

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Palynziq 2,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Palynziq 10 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Palynziq 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka o obsahu 2,5 mg obsahuje pegvaliasum 2,5 mg v 0,5 ml roztoku.
Jedna předplněná injekční stříkačka o obsahu 10 mg obsahuje pegvaliasum 10 mg v 0,5 ml roztoku.
Jedna předplněná injekční stříkačka o obsahu 20 mg obsahuje pegvaliasum 20 mg v 1 ml roztoku.

Síla znamená množství fenylalanin amoniak lyázové (rAvPAL) složky pegvaliasy bez přihlédnutí k PEGylaci.

Léčivou látkou je kovalentní konjugát proteinové fenylalanin amoniak lyázy (rAvPAL)* s NHS-methoxypolyethylenglykolem (NHS-PEG).

* *Anabaena variabilis* rAvPAL vyrobená technologií rekombinantní DNA v *Escherichia coli*.

Síla tohoto léčivého přípravku se nemá srovnávat s jiným PEGylovaným nebo nePEGylovaným proteinem ze stejné skupiny léčiv. Více informací viz bod 5.1.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Bezbarvý až světle žlutý, čirý až mírně opaleskující roztok s pH 6,6–7,4.

Předplněná injekční stříkačka o obsahu 2,5 mg

Osmolalita: 260–290 mosm/kg

Předplněné injekční stříkačky o obsahu 10 mg a 20 mg

Osmolalita: 285–315 mosm/kg, viskózní roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Palynziq je indikován k léčbě pacientů s fenylketonurií (PKU) ve věku od 16 let, u nichž není dosaženo dostatečné kontroly hladiny fenylalaninu v krvi (hladiny fenylalaninu v krvi jsou vyšší než 600 mikromolů/l) i navzdory využití jiných dostupných léčebných možností v předchozí léčbě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Palynziq musí řídit lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou PKU.

Dávkování

Před zahájením léčby se musí změřit hladina fenylalaninu v krvi. Doporučuje se monitorovat hladinu fenylalaninu v krvi jednou za měsíc.

Příjem fenylalaninu ve stravě má být konstantní až do stanovení udržovací dávky.

Dávkovací režimy

Indukce

Doporučená zahajovací dávka přípravku Palynziq je 2,5 mg podávaná jednou týdně po dobu 4 týdnů.

Titrace

Dávka se má zvyšovat postupně podle snášenlivosti na denní udržovací dávku potřebnou k tomu, aby bylo dosaženo hladiny fenylalaninu v krvi 120 až 600 mikromolů/l, a v souladu s tabulkou 1.

Udržovací léčba

Udržovací dávka se stanoví individuálně tak, aby bylo dosaženo kontroly hladiny fenylalaninu v krvi pacienta (tzn. hladiny fenylalaninu v rozmezí 120 až 600 mikromolů/l), přičemž je nutno přihlížet ke snášenlivosti přípravku Palynziq pacientem a příjmu proteinů ve stravě (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Doporučený režim dávkování

	Dávka¹ při subkutánním podávání	Doba před dalším zvýšením dávky
Indukce	2,5 mg jednou týdně	4 týdny ²
Titrace	2,5 mg dvakrát týdně	1 týden ²
	10 mg jednou týdně	1 týden ²
	10 mg dvakrát týdně	1 týden ²
	10 mg čtyřikrát týdně	1 týden ²
	10 mg denně	1 týden ²
Udržovací léčba ³	20 mg denně	12 týdnů až 24 týdnů ²
	40 mg denně (2 po sobě následující injekce z předplněné injekční stříkačky o obsahu 20 mg) ⁴	16 týdnů ²
	60 mg denně (3 po sobě následující injekce z předplněné injekční stříkačky o obsahu 20 mg) ⁴	Maximální doporučená dávka

¹ Jestliže jsou hladiny fenylalaninu v krvi nižší než 30 mikromolů/l, je třeba zvýšit příjem proteinů ve stravě na vhodnou úroveň a poté podle potřeby snížit dávku přípravku Palynziq (viz bod 4.4, Hypofenylalaninémie).

² Před každým zvýšením dávky může být potřebný delší čas podle toho, jak pacient snáší přípravek Palynziq.

³ Udržovací dávka se stanoví individuálně tak, aby bylo dosaženo hladiny fenylalaninu v krvi v rozmezí 120 až 600 mikromolů/l.

⁴ Pokud je pro podání jednotlivé dávky potřeba více injekcí, mají se injekce podávat ve stejnou denní dobu a místa injekcí mají být od sebe vzdálena nejméně 5 centimetrů. Dávky se nemají dělit a podávat po částech v průběhu dne (viz Způsob podání).

Úprava dávky

Během titrace a udržovací léčby přípravkem Palynziq mohou u pacientů klesnout hladiny fenylalaninu v krvi pod 30 mikromolů/l. K úpravě hypofenylalaninémie je třeba zvýšit příjem proteinů ve stravě na vhodnou úroveň a poté podle potřeby snížit dávku přípravku Palynziq. Pokud mají pacienti hypofenylalaninémii i přes správnou úroveň příjmu proteinů, lze očekávat, že nejúčinnějším opatřením k úpravě hypofenylalaninémie je snížení dávky (viz bod 5.2, Vztah expozice-účinek). Pacienty je třeba monitorovat každé 2 týdny, dokud nebudou hladiny fenylalaninu v krvi v klinicky přijatelném rozmezí (viz bod 4.4, Hypofenylalaninémie).

Jestliže se u pacienta rozvine hypofenylalaninémie ještě před dosažením denního dávkování, lze dávku snížit na předchozí titrační dávku. Jestliže se u pacienta rozvine hypofenylalaninémie po dosažení denního dávkování, lze postupným snižováním dávky nejméně po 10 mg dosáhnout hladin fenylalaninu v krvi v klinicky přijatelném rozmezí a udržet je. U pacientů, kteří mají hypofenylalaninémii při dávce 10 mg/den, lze dávku snížit na 5 mg/den.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Palynziq u pediatrických pacientů od narození do méně než 16 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

V současnosti dostupné údaje o pacientech ve věku od 16 až do 18 let jsou uvedeny v bodě 4.8 a 5.1. Dávkování u těchto pacientů je stejné jako u dospělých.

Způsob podání

Subkutánní podání. Předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití.

Vzhledem k možnosti akutní systémové hypersenzitivní reakce je během indukce a titrace (doba do dosažení hladin fenylalaninu v krvi nižších než 600 mikromolů/l při stabilní dávce; viz bod 4.8) nezbytné podání premedikace před každou dávkou. Pacienti musí být poučeni, aby se premedikovali antagonistou H1-receptoru, antagonistou H2-receptoru a antipyretikem. Při následných injekcích během udržovací léčby je možné znovu zvážit podávání premedikace podle toho, jak pacient snáší přípravek Palynziq.

První podání má (mají) proběhnout pod dohledem zdravotnického pracovníka a pacienti mají být po každé z těchto úvodních injekcí pečlivě sledováni po dobu nejméně 60 minut (viz body 4.4 a 4.8).

Před první dávkou přípravku Palynziq je nutno pacienta seznámit se známkami a příznaky akutní systémové hypersenzitivní reakce a s nutností okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud se reakce objeví; pacienta je také nutno naučit, jak správně podávat adrenalin pomocí injektoru (automatického injektoru nebo předplněné injekční stříkačky/pera).

Pacienty je nutné poučit, aby po celou dobu léčby přípravkem Palynziq s sebou neustále nosili adrenalinový injektor.

