и останалите начини за контролиране на нивата на фенилаланин в кръвта Ви не действат. Ако нивата на фенилаланин в кръвта Ви са твърде високи или твърде ниски по време на бременността, това може да навреди на бебето Ви. Вие и лекарят Ви ще определите най-подходящия за Вас начин да поддържате нивата на фенилаланин в кръвта си. Много е важно да контролирате нивата на фенилаланин преди и по време на бременност.

Не е известно дали Palynziq преминава в кърмата и дали ще засегне бебето Ви. Говорете с Вашия медицински специалист относно най-добрия начин да храните бебето си, ако използвате Palynziq.

Не е известно дали Palynziq влияе върху фертилитета. Проучвания при животни предполагат, че жените може да срещнат трудности при забременяване, ако нивата на фенилаланин в кръвта им са необичайно ниски.

Шофиране и работа с машини

Palynziq може да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини, ако получите тежка алергична реакция.

Palynziq съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една предварително напълнена спринцовка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Palynziq

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Palynziq се прилага като инжекция под кожата (подкожна инжекция).

Доза

- Ще започнете приема на Palynziq с най-ниската доза. Ще използвате спринцовка 2,5 mg веднъж седмично поне през първите 4 седмици. Спринцовката 2,5 mg има бяло бутало.
- След това лекарят бавно ще увеличава дозата Ви и/или честотата, с която инжектирате Palynziq. Лекарят ще Ви каже колко дълго да останете на всяка доза. Бавното увеличаване на дозата във времето позволява на организма Ви да се приспособи към това лекарство.
- Целта е да се достигне дневна доза, която понижава нивата на фенилаланин в кръвта Ви до целевите граници от 120 до 600 микромола/l и не причинява твърде много нежелани реакции. На пациентите обикновено им е необходима дневна доза 20 mg, 40 mg или 60 mg, така че да се достигне целевото ниво на фенилаланин в кръвта.

Примерни стъпки, така че да се достигне целево ниво на фенилаланин в кръвта Ви

Доза Palynziq и колко често да я прилагате	Цвят на спринцовката
2,5 mg един път седмично	Бяло бутало
2,5 mg два пъти седмично	
10 mg веднъж седмично	Зелено бутало
10 mg два пъти седмично	
10 mg четири пъти седмично	
10 mg дневно	
20 mg дневно	Синьо бутало
40 mg дневно (2 инжекции с 20 mg предварително напълнена спринцовка) ¹	
60 mg дневно (3 инжекции с 20 mg предварително напълнена спринцовка) ¹	

¹ Ако за прилагане на дневната Ви доза са необходими повече от една инжекция, всички те трябва да се поставят по едно и също време на деня и местата на инжектиране да са поне на 5 сантиметра едно от друго. Не разделяйте дневната си доза в течение на деня.

- По време на лечението лекарят ще продължи да проверява нивата на фенилаланин в кръвта Ви и може да коригира дозата Ви Palynziq или да поиска да промените диетата си.
- Лекарят Ви ще трябва да проверява нивата на фенилаланин в кръвта Ви ежесечно, за да разбере дали лекарството Ви действа.

Започване на лечение с Palynziq

- Медицинският Ви специалист ще Ви прилага инжекцията Palynziq, докато Вие (или болногледачът Ви) се научите да го правите сами.
- Лекарят ще Ви предпише лекарства, които да приемате преди инжекцията си Palynziq, като например парацетамол, фексофенадин и/или ранитидин. Тези лекарства помагат да се намалят симптомите на алергична реакция.
- Медицински специалист ще Ви наблюдава поне 1 час, след като получите Palynziq, за признаци и симптоми на алергична реакция.
- Лекарят също така ще Ви предпише устройство за инжектиране на адреналин, което да използвате при тежки алергични реакции. Медицинският Ви специалист ще Ви каже също за кои признаци и симптоми да следите и какво да направите, ако получите тежка алергична реакция.
- Лекарят ще Ви покаже как и кога да използвате устройството за инжектиране на адреналин. Винаги го носете със себе си.