Nejméně po dobu prvních 6 měsíců léčby, kdy si pacient podává injekce sám (tj. pokud podání neprobíhá pod dohledem zdravotnického pracovníka), musí být při každém podání a po dobu nejméně 60 minut po každém podání přítomna dohlízející osoba. Dohlízející osoba je někdo, kdo:

- bude s pacientem během podání přípravku Palynziq a po jeho podání,
- je schopen rozpoznat známky a příznaky akutní systémové hypersenzitivní reakce,
- v případě potřeby dokáže zavolat lékařskou záchrannou službu a podat adrenalin.

Po 6 měsících léčby přípravkem Palynziq může být znovu zvážena nutnost přítomnosti dohlízející osoby.

Než si pacient začne podávat injekce sám, zdravotnický pracovník má provést následující:

- zaškolení pacienta a posouzení pacientovy schopnosti správně si sám podávat tento léčivý přípravek,
- naučit dohlížející osobu rozpoznat známky a příznaky akutní systémové hypersenzitivní reakce a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud se reakce objeví, a jak správně podávat adrenalin pomocí injektoru (automatického injektoru nebo předplněné injekční stříkačky/pera).

Opětovné podání po mírných až středně závažných akutních systémových hypersenzitivních reakcích: Lékař předepisující léčbu má zvážit rizika a přínosy opětovného podání léčivého přípravku po odeznění první mírné až středně závažné akutní systémové hypersenzitivní reakce (viz body 4.3 a 4.4). Opětovné podání první dávky musí proběhnout pod dohledem zdravotnického pracovníka, který bude schopen adekvátně reagovat na akutní systémové hypersenzitivní reakce.

Doporučená místa injekce na těle jsou: uprostřed přední strany stehů a v dolní části břicha, s výjimkou 5 centimetrů v přímém okolí pupku. Pokud injekci podává pečovatel, jsou vhodnými místy injekce také horní část hýždí a zadní strana horní části paží.

Injekce přípravku Palynziq se nemají podávat do pigmentových skvrn, jizev, mateřských znamének, podlitin, vyrážek nebo do míst, kde je kůže ztvrdlá, citlivá, zarudlá, poškozená, popálená, zanícená nebo tetovaná. Místo injekce je nutno zkontrolovat, zda není zarudlé, oteklé nebo citlivé.

Pacienty a pečovatele je nutno poučit, aby místa podání subkutánních injekcí střídali. Jestliže je pro podání jednotlivé dávky potřeba použít více než jednu injekci, místa jednotlivých injekcí mají být od sebe vzdálena nejméně 5 centimetrů.

Přípravek Palynziq je čirý až mírně opaleskující, bezbarvý až světle žlutý roztok. Rostok se nesmí používat, jestliže má změněnou barvu, je zakalený nebo jsou v něm přítomny viditelné částice.

4.3 Kontraindikace

Závažná systémová hypersenzitivní reakce nebo recidiva mírné až středně závažné akutní systémové hypersenzitivní reakce na pegvaliasu, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiný PEGylovaný léčivý přípravek (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivní reakce

Hypersenzitivní reakce zahrnují skupinu termínů, která se skládá z akutních systémových hypersenzitivních reakcí, jiných systémových hypersenzitivních reakcí jako angioedém a sérová nemoc, které mohou být akutního nebo chronického charakteru, a lokálních hypersenzitivních reakcí jako reakce v místě injekce nebo jiné kožní reakce. U pacientů léčených přípravkem Palynziq byly hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, ke kterým může dojít kdykoli během léčby. Přípravek Palynziq může také zvyšovat hypersenzitivitu vůči jiným injekčně podávaným PEGylovaným léčivým přípravkům (viz část Vliv přípravku Palynziq na jiné injekčně podávané PEGylované léčivé přípravky). Riziko výskytu hypersenzitivní reakce je během fáze indukce/titrace 2,6násobně vyšší ve srovnání s udržovací fází.

Léčba hypersenzitivních reakcí má být založena na závažnosti těchto reakcí; v klinických hodnoceních zahrnovala úpravu dávky, přerušení nebo ukončení léčby, doplňkové podávání antihistaminik, antipyretik, kortikosteroidů, adrenalinu a/nebo kyslíku (viz body 4.2, Způsob podání, a 4.8).

Akutní systémové hypersenzitivní reakce (III. typu)

Základním mechanismem pro vznik akutních systémových hypersenzitivních reakcí, které byly pozorovány v klinických hodnoceních, byla hypersenzitivita III. typu (hypersenzitivita zprostředkovaná imunokomplexy), která není zprostředkována IgE (viz body 4.3 a 4.8).

Projevy akutní systémové hypersenzitivní reakce zahrnovaly kombinaci následujících akutních známek a příznaků: synkopa, hypotenze, hypoxie, dyspnoe, sípot, hrudní diskomfort / tíseň na hrudi, tachykardie, angioedém (otok obličeje, rtů, očí a jazyka), zrudnutí, vyrážka, kopřivka, pruritus a gastrointestinální příznaky (zvracení, nauzea a průjem). Akutní systémové hypersenzitivní reakce byly považovány za závažné na základě přítomnosti cyanózy nebo saturace kyslíkem (SpO_2) nižší nebo rovné 92 %, hypotenze (systolický krevní tlak pod 90 mm Hg u dospělých) nebo synkopy. Čtyři z 16 (1 %; 4/285) pacientů mělo celkem 5 epizod akutních systémových hypersenzitivních reakcí, které byly považovány za závažné. Riziko výskytu akutní systémové hypersenzitivní reakce je během fáze indukce/titrace 6násobně vyšší ve srovnání s udržovací fází.

Akutní systémové hypersenzitivní reakce vyžadují léčbu adrenalinem a okamžitou lékařskou pomoc. Pacientům, kteří dostávají tento léčivý přípravek, je třeba předepsat adrenalinový injektor (automatický injektor nebo předplněnou injekční stříkačku/pero). Pacienty je nutné poučit, aby po celou dobu léčby přípravkem Palynziq s sebou neustále nosili adrenalinový injektor. Pacienta a dohlížející osobu je nutno poučit o rozpoznávání známek a příznaků akutní systémové hypersenzitivní reakce, správném použití adrenalinového injektoru v naléhavých situacích a nutnosti okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Při předepisování přípravku Palynziq je nutno znovu zvážit rizika související s použitím adrenalinu. Úplné informace jsou uvedeny v informacích o přípravku pro adrenalin. Při recidivě mírné až středně závažné akutní systémové hypersenzitivní reakce mají pacienti okamžitě vyhledat lékařskou pomoc a přípravek Palynziq je nutno trvale vysadit (viz bod 4.3).

Vzhledem k možnosti akutních systémových hypersenzitivních reakcí je během indukce a titrace (viz bod 4.2, Způsob podání) nezbytné podání premedikace před každou dávkou. Pacienti musí být poučeni, aby se premedikovali antagonistou H1-receptoru, antagonistou H2-receptoru a antipyretikem. Při následných injekcích během udržovací léčby je možné zvážit podávání premedikace podle toho, jak pacient snáší přípravek Palynziq. Nejméně po dobu prvních 6 měsíců léčby, kdy si pacient podává injekce sám (tj. pokud podání neprobíhá pod dohledem zdravotnického pracovníka), musí být při každém podání a po dobu nejméně 60 minut po každém podání přítomna dohlížející osoba (viz bod 4.2, Způsob podání).

Jiné systémové hypersenzitivní reakce

Při jiných závažných systémových hypersenzitivních reakcích (jako anafylaxe, závažný angioedém, závažná sérová nemoc) mají pacienti okamžitě vyhledat lékařskou pomoc a přípravek Palynziq je nutno trvale vysadit (viz bod 4.3).

Opětovné podání po akutní systémové hypersenzitivní reakci

Předepisující lékař má po vyřešení první mírné až středně závažné akutní systémové hypersenzitivní reakce zvážit rizika a přínosy opětovného podání léčivého přípravku. Při opětovném podávání musí být první dávka podána s premedikací a pod dohledem zdravotnického pracovníka, který je schopen zvládat akutní systémové hypersenzitivní reakce. Předepisující lékař má v premedikaci pokračovat nebo zvážit obnovení použití premedikace.

Titrace dávky a doba do dosažení odpovědi

Doba do dosažení odpovědi (dosažení hladin fenylalaninu v krvi ≤ 600 mikromolů/l) se u jednotlivých pacientů liší. Doba do dosažení odpovědi byla v rozmezí 0,5 až 54 měsíců. Většina pacientů (67 %) dosáhla odpovědi do 18 měsíců celkové léčby. Další 8 % pacientů dosáhlo odpovědi na podávání přípravku Palynziq po 18 měsících léčby. Jestliže pacient nedosáhne klinicky relevantního snížení hladiny fenylalaninu v krvi po 18 měsících léčby, je třeba znovu zvážit, zda se má v léčbě pokračovat.

Lékař se spolu s pacientem může rozhodnout, že léčba přípravkem Palynziq bude pokračovat; to platí u pacientů, u nichž se projeví jiné příznivé účinky (např. možnost zvýšit příjem proteinů z běžných potravin nebo zlepšení neurokognitivních příznaků).

Vliv přípravku Palynziq na jiné injekčně podávané PEGylované léčivé přípravky

PEGylované proteiny mají potenciál vyvolávat imunitní reakci. Vzhledem k vazbě protilátek na PEG složku pegvaliasy může existovat možnost vazby s jinými PEGylovanými terapeutiky a zvýšená hypersenzitivita vůči jiným injekčně podávaným PEGylovaným léčivým přípravkům. Ve studii s jednorázovou dávkou přípravku Palynziq u dospělých pacientů s PKU měli hypersenzitivní reakce dva pacienti, kteří souběžně dostávali injekce suspenze medroxyprogesteron-acetátu obsahující PEG. Jeden z těchto dvou pacientů měl hypersenzitivní reakci 15. den po podání jednorázové dávky přípravku Palynziq během 15 minut po medroxyprogesteron-acetátu, a poté prodělal akutní systémovou hypersenzitivní reakci 89. den během 30 minut po následující dávce injekční suspenze medroxyprogesteron-acetátu. Druhý pacient měl hypersenzitivní reakci 40. den po jednorázové dávce přípravku Palynziq během 10 minut po podání injekční suspenze medroxyprogesteron-acetátu. V klinických hodnoceních s přípravkem Palynziq si většina pacientů po léčbě přípravkem Palynziq vytvořila protilátky třídy IgM a IgG proti PEGu (viz bod 4.8). Vliv protilátek proti PEGu na klinické účinky jiných léčivých přípravků obsahujících PEG není znám.

Hypofenylalaninemie

V klinických hodnoceních došlo u 46 % pacientů k rozvoji hypofenylalaninemie (hladiny fenylalaninu v krvi pod 30 mikromolů/l při dvou po sobě následujících měřeních). Riziko výskytu hypofenylalaninemie je během udržovací fáze 2,1násobně vyšší ve srovnání s fází indukce/titrace (viz bod 4.8).

Doporučuje se monitorovat hladinu fenylalaninu v krvi jednou za měsíc. V případě hypofenylalaninemie je třeba zvýšit příjem proteinů ve stravě na vhodnou úroveň a poté podle potřeby snížit dávku přípravku Palynziq (viz bod 4.2). Pokud mají pacienti hypofenylalaninemii i navzdory správné úrovni příjmu proteinů, lze očekávat, že nejúčinnějším opatřením k úpravě hypofenylalaninemie je snížení dávky. Pacienty, u nichž se rozvine hypofenylalaninemie, je třeba monitorovat každé 2 týdny do doby, dokud nebudou hladiny fenylalaninu v krvi v klinicky přijatelném rozmezí. Dlouhodobé klinické důsledky chronické hypofenylalaninemie nejsou známy.

Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno, že hypofenylalaninemie u těhotných žen s PKU léčených přípravkem Palynziq může být spojena s nepříznivými následky pro plod (viz body 4.6 a 5.3). Hladiny fenylalaninu v krvi před a během těhotenství mají být monitorovány častěji.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v předplněné injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Palynziq těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly maternální reprodukční toxicitu, spojenou se sníženými koncentracemi fenylalaninu v krvi, nedosahujícími normálních hladin (viz bod 5.3).

Nekontrolované hladiny fenylalaninu v krvi (hyperfenylalaninemie) před a během těhotenství jsou spojeny se zvýšeným rizikem spontánního potratu, závažných porodních defektů (včetně mikrocefalie a závažných srdečních malformací), intrauterinní retardace růstu plodu a snížené intelektuální schopnosti s nízkým IQ v budoucnu. Hypofenylalaninemie během těhotenství je spojena s rizikem intrauterinní retardace růstu plodu. Jiné riziko pro nenarozené dítě v souvislosti s hypofenylalaninemií nebylo zjištěno.

Hladiny fenylalaninu v krvi matky před a během těhotenství musí být striktně udržovány v rozmezí 120 až 360 mikromolů/l. Podávání přípravku Palynziq se v těhotenství nedoporučuje kromě případů, kdy klinický stav ženy vyžaduje léčbu pegvaliasou a alternativní strategie kontroly hladin fenylalaninu byly vyčerpány.

Kojení

Není známo, zda se pegvaliasa vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování pegvaliasy do mléka. U mláďat těchto zvířat nebyla systémová expozice pegvaliasou zjištěna. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Vzhledem k nedostatku údajů získaných u člověka lze přípravek Palynziq podávat kojícím ženám pouze tehdy, jestliže se předpokládá, že potenciální přínos převyšuje potenciální riziko pro dítě.

Fertilita

Údaje získané u člověka nejsou k dispozici. Po podání přípravku Palynziq byl u normálních samic potkanů pozorován pokles implantací (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Palynziq má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Schopnost řídit nebo obsluhovat stroje může být ovlivněna hypersenzitivními reakcemi, které zahrnují příznaky jako závratě nebo synkopa.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických hodnoceních se u většiny pacientů vyskytly reakce v místě injekce (93 %), artralgie (86 %) a hypersenzitivní reakce (75 %). Z klinického hlediska nejvýznamnější hypersenzitivní reakce zahrnují akutní systémovou hypersenzitivní reakci (6 %), angioedém (7 %) a sérovou nemoc (2 %) (viz body 4.3 a 4.4).

V klinických hodnoceních byly míry výskytu nežádoucích účinků nejvyšší během fází indukce a titrace (doba do dosažení hladin fenylalaninu v krvi pod 600 mikromolů/l při stabilní dávce), což se časově shodovalo s obdobím výskytu nejvyšších titrů protilátek IgM a proti PEG. Tyto míry výskytu během času klesaly spolu s vyžíváním imunitní odpovědi (viz Popis vybraných nežádoucích účinků).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 2 obsahuje nežádoucí účinky zjištěné při klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Palynziq.

Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky zjištěné u pacientů léčených přípravkem Palynziq

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek (účinky)	Indukce/titrace¹	Udržovací léčba
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfadenopatie	Časté (9,8 %)	Velmi časté (16 %)
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce ²	Velmi časté (65 %)	Velmi časté (60 %)
	Akutní hypersenzitivní systémová reakce ³	Časté (4,6 %)	Časté (1,7 %)
	Angioedém ³	Časté (5,6 %)	Časté (2,8 %)
	Sérová nemoc ³	Časté (2,1 %)	Méně časté (0,6 %)
	Anafylaxe ⁴	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté (42 %)	Velmi časté (47 %)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel ²	Velmi časté (19 %)	Velmi časté (24 %)
	Dyspnoe ²	Časté (4,2 %)	Časté (7,3 %)
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha ^{2,5}	Velmi časté (19 %)	Velmi časté (30 %)
	Nauzea	Velmi časté (25 %)	Velmi časté (28 %)
	Zvracení	Velmi časté (19 %)	Velmi časté (27 %)
	Průjem	Velmi časté (13 %)	Velmi časté (28 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	Časté (6,7 %)	Velmi časté (21 %)
	Kopřivka	Velmi časté (25 %)	Velmi časté (24 %)
	Vyrážka	Velmi časté (33 %)	Velmi časté (24 %)
	Pruritus	Velmi časté (25 %)	Velmi časté (23 %)
	Erytém	Velmi časté (11 %)	Časté (6,7 %)
	Kožní exfoliace	Méně časté (0,4 %)	Časté (1,7 %)
	Makulopapulózní vyrážka	Časté (3,5 %)	Časté (1,79 %)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie ³	Velmi časté (79 %)	Velmi časté (67 %)
	Myalgie	Velmi časté (11 %)	Velmi časté (12 %)
	Otok kloubu	Časté (6,0 %)	Časté (3,9 %)
	Muskuloskeletální ztuhlost	Časté (4,2 %)	Časté (5,6 %)
	Ztuhlost kloubu	Časté (6,3 %)	Časté (2,2 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce ³	Velmi časté (90 %)	Velmi časté (66 %)
	Únava	Velmi časté (16 %)	Velmi časté (24 %)

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek (účinky)	Indukce/titrace ¹	Udržovací léčba
Vyšetření	Hypofenylalaninemie	Velmi časté (15 %)	Velmi časté (65 %)
	Snížená složka C3 komplementu ⁶	Velmi časté (66 %)	Velmi časté (73 %)
	Snížená složka C4 komplementu ⁶	Velmi časté (64 %)	Velmi časté (39 %)
	Zvýšené hladiny vysoce senzitivního CRP ⁷	Velmi časté (17 %)	Velmi časté (13 %)

¹ Fáze indukce a titrace odpovídají době do dosažení hladin fenylalaninu v krvi nižších než 600 mikromolů/l při stabilní dávce. Jakmile se snížily hladiny fenylalaninu v krvi pod 600 mikromolů/l při stabilní dávce, byli pacienti považováni za pacienty v udržovací fázi.

² Hypersenzitivní reakce zahrnují skupinu termínů, včetně akutních systémových hypersenzitivních reakcí, a mohou se projevovat řadou příznaků včetně angioedému, závratě, dyspnoe, vyrážky, sérové nemoci a kopřivky.

³ Viz Zvláštní upozornění a opatření.

⁴ Četnost anafylaxe nelze v poregistračním nastavení určit.

⁵ Bolest břicha zahrnuje následující termíny: bolest břicha, bolest horní poloviny břicha a břišní diskomfort.

⁶ Snížená složka C3/C4 komplementu je definována změnou z normální nebo vysoké výchozí hodnoty komplementu na nízkou hodnotu komplementu po zahájení léčby.

⁷ Odpovídá hladinám vysoce senzitivního CRP (hsCRP) nad horním limitem normálu (vyšším než 0,287 mg/dl) za 6měsíční období.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Artralgie a jiné kloubní známky a příznaky

V klinických hodnoceních mělo 86 % pacientů epizody odpovídající artralgii (včetně bolesti zad, muskuloskeletální bolesti, bolesti v končetině a bolesti krku). K artralgii docházelo již při první dávce a může se vyskytnout kdykoli během léčby. Riziko výskytu artralgie je během fáze indukce/titrace 3,1násobně vyšší ve srovnání s udržovací fází.

Závažnou artralgii (silnou bolest omezující běžné denní aktivity) mělo 5 % pacientů. Epizody artralgie byly léčeny souběžným podáváním léčivých přípravků (např. nesteroidních protizánětlivých léčiv, glukokortikoidů a/nebo antipyretik), snížením dávky, přerušením léčby nebo vysazením léčby a 97 % epizod artralgie se vyřešilo do okamžiku dokončení studie.

Perzistující artralgie (trvající nejméně 6 měsíců) se vyskytovala u 7 % pacientů. U 96 % epizod se dávka nezměnila a všechny epizody perzistující artralgie se vyřešily bez následků.

Reakce v místě injekce

Reakce v místě injekce byly hlášeny u 93 % pacientů. Nejčastějšími reakcemi v místě injekce (k nimž došlo nejméně u 10 % pacientů) byla reakce, erytém, podlitina, pruritus, bolest, otok, vyrážka, indurace a kopřivka. Riziko výskytu reakcí v místě injekce je během fáze indukce/titrace 5,2násobně vyšší ve srovnání s udržovací fází.

K reakcím v místě injekce docházelo již při první dávce a mohou se vyskytnout kdykoli během léčby. Průměrná doba trvání reakcí v místě injekce byla 10 dnů a 99 % reakcí v místě injekce se vyřešilo do okamžiku dokončení studie.

Byly hlášeny tři reakce v místě injekce odpovídající granulomatózním kožním lézím (ke každé z těchto reakcí došlo u jednoho pacienta): granulomatózní dermatitida (objevila se 15 měsíců po léčbě přípravkem Palynziq a trvala 16 dnů), xantogranulom (objevil se 12 měsíců po léčbě přípravkem Palynziq a trval 21 měsíců) a necrobiosis lipoidica diabetorum (objevila se 9 měsíců po léčbě přípravkem Palynziq a trvala 9 měsíců). Necrobiosis lipoidica diabetorum byla léčena injekcemi steroidů a jako komplikace ji provázela pseudomonádová infekce. Všechny tyto reakce v místě injekce

se vyřešily. Jeden pacient hlásil infekci měkkých tkání spojenou s mezenterickou panikulitidou, která vedla k ukončení léčby.

Kožní reakce (bez omezení na místo injekce) trvající ≥ 14 dnů

V klinických hodnoceních se u 47 % pacientů léčených přípravkem Palynziq vyskytly kožní reakce (které nebyly omezeny na místo injekce) trvající nejméně 14 dnů. Riziko výskytu kožních reakcí trvajících nejméně 14 dnů je během fáze indukce/titrace 1,5násobně vyšší ve srovnání s udržovací fází.

Nejčastěji hlášenými kožními reakcemi (s výskytem nejméně u 5 % pacientů) byly pruritus, vyrážka, erytém a kopřivka. Další hlášené reakce zahrnovaly kožní exfoliaci, vyrážku na kůži celého těla, erytematózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku a svědící vyrážku. Průměrná (SD) doba trvání těchto reakcí byla 63 (76) dnů a 86 % těchto reakcí se vyřešilo do okamžiku dokončení studie.