Продължаване на лечението с Palynziq

- Това лекарство се предлага като 3 вида предварително напълнени спринцовки с различно количество на активното вещество в дозова единица (2,5 mg – бяло бутало, 10 mg – зелено бутало или 20 mg – синьо бутало). За предписаната Ви доза може да е необходима повече от една предварително напълнена спринцовка. Медицинският Ви специалист ще Ви каже коя спринцовка или комбинация от спринцовки да използвате и ще Ви покаже (на Вас или болногледача Ви) как да инжектирате Palynziq.
- „Указания за употреба“ (точка 7 от тази листовка) Ви показват:
 - как да подготвите и инжектирате Palynziq, както и
 - как правилно да изхвърляте спринцовките Palynziq, след като ги използвате.

- Лекарят ще Ви каже колко време да продължите приема на лекарства като парацетамол, фексофенадин и/или ранитидин, преди да приложите Palynziq.
- Поне през първите 6 месеца от лечението с Palynziq някой трябва да бъде с Вас, когато самостоятелно си инжектирате Palynziq, и поне 1 час след инжектирането да Ви наблюдава за признаци и симптоми на тежка алергична реакция и, при необходимост, да Ви постави инжекция адреналин и да повика спешна медицинска помощ.
 - Лекарят Ви ще го обучи относно признаците и симптомите на тежка алергична реакция и как да поставя инжекция адреналин.
 - Лекарят ще Ви каже дали се нуждаете от наблюдател за повече от 6 месеца.
- Не променяйте приема си на протеини, освен ако лекарят Ви не Ви каже да го направите.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Palynziq

Ако сте използвали повече от необходимата доза Palynziq, трябва да кажете на лекаря си. Вижте точка 4 за подробности какво да направите в зависимост от симптомите си.

Ако сте пропуснали да използвате Palynziq

Ако сте пропуснали доза, приложете следващата в планираното време. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза Palynziq.

Ако сте спрели приема на Palynziq

Ако сте спрели лечението с Palynziq, нивата на фенилаланин в кръвта Ви вероятно ще се увеличат. Трябва да кажете на лекаря си, преди да спрете лечението с Palynziq.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергичните реакции възникват много често (*може да засегнат повече от 1 на 10 души*) и са с различна тежест. Симптомите на алергичната реакция може да включват кожен обрив, сърбеж, подуване на главата или лицето, сърбеж или сълзене от очите, кашлица, затруднено дишане, хрипове и усещане за замайване; лекарят ще Ви каже как да овладеете всяка алергична реакция на базата на нейната тежест, като ще Ви предпише допълнителни лекарства за овладяване на реакцията. Някои от тези алергични реакции може да бъдат сериозни, както са описани по-долу, и изискват незабавна медицинска помощ.

Сериозните нежелани реакции включват:

- Внезапни тежки алергични реакции: (*Чести – може да засегнат до 1 на 10 души*). Спрете инжектирането на Palynziq, ако забележите някой от изброените по-долу сериозни внезапни признаци на алергия или комбинация от признаци:
 - подуване на лицето, очите, устните, устата, гърлото, езика, ръцете и/или краката;
 - затруднено дишане или хрипове;
 - усещане за стягане в гърлото или задавяне;
 - затруднено преглъщане или говорене;
 - усещане за замайване или прималяване;
 - загуба на контрол върху уринирането или изхождането;
 - учестено сърцебиене;
 - копривна треска (като сърбящ надигнат кожен обрив), която се разпространява бързо;
 - зачервяване;
 - тежки стомашни спазми или болка, повръщане или диария.

Използвайте устройството за инжектиране на адреналин съгласно указанията на лекаря Ви и потърсете спешна медицинска помощ. Лекарят ще Ви предпише устройство за инжектиране на адреналин, което да използвате при тежка алергична реакция. Лекарят ще обучи и инструктира Вас и някой, който Ви помага, кога и как да използвате адреналин. Винаги носете устройството за инжектиране на адреналин със себе си.

Свържете се **незабавно** с лекаря си, ако получите следното:

- тип алергична реакция, наречена серумна болест, която включва комбинация от треска (повишена температура), обрив, мускулни и ставни болки (*чести – може да засегнат до 1 на 10 души*).

Други нежелани реакции

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- зачервяване на кожата, подуване, насиняване, чувствителност или болка на мястото, където сте инжектирали Palynziq;
- болка в ставите;
- намаляване на белтъци, наречени фактори на комплемента C3 и C4 (които са част от имунната Ви система), при кръвни изследвания;
- алергична реакция;
- твърде ниски нива на фенилаланин при кръвни изследвания;
- главоболие;
- кожен обрив;
- болка в стомаха;
- гадене;
- повръщане;
- копривна треска (сърбящ надигнат кожен обрив);
- сърбеж;
- изтъняване на косата или косопад;
- кашлица;
- повишение на С-реактивния протеин при кръвни изследвания (това е белтък, който показва, че имате възпаление);
- подути жлези на шията, подмишниците или в слабините;
- зачервяване на кожата;
- болка в мускулите;
- диария;
- умора (чувство на отпадналост).