Imunogenita

Všichni pacienti léčení přípravkem Palynziq si vytvořili setrvalou odpověď celkových anti-pegvaliasových protilátek (TAbs), přičemž téměř u všech pacientů vznikla pozitivita do 4. týdne. Průměrné titry TAb během dlouhodobé léčby přetrvávaly (déle než 3 roky po zahájení léčby). Protilátky IgM proti fenylalanin amoniak lyáze (PAL) byly zjištěny do 2 měsíců po zahájení léčby téměř u všech léčených pacientů, přičemž výskyt a průměrné titry v průběhu času postupně klesaly. Protilátky IgG proti PAL byly zjištěny téměř u všech pacientů do 4 měsíců a průměrné titry byly během dlouhodobé léčby relativně stabilní. Odpovědi na podávání pegvaliasy v podobě IgM a IgG protilátek proti PEG byly zjištěny téměř u všech pacientů, průměrné titry měly vrchol za 1 až 3 měsíce po zahájení léčby a poté se u většiny pacientů vrátily k výchozím hladinám do 6 až 9 měsíců po zahájení léčby. Neutralizační protilátky (NAb) schopné inhibovat enzymové aktivity PAL byly do 1 roku po zahájení léčby zjištěny u většiny pacientů a průměrné titry byly během dlouhodobé léčby relativně stabilní.

Všech 16 pacientů, kteří měli akutní systémové hypersenzitivní reakce, bylo v době nebo v blízkosti doby epizody akutních systémových hypersenzitivních reakcí negativních v testu na pegvaliasa-specifické protilátky IgE. Tyto reakce mechanismem odpovídaly hypersenzitivitě III. typu, která je zprostředkována imunokomplexy, a byly nejčastější v časných fázích léčby (během období indukce a titrace), kdy časná imunitní odpovědi dominovaly odpovědi protilátek PEG IgM, PEG IgG a PAL IgM a hladiny C3/C4 byly na nejnižší úrovni. Hypersenzitivní reakce ustupovaly v čase během udržovací fáze spolu s poklesem výskytu těchto protilátek a návratem hladin C3/C4 k výchozí úrovni. Přítomnost titrů protilátek nebyla prediktorem pro hypersenzitivní reakce.

V klinických hodnoceních byla pozorována přímá korelace mezi plazmatickou expozicí pegvaliasy a snížením fenylalaninu v krvi. Plazmatická expozice pegvaliasy byla primárně ovlivňována zejména imunitní odpovědí na pegvaliasu. Pacienti s nižšími titry protilátek, zjištěnými u všech protilátkových analytů včetně NAb, měli vyšší koncentrace pegvaliasy v důsledku nižší imunitně zprostředkované clearance pegvaliasy. Proto byli tyto pacienti náchylnější k rozvoji hypofenylalaninémie. Pacienti s vyššími titry protilátek potřebovali vyšší dávky přípravku, aby překonali clearance a dosáhli snížení fenylalaninu v krvi. Nicméně vzhledem k výrazné variabilitě titrů protilátek mezi pacienty neumožňoval žádný konkrétní titr předpověď dávky pegvaliasy potřebné pro podstatné snížení fenylalaninu v krvi nebo která povede k rozvoji hypofenylalaninémie. Během časně fáze léčby (méně než 6 měsíců po podání přípravku Palynziq), kdy byla vysoká imunitně zprostředkovaná clearance a nízké dávky, dosahovali pacienti s vyššími titry protilátek menšího snížení fenylalaninu v krvi. Po vyzrání časně imunitní odpovědi (více než 6 měsíců po podání přípravku Palynziq) a úpravě dávky v rámci úpravy fenylalaninu v krvi při dlouhodobé léčbě pokračoval pokles průměrných hladin fenylalaninu v krvi u pacientů, kteří pokračovali v léčbě (viz bod 5.1). Titry protilátek při dlouhodobé léčbě byly stabilní a zvýšení dávek nebylo spojeno se zvýšenými titry protilátek. Tím se také stabilizovaly průměrné hladiny dávek při dlouhodobé léčbě se setrvalým terapeutickým účinkem.

Pediatrická populace

Pro pediatrické pacienty ve věku do 16 let nejsou dostupné žádné údaje.

Přípravkem Palynziq bylo léčeno dvanáct pacientů (11 pacientů ze studie 301) ve věku 16 až 18 let. Nežádoucí účinky byly podobného typu a četnosti jako u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byly zkoumány dávky pegvaliasy až do 150 mg/den a po těchto vyšších dávkách nebyly identifikovány žádné specifické známky ani příznaky. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnostním profilu. Podrobnosti k léčbě nežádoucích účinků viz body 4.4 a 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, enzymy, ATC kód: A16AB19

Pegvaliasa je rAvPAL konjugovaná s lineárním NHS-PEG o molekulové hmotnosti 20 kDa s mírou substituce 28 až 44 molů polymeru/mol proteinu. Průměrná molekulová hmotnost je přibližně 1000 kDa, z čehož proteinová složka představuje přibližně 248 kDa.

Mechanismus účinku

Pegvaliasa je PEGylovaný rekombinantní enzym fenylalanin amoniak lyáza, jenž je zodpovědný za konverzi fenylalaninu na amoniak a kyselinu skořicovou, které jsou eliminovány jaterním metabolismem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinky přípravku Palynziq v léčbě PKU u pacientů s fenylketonurií byly prokázány ve studii 301, což byla otevřená studie hodnotící zahájení léčby přípravkem Palynziq, a ve studii 302, což byla pokračovací studie hodnotící účinnost.

Studie 301: zahájení léčby (indukce a titrace)

Studie 301 je otevřená randomizovaná (1 : 1) multicentrická studie pacientů s PKU, hodnotící bezpečnost a snášenlivost přípravku Palynziq, který si pacienti podávali sami, v dávkovacím režimu indukce/titrace/udržovací léčby. Věk 261 pacientů zařazených do této studie byl 16 až 55 let (průměr: 29 let) a výchozí průměrná hladina fenylalaninu v krvi byla 1233 mikromolů/l. Při zahájení léčby mělo 253 (97 %) pacientů nedostatečně kontrolovaný fenylalanin v krvi (hladiny fenylalaninu v krvi nad 600 mikromolů/l) a 8 pacientů mělo hladiny fenylalaninu v krvi nižší nebo rovné 600 mikromolů/l. U pacientů dříve léčených sapropterinem se požadovalo, aby ukončili léčbu nejméně 14 dnů před první dávkou přípravku Palynziq. Ve výchozím stavu 149 (57 %) pacientů dostávalo část svého celkového příjmu proteinů formou potravin pro zvláštní lékařské účely a 41 z 261 (16 %) pacientů bylo na dietě s omezeným příjmem fenylalaninu (definované jako pokrytí více než 75 % celkového příjmu proteinů formou potravin pro zvláštní lékařské účely). Pacienti zahájili léčbu přípravkem Palynziq indukčním režimem (2,5 mg jednou týdně po dobu 4 týdnů) a titrace dávek byla postupná (zvyšováním dávky a jejich frekvence) tak, aby bylo dosaženo cílové dávky 20 mg jednou denně nebo 40 mg jednou denně podle randomizace. Trvání titrace se u různých

pacientů lišilo a bylo založeno na snášenlivosti pacienta (až 30 týdnů). V této studii bylo období udržovací léčby definováno jako nejméně 3týdenní dávkování při dávce 20 mg nebo 40 mg jednou denně podle randomizace.