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- затруднено дишане
- скованост на ставите;
- подуване на ставите;
- скованост на мускулите;
- кожен обрив с малки пъпчици;
- образуване на мехури или белене на външния слой на кожата.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Palynziq

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на спринцовката, запечатващото фолио на блистера и картонената кутия след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Ако е необходимо, може да съхранявате Palynziq в запечатания блистер извън хладилник (под 25°C) еднократно за период до 30 дни, далеч от източници на топлина. Запишете датата на изваждане от хладилника върху неотворения блистер на продукта. След като веднъж е съхраняван извън хладилник, продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника.

Не използвайте това лекарство, ако предварително напълнената спринцовка е повредена или забележите, че разтворът е с променен цвят, мътен или ако виждате частици.

Използвайте процедура за безопасно изхвърляне на спринцовките. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Palynziq

- Активно вещество: пегвалиаза
Всяка 2,5 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 2,5 mg пегвалиаза в 0,5 ml разтвор.
Всяка 10 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 10 mg пегвалиаза в 0,5 ml разтвор.
Всяка 20 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg пегвалиаза в 1 ml разтвор.
- Други съставки: трометамол, трометамолов хидрохлорид, натриев хлорид (вижте точка 2 за допълнителна информация), *транс*-канелена киселина, вода за инжекции.

Как изглежда Palynziq и какво съдържа опаковката

Palynziq инжекционен разтвор (инжекция) е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор. Предварително напълнената спринцовка включва автоматичен предпазител на иглата.

2,5 mg предварително напълнена спринцовка (бяло бутало)

Всяка картонена кутия на 2,5 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 1 предварително напълнена спринцовка.

10 mg предварително напълнена спринцовка (зелено бутало)

Всяка картонена кутия на 10 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 1 предварително напълнена спринцовка.

20 mg предварително напълнена спринцовка (синьо бутало)

Всяка картонена кутия на 20 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 1 или 10 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ирландия
P43 R298

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

7. Указания за употреба

ПРЕДИ ДА ЗАПОЧНЕТЕ

Прочитайте тези указания за употреба, преди да започнете да използвате предварително напълнената спринцовка Palynziq и всеки път, когато получите нова рецепта. Те може да съдържат нова информация. Също така обсъдете заболяването си или лечението с медицинския си специалист.

Спазвайте внимателно тези указания, докато използвате Palynziq. Ако медицинският Ви специалист реши, че Вие или болногледачът Ви можете да прилагате инжекциите Palynziq вкъщи, медицинският Ви специалист ще покаже на Вас или болногледача Ви как да инжектирате Palynziq, преди да го инжектирате за пръв път. **Не** инжектирайте Palynziq, преди медицинският Ви специалист да покаже на Вас или болногледача Ви как да го правите.

Говорете с медицинския си специалист, ако имате въпроси относно правилното инжектиране на Palynziq.

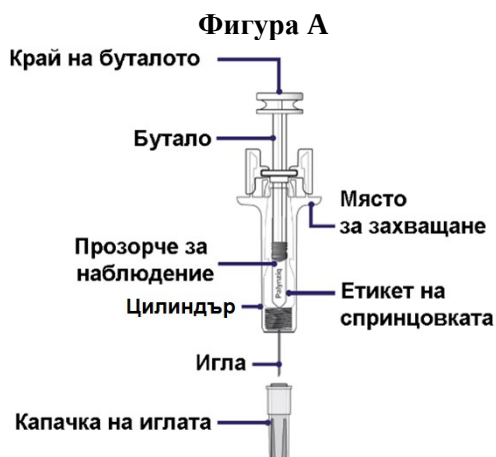
Не преотстъпвайте предварително напълнените си спринцовки на никой друг.

Относно указанията за съхранение вижте точка 5 „*Как да съхранявате Palynziq*“ от тази листовка.

Важни неща, които трябва да знаете относно употребата на предварително напълнената спринцовка Palynziq:

- Използвайте всяка предварително напълнена спринцовка Palynziq само веднъж. **Не** използвайте спринцовка Palynziq повече от веднъж.
- **Никога** не изтегляйте буталото назад.
- **Не** сваляйте капачката на иглата, докато не сте готови за инжектиране.

Фигура А по-долу показва как изглежда предварително напълнената спринцовка преди употреба.



Изберете правилната/ите предварително напълнена/и спринцовка/и Palynziq, за да получите дозата си:

Когато получите предварително напълнената/ите си спринцовка/и Palynziq, проверете дали върху картонената/ите кутия/и е отбелязано името „Palynziq“.

- Предлагат се 3 вида предварително напълнените спринцовки Palynziq с различно количество на активното вещество в дозова единица: 2,5 mg, 10 mg и 20 mg.
- За предписаната Ви доза може да е необходима повече от една предварително напълнена спринцовка. Медицинският Ви специалист ще Ви каже коя спринцовка или комбинация от спринцовки да използвате. Ако имате някакви въпроси, попитайте медицинския си специалист.
- Преди да инжектирате Palynziq, проверете всяка картонена кутия и спринцовка, за да се уверите, че разполагате с правилната предварително напълнена спринцовка за предписаната Ви доза.

Фигура Б

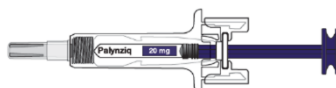
Количество на активното вещество 2,5 mg



Количество на активното вещество 10 mg



Количество на активното вещество 20 mg



ПОДГОТОВКА ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ

Стъпка 1: Осигурете си консумативи:

Съберете консумативите за инжектирането и ги поставете върху чиста равна повърхност. Извадете от хладилника необходимия брой картонени кутии за дозата си.

Консумативи, които ще Ви бъдат нужни за инжекцията Palynziq:

- Предварително напълнена/и спринцовка/и Palynziq в запечатан/и блистер/и. Всеки блистер съдържа 1 спринцовка.
- Марля или памучен тампон
- 1 тампон, напоен със спирт
- 1 лепенка
- 1 контейнер за изхвърляне на остри предмети или устойчив на пробиване контейнер.

Стъпка 2: Извадете блистера/ите Palynziq от картонената кутия и проверете срока на годност:

- Извадете от хладилника необходимите за дозата Ви картонени кутии. Проверете срока на годност върху картонената кутия. Ако срокът на годност е изтекъл, не използвайте предварително напълнената спринцовка от тази картонена кутия.
- Отворете всяка картонена кутия и извадете запечатания блистер, необходим за дозата Ви.
- Поставете всеки запечатан блистер върху чиста равна повърхност, недостъпна за деца и домашни любимци.
- Поставете картонената кутия с всички останали блистери обратно в хладилника. Ако нямате хладилник, вижте точка 5 „Как да съхранявате Palynziq“ в тази листовка.

Стъпка 3: Оставете блистера/ите Palynziq на стайна температура за 30 минути преди отварянето:

Оставете запечатания/ите блистер/и да достигне/ат стайна температура за **поне 30 минути**. Инжектирането на студен Palynziq може да предизвика дискомфорт.

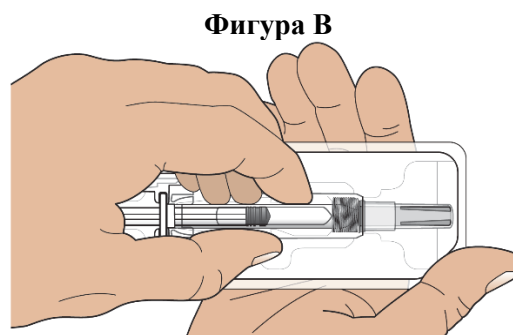
- **Не** затопляйте предварително напълнената спринцовка по друг начин. **Не** използвайте микровълнова фурна и не поставяйте в гореща вода.

Стъпка 4: Извадете спринцовката от блистера:

Отлепете залепващото фолио от блистера.

Хванете цилиндъра на предварително напълнената спринцовка по средата и я извадете от блистера (вижте фигура В).

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако изглежда повредена или използвана. Използвайте нова предварително напълнена спринцовка за инжекцията си.
- **Не** сваляйте капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка.
- **Не** разклащайте и не въртете спринцовката в ръцете си.