Z 261 zařazených pacientů dosáhlo 195 (75 %) pacientů udržovací dávky, pro kterou byli randomizováni (103 pacientů v rameni s dávkou 20 mg jednou denně, 92 pacientů v rameni s dávkou 40 mg jednou denně). Pacienti randomizovaní do ramene s dávkou 20 mg jednou denně dosáhli udržovací dávky za střední dobu 10 týdnů (rozmezí: 9 až 29 týdnů) a pacienti randomizovaní do ramene s dávkou 40 mg jednou denně dosáhli udržovací dávky za střední dobu 11 týdnů (rozmezí: 10 až 33 týdnů). Z 261 pacientů zařazených do studie 301 pokračovalo 152 pacientů do období, v němž byla určována způsobilost pro studii 302, a 51 pacientů pokračovalo přímo ze studie 301 do dlouhodobého prodlouženého období studie 302.

Studie 302: hodnocení účinnosti

Studie 302 byla pokračovací studií (pokračováním studie 301) a zahrnovala následující: otevřené období určování způsobilosti; období dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného randomizovaného hodnocení ukončení léčby (*randomised discontinuation trial*, RDT) a období dlouhodobého otevřeného prodloužení.

Období určování způsobilosti

Celkem 164 pacientů dříve léčených přípravkem Palynziq (152 pacientů ze studie 301 a 12 pacientů z jiných hodnocení přípravku Palynziq) pokračovalo v léčbě po dobu až 13 týdnů.

Ze 164 pacientů, kteří vstoupili do období určování způsobilosti studie 302, 86 pacientů splňovalo kritérium způsobilosti (během 13 týdnů dosáhlo přinejmenším 20 % průměrného snížení fenylalaninu v krvi oproti výchozí hladině před léčbou při randomizované dávce) a pokračovalo do období RDT, 12 pacientů léčbu ukončilo a 57 pacientů nevstoupilo do období RDT a pokračovalo v léčbě přípravkem Palynziq v období dlouhodobého prodloužení studie 302, během něhož jim bylo povoleno zvyšovat dávku.

Období randomizovaného hodnocení ukončení léčby (RDT)

Během období dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného RDT byli pacienti randomizováni v poměru 2 : 1 buď pro pokračování podávání dávek podle randomizace (20 mg/den, nebo 40 mg/den), nebo pro podávání odpovídajícího placeba po dobu 8 týdnů.

Primárním cílovým parametrem byla změna hladin fenylalaninu v krvi od výchozí hodnoty v RDT do 8. týdne RDT. Pacienti léčení přípravkem Palynziq si byli schopni udržet snížení fenylalaninu v krvi ve srovnání s pacienty užívajícími placebo, jejichž hladiny fenylalaninu v krvi se po 8 týdnech vrátily na výchozí úroveň před léčbou ($p < 0,0001$, viz tabulka 3).

Tabulka 3: Průměrná změna koncentrace fenylalaninu v krvi (mikromol/l) v 8. týdnu RDT oproti výchozí hodnotě v RDT u pacientů s PKU (studie 302)

Randomizované rameno studie	Koncentrace fenylalaninu v krvi (mikromol/l) Průměr (SD)			Průměrná změna ve studii 302 stanovená metodou nejmenších čtverců od výchozí hodnoty v RDT do 8. týdne (95% CI)	Rozdíl mezi léčbami vyjádřený jako průměrná změna stanovená metodou nejmenších čtverců (95% CI) p-hodnota ²
	Výchozí hodnota před léčbou ¹	Výchozí hodnota v RDT ve studii 302	8. týden v RDT ve studii 302		
Palynziq 20 mg jednou denně ³	1450,2 (310,5) n = 29	596,8 (582,8) n = 29	553,0 (582,4) n = 26	-23,3 (-156,2; 109,7)	-973,0 (-1204,2; -741,9) p < 0,0001
Placebo 20 mg jednou denně ⁴	1459,1 (354,7) n = 14	563,9 (504,6) n = 14	1509,0 (372,6) n = 13	949,8 (760,4; 1139,1)	
Palynziq 40 mg jednou denně ³	1185,8 (344,0) n = 29	410,9 (440,0) n = 29	566,3 (567,5) n = 23	76,3 (-60,2; 212,8)	-588,5 (-830,1; -346,9) p < 0,0001
Placebo 40 mg jednou denně ⁴	1108,9 (266,8) n = 14	508,2 (363,7) n = 14	1164,4 (343,3) n = 10	664,8 (465,5; 864,1)	

¹ Hladina fenylalaninu v krvi před zahájením léčby přípravkem Palynziq.

² Na základě metody smíšeného modelu s opakovanými měřeními (*mixed model repeated measures*, MMRM), s použitím ramene léčby, návštěvy a interakce rameno léčby-návštěva (časový profil změn fenylalaninu v krvi se hodnotí v každém rameni léčby samostatně) jako faktorů ke korekci na výchozí koncentraci fenylalaninu v krvi.

³ Devět pacientů bylo vyloučeno z analýzy ramen léčby přípravkem Palynziq (20 mg/den nebo 40 mg/den) v 8. týdnu: 4 pacienti nedokončili RDT kvůli nežádoucím příhodám (1 pacient ukončil léčbu a 3 pacienti přešli do období dlouhodobého prodloužení) a zbývajících 5 pacientů neabsolvovalo vyšetření fenylalaninu v časovém intervalu pro 8. týden (v rozmezí 43. až 56. dne).

⁴ Pět pacientů bylo vyloučeno z analýzy ramen s placebem (20 mg/den nebo 40 mg/den) v 8. týdnu: 1 pacient, který nedokončil RDT kvůli nežádoucí příhodě, přešel do období dlouhodobého prodloužení a zbýající 4 pacienti neabsolvovali vyšetření fenylalaninu v časovém intervalu pro 8. týden (v rozmezí 43. až 56. dne).

Během tohoto období byly rovněž vyhodnoceny příznaky nepozornosti a nálady. Během těchto 8 týdnů nebyly pozorovány žádné rozdíly v nepozornosti a náladě mezi pacienty randomizovanými k užívání placeba oproti pacientům randomizovaným k podávání přípravku Palynziq.

Období dlouhodobého prodloužení

Pacienti pokračovali v léčbě přípravkem Palynziq během období dlouhodobého otevřeného prodloužení a jejich dávka byla upravena (5, 10, 20, 40 a 60 mg/den) lékařem tak, aby dosáhli dalšího snížení fenylalaninu v krvi a udrželi si dříve dosažené hladiny fenylalaninu.

Celková zkušenost s léčbou ze studie 301 a studie 302

K okamžiku dokončení studií 188 z 261 pacientů dostávalo léčbu po dobu nejméně 1 roku, 4 pacienti léčbu dokončili a 69 pacientů léčbu ukončilo v prvním roce. Z těchto 188 pacientů 165 pacientů dostávalo léčbu po dobu nejméně 2 let, 22 pacientů léčbu ukončilo ve druhém roce a 9 pacientů léčbu ukončilo po 2 letech. Ze 100 pacientů, kteří ukončili léčbu, 40 pacientů ukončilo léčbu kvůli nežádoucí příhodě, 29 pacientů ukončilo léčbu z rozhodnutí pacienta, 10 pacientů ukončilo léčbu z rozhodnutí lékaře a 21 pacientů ukončilo léčbu z jiných důvodů (např. ztráta kontaktu pro následné sledování, těhotenství nebo odchylka od protokolu).