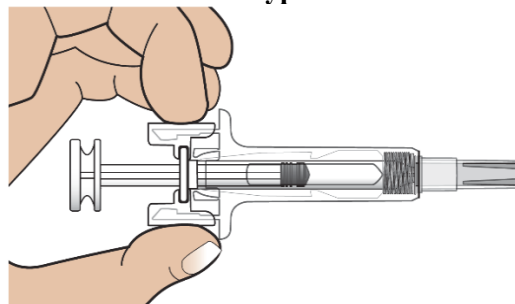


Стъпка 5: Проверете количеството на активното вещество в дозова единица на спринцовката и проверете за наличие на частици:

Проверете етикета на спринцовката, за да се уверите, че е с правилното количество на активното вещество в дозова единица за предписаната Ви доза. Погледнете течността през прозорчето за наблюдение (вижте фигура Г). Течността трябва да изглежда бистра и безцветна до бледожълта. Нормално е да има въздушно мехурче.

- **Не** потупвайте и не се опитвайте да отстраните мехурчето.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е мътна, с променен цвят или ако съдържа бучки или частици. Използвайте нова предварително напълнена спринцовка за инжекцията си.

Фигура Г



ИНЖЕКТИРАНЕ НА PALYNZIQ

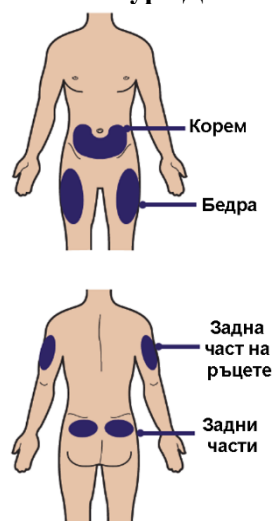
Стъпка 6: Изберете място на инжектиране.

Препоръчителните места на инжектиране са:

- средната предна част на бедрата
- долната част на корема освен областта в радиус 5 сантиметра около пъпа.

Ако инжекцията се прилага от болногледач, може също да се използват горната част на хълбоците и задната част на мишниците (вижте фигура Д).

Фигура Д

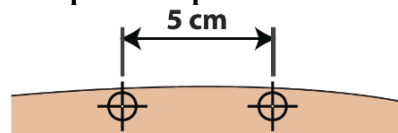


Забележка:

- **Не** инжектирайте в бенки, белези, рождени петна, натъртвания, обриви или в места, където кожата е твърда, чувствителна, зачервена, увредена, изгорена, възпалена или татуирана.
- Ако за дневната Ви доза е необходима повече от 1 инжекци, местата на инжектиране трябва да са поне на 5 сантиметра едно от друго (вижте фигури Д и Е).
- Всеки ден променяйте (редувайте) местата на инжектиране. Избирайте място на инжектиране, което е поне на 5 сантиметра разстояние от мястото/местата, използвано/и предишния ден. Може да е в същата или друга част на тялото (вижте фигури Д и Е).

Фигура Е

Инжектирайте на разстояние поне 5 cm

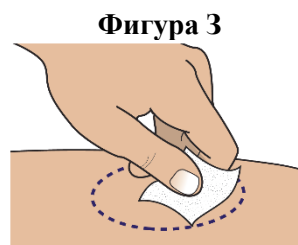


Стъпка 7: Измийте добре ръцете си със сапун и вода (вижте фигура Ж).



Стъпка 8: Почистете избраното място с тампон със спирт. Преди инжектирането оставете кожата да изсъхне на въздуха поне за 10 секунди (вижте фигура З).

- **Не** докосвайте почистеното място на инжектиране.
- **Не** сваляйте капачката на иглата, докато не сте готови да инжектирате Palynziq.
- Преди инжектирането се уверете, че иглата не е повредена или огъната.



Инжектиране на Palynziq

Стъпка 9: Хванете с една ръка цилиндъра на предварително напълнената спринцовка, така че иглата да не е насочена към Вас (вижте фигура И).

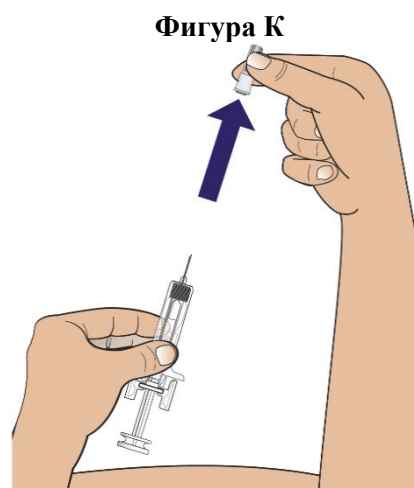
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпускана. Използвайте нова предварително напълнена спринцовка за инжекцията си.