Výsledky týkající se účinnosti v průběhu času jsou prezentovány v tabulce 4 a na obrázku 1.

Hladiny fenylalaninu v průběhu času

Průměrné hladiny fenylalaninu v krvi se snížily z 1 233 mikromolů/l ve výchozím stavu na 565 mikromolů/l ve 12. měsíci (n = 164) a 333 mikromolů/l ve 24. měsíci (n = 89), a tato snížení průměrných hladin fenylalaninu v krvi se udržela do 36. měsíce (371 mikromolů/l; n = 84) (viz tabulka 4 a obrázek 1). Medián změny oproti výchozímu stavu byl -634 mikromolů/l ve 12. měsíci, -968 mikromolů/l ve 24. měsíci a -895 mikromolů/l ve 36. měsíci.

Nepozornost v rámci ADHD a zmatenost podle PKU-POMS v průběhu času

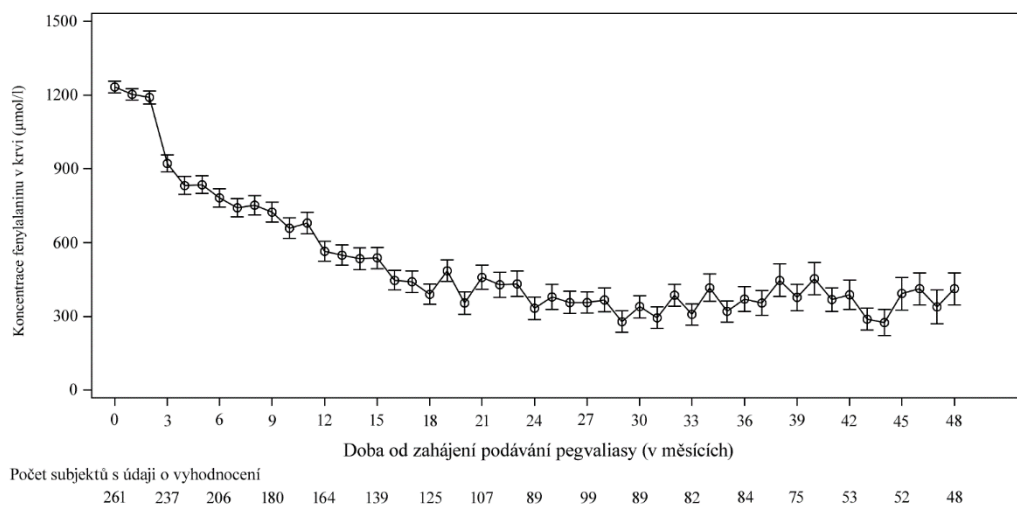
Příznaky týkající se nepozornosti byly hodnoceny na podškále nepozornosti vyplňované zkoušejícím lékařem v rámci hodnotící škály poruchy pozornosti s hyperaktivitou (*Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale*, ADHD-RS IV). Podškála nepozornosti ADHD-RS IV má rozmezí 0 až 27, vyšší skóre znamenají větší stupeň poruchy, a skóre pod 9 znamenají, že pacient je asymptomatický (tj. má skóre v normálním rozmezí). Výsledky nepozornosti v rámci ADHD v průběhu času ukazuje tabulka 4. Průměrné snížení (které naznačuje zlepšení) oproti výchozí hodnotě nepozornosti v ADHD-RS bylo vyšší než minimální klinicky významný rozdíl (*minimally clinically important difference*, MCID) u dospělých s ADHD (definovaný jako snížení nejméně o 5,2) v 18. měsíci (n = 168; snížení o 5,3), ve 24. měsíci (n = 159; snížení o 5,9) a ve 36. měsíci (n = 142; snížení o 6,6). U pacientů s výchozí skóre nepozornosti v rámci ADHD > 9 (která svědčila o příznacích nepozornosti ve výchozím stavu) bylo průměrné snížení skóre nepozornosti v rámci ADHD oproti výchozímu stavu (které naznačuje zlepšení) vyšší než odhad MCID pro dospělé s ADHD ve 12. měsíci (n = 80; snížení o 7,8), v 18. měsíci (n = 78; snížení o 8,9), ve 24. měsíci (n = 76; snížení o 9,6) a v 36. měsíci (n = 66; snížení o 10,7).

Příznaky týkající se nálady (v doménách zmatenost, únava, deprese, tenze-úzkost, ráznost a hněv) byly hodnoceny pomocí nástroje Profil stavu nálad (*Profile of Mood States* (POMS)), který byl specificky modifikován pro použití u PKU (PKU-POMS). Podškála zmatenosti v PKU-POMS (s rozmezím od 0 do 12 bodů, kde vyšší skóre znamenají vyšší stupeň poruchy) byla shledána jako nejcitlivější vůči změnám v hladinách fenylalaninu v krvi. Výsledky na podškále zmatenosti v PKU-POMS v průběhu času ukazuje tabulka 4. Průměrná změna oproti výchozímu stavu na podškále zmatenosti v PKU-POMS (která naznačuje zlepšení) byla vyšší než MCID (definovaný jako snížení nejméně o 1) ve 12. měsíci (n = 130; snížení o 1,6), v 18. měsíci (n = 123; snížení o 2), ve 24. měsíci (n = 116; snížení o 2,2) a ve 36. měsíci (n = 103; snížení o 2,2).

Změny v příjmu proteinů z běžných potravin v průběhu času

Medián příjmu proteinů z běžných potravin se zvýšil ve 12. měsíci (zvýšení o 4 g oproti výchozí hodnotě), ve 24. měsíci (zvýšení o 14 g oproti výchozí hodnotě), a ve 36. měsíci (zvýšení o 20 g oproti výchozí hodnotě).

Obrázek 1: Průměrné (SE) hladiny fenylalaninu v průběhu času



Tabulka 4: Výsledky týkající se účinnosti ve 12. měsíci, 18. měsíci, 24. měsíci a 36. měsíci u pacientů léčených přípravkem Palynziq

	Výchozí hodnota	12. měsíc	18. měsíc	24. měsíc	36. měsíc
Fenylalanin v krvi¹					
n	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Průměrná (SD) hladina fenylalaninu v krvi (mikromol/l)	1 233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Změna oproti výchozímu stavu (mikromol/l)					
Průměr (SD)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Medián (střední hodnota)		-634	-920	-968	-895
Nepozornost v rámci ADHD³ (hodnocená zkoušejícím lékařem)					
n	253	178	175	166	147
Průměrné (SD) skóre nepozornosti	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Změna oproti výchozímu skóre nepozornosti (n) ⁴	-	n = 172	n = 168	n = 159	n = 142
Průměr (SD)		-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,6 (6,1)
Medián (střední hodnota)		-4	-5	-5	-5
Nepozornost v rámci ADHD³ (hodnocená zkoušejícím lékařem) s výchozím skóre nepozornosti > 9					
n	116	80	78	76	66
Průměrné (SD) skóre nepozornosti	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Změna oproti výchozímu skóre nepozornosti (n) ⁴	-	n = 80	n = 78	n = 76	n = 66
Průměr (SD)		-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,7 (6,0)
Medián (střední hodnota)		-7	-9	-10	-12
Podškála zmatenosti v PKU-POMS³ (sebehodnocení)					
n	170	181	178	168	152
Průměrné (SD) skóre zmatenosti	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Změna oproti výchozímu skóre zmatenosti (n) ⁴	-	n = 130	n = 123	n = 116	n = 103
Průměr (SD)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Medián (střední hodnota)		-1	-2	-2	-2
Příjem proteinů z běžných potravin (g)					
n	250	160	111	83	80
Průměr (SD)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Změna oproti výchozímu příjmu proteinů (n) ⁴	-	n = 154	n = 106	n = 80	n = 78
Průměr (SD)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Medián (střední hodnota)		4	9	14	20

¹ Hodnoty fenylalaninu po výchozím okamžiku byly přiřazeny k návštěvě v nejbližším měsíci (tj. v rámci 1měsíčního intervalu).