Стъпка 10: Издърпайте капачката направо от иглата (вижте фигура К).

- **Не** завъртайте капачката на иглата, докато я сваляте.
- **Не** дръжте предварително напълнената спринцовка за буталото или края му, докато сваляте капачката на иглата.

Може да видите капка течност на върха на иглата. Това е нормално. **Не** я избърсвайте. Изхвърлете капачката на иглата в контейнер за изхвърляне на остри предмети или устойчив на пробиване контейнер.



Стъпка 11: Дръжте с едната ръка цилиндъра на предварително напълнената спринцовка между палеца и показалеца си. С другата ръка захванете кожата около мястото на инжектиране. Задръжте здраво кожата (вижте фигура Л).

- **Не** докосвайте края на буталото, докато въвеждате иглата в кожата.

Фигура Л

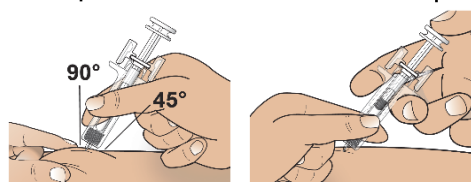


Стъпка 12: С бързо движение въведете докрай иглата в кожната гънка под ъгъл 45 до 90 градуса (вижте фигура М).

Отпуснете захванатата кожна гънка. Със същата ръка хванете здраво долната част на спринцовката. Поставете палеца на другата си ръка върху главата на буталото (вижте фигура М).

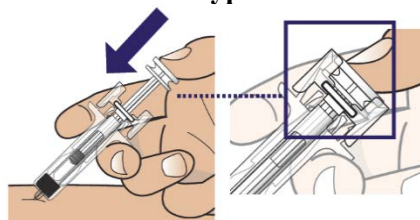
Фигура М

Вкарайте иглата Придвигнете ръката в положение за инжектиране



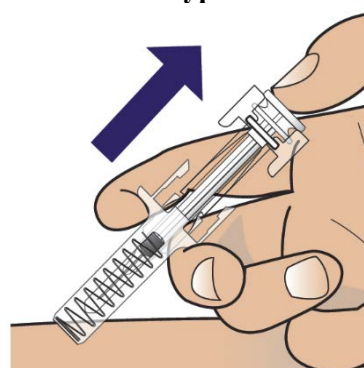
Стъпка 13: С палеца си бавно и равномерно натиснете буталото докрай, за да инжектирате цялото лекарство (вижте фигура Н). Може да е необходим по-силен натиск, за да инжектирате цялото лекарство с количество на активното вещество 10 mg или 20 mg.

Фигура Н



Стъпка 14: Бавно придвигнете палеца си нагоре, за да освободите буталото и иглата автоматично да бъде покрита от цилиндъра на спринцовката (вижте фигура О).

Фигура О



Третиране на мястото на инжектиране

Стъпка 15: При необходимост третирайте мястото на инжектиране.

Ако на мястото на инжектиране видите капки кръв, притиснете го със стерилен памучен тампон или марля и задръжте около 10 секунди. Ако е необходимо, може да поставите лепенка върху мястото на инжектиране.

Ако е необходима повече от една спринцовка:

Стъпка 16: Ако медицинският Ви специалист Ви каже да използвате повече от една спринцовка за дозата си, повторете гореописаните стъпки от 4 до 15 за всяка спринцовка, която използвате.

- **Забележка:** Не поставяйте няколко инжекции на едно и също място. Местата на инжектиране трябва да са поне на 5 сантиметра едно от друго. Вижте стъпка 6 за избор на място на инжектиране.
- Ако за една доза са необходими няколко спринцовки, трябва да поставите инжекциите по едно и също време на деня. Дозите не трябва да се разделят в течение на деня.

Ако за дозата Ви е необходима повече от една спринцовка, повторете без забавяне стъпките от 4 до 15 за всяка спринцовка, която използвате.

СЛЕД ИНЖЕКТИРАНЕТО

Изхвърлете използваните спринцовки

Поставете използваните игли и спринцовки в контейнер за изхвърляне на остри предмети или устойчив на пробиване контейнер веднага след употреба. Попитайте лекаря, фармацевта или медицинската си сестра относно правилния начин за изхвърляне на контейнера. Използвайте процедура за безопасно изхвърляне на спринцовките.