² Odráží počet pacientů, kteří dosáhli časového bodu (12. měsíc / 18. měsíc / 24. měsíc / 36. měsíc) v rámci léčby k okamžiku ukončení sběru dat a kteří měli naplánované vyšetření fenylalaninu k danému časovému bodu.

³ Hodnoty skóre nepozornosti v rámci ADHD / zmatenosti podle PKU-POMS po výchozím okamžiku byly přiřazeny k nejbližší návštěvě po 3 měsících (tj. v rámci 3měsíčního intervalu).

⁴ Změna oproti výchozímu stavu byla založena na subjektech, pro které byly v obou časových bodech k dispozici naměřené hodnoty. Výchozí skóre nepozornosti v rámci ADHD a výchozí skóre zmatenosti podle POMS nebylo na začátku studie změřeno u všech subjektů.

Z 253 pacientů ve studii 301, kteří měli ve výchozím stavu nedostatečně kontrolovaný fenylalanin v krvi (hladiny fenylalaninu v krvi nad 600 mikromolů/l):

- 54 % pacientů, 69 % pacientů a 72 % pacientů dosáhlo hladiny fenylalaninu v krvi ≤ 600 mikromolů/l do 12 měsíců, 24 měsíců, resp. 36 měsíců;
- 44 % pacientů, 62 % pacientů a 67 % pacientů dosáhlo hladiny fenylalaninu v krvi ≤ 360 mikromolů/l do 12 měsíců, 24 měsíců, resp. 36 měsíců.

Vliv snížení fenylalaninu v krvi na nepozornost v rámci ADHD a zmatenost podle PKU-POMS
Analýza hodnocení na podškálách nepozornosti v rámci ADHD a zmatenosti podle PKU-POMS ve vztahu ke změnám fenylalaninu v krvi oproti kvartilům ve výchozím stavu prokázala, že pacienti s největším snížením fenylalaninu vykazovali největší zlepšení na podškálách nepozornosti v rámci ADHD a zmatenosti podle PKU-POMS.

Pediatrická populace

Pro pediatrické pacienty ve věku do 16 let nejsou dostupné žádné údaje.

Z 261 pacientů ve studii 301 bylo 11 pacientů ve věku 16 až 18 let při zařazení do studie. Všechny 11 pacientů mělo ve výchozím stavu nedostatečně kontrolovaný fenylalanin v krvi (hladiny fenylalaninu v krvi nad 600 mikromolů/l). Tito pacienti měli stejný indukční/titrační/udržovací režim jako pacienti ve věku 18 let a starší v této studii. Průměrná (SD) změna oproti výchozímu stavu byla 20 (323) mikromolů/l ve 12. měsíci (n = 9), -460 (685) mikromolů/l ve 24. měsíci (n = 5) a -783 (406) mikromolů/l ve 36. měsíci (n = 5). Z 11 pacientů zařazených na začátku do studie 301 dosáhli 3 pacienti hladin fenylalaninu v krvi ≤ 600 mikromolů/l do 12 měsíců, 7 pacientů dosáhlo této prahové hodnoty do 24 měsíců a 8 pacientů dosáhlo této prahové hodnoty do 36 měsíců.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Palynziq u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě hyperfenylalaninémie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pegvaliasa je PEGylovaná rekombinantní fenylalanin amoniak lyáza (rAvPAL), odvozená od sinice *Anabaena variabilis* a exprimovaná v bakterii *Escherichia coli*. Účelem PEGylace rAvPAL je snížit schopnost imunitního systému rozpoznat bakteriální protein rAvPAL a prodloužit jeho poločas.

Farmakokinetika pegvaliasy se vyznačuje vysokou interindividuální i intraindividuální variabilitou vzhledem k tomu, že imunitní odpověď u dospělých pacientů s PKU je značně heterogenní. Imunitní odpověď ovlivňuje clearance a dobu do dosažení ustáleného stavu. Imunitní odpověď se stabilizuje během 6 až 9 měsíců celkového trvání léčby.

Absorpce

Po jednorázové subkutánní dávce (0,01; 0,03 nebo 0,1 mg/kg) se pegvaliasa pomalu vstřebává, přičemž medián t_{max} je 3,5 až 4 dny (individuální rozmezí 2,5 až 7 dnů). Biologická dostupnost není ovlivněna podáním injekce do různých míst na těle (viz bod 4.2). Absolutní biologická dostupnost u člověka není známa.

Distribuce

Průměrná hodnota (SD) zdánlivého distribučního objemu (V_z/F) v ustáleném stavu po dávkách 20 mg a 40 mg byla 26,4 l (64,8 l), resp. 22,2 l (19,7 l).

Biotransformace

Předpokládá se, že po buněčné absorpci se metabolismus fenylalanin amoniak lyázy (PAL) uskutečňuje prostřednictvím katabolických drah a enzym je odbouráván na malé peptidy a aminokyseliny; molekula PEG je metabolicky stabilní a předpokládá se, že dochází k jejímu oddělení od proteinu PAL a je primárně eliminována renální filtrací.

Eliminace

Pegvaliasa je po opakovaném podání primárně eliminována imunitně zprostředkovanými mechanismy. V klinických hodnoceních byly zjištěny protilátky proti PAL, proti PEG a proti pegvaliasa hlavně třídy IgG a IgM. Rovněž byly pozorovány relativně nízké titry IgE. V udržovací fázi léčby se předpokládá dosažení ustáleného stavu za 4 až 24 týdnů po zahájení podávání udržovací dávky. Průměrný (SD) eliminační poločas při dávkách 20 mg a 40 mg byl 47,3 hodiny (41,6 hodiny), resp. 60,2 hodiny (44,6 hodiny). Individuální hodnoty eliminačního poločasu byly v rozmezí 14 až 132 hodin. Předpokládá se, že molekula PEG je primárně eliminována renální filtrací.

Linearita/nelinearita

Během zvyšování dávky z 20 mg/den na 40 mg/den a ze 40 mg/den na 60 mg/den bylo pozorováno větší dávkou přímo úměrné zvýšení expozice.

Zvláštní populace

Analýza údajů o koncentraci pegvaliasy z klinických hodnocení ukázala, že tělesná hmotnost, pohlaví a věk neměly na farmakokinetiku pegvaliasy znatelný vliv. Nebyla provedena žádná klinická hodnocení hodnotící vliv poruchy ledvin nebo jater na farmakokinetiku pegvaliasy.

Vztah expozice-účinek

Farmakokinetická/farmakodynamická analýza s použitím dat z fáze III prokázala vztah nepřímé úměry mezi expozicí pegvaliasy a odpovědí fenylalaninu, který by mohl být ovlivněn příjmem fenylalaninu ve stravě. Jestliže jsou minimální koncentrace pegvaliasy (C_{trough}) v plazmě $< 10\,000$ ng/ml, pacienti s vyšším příjmem fenylalaninu ve stravě mají tendenci k vyšším hladinám fenylalaninu v krvi ve srovnání s pacienty se stejnou koncentrací C_{trough} a nižším příjmem fenylalaninu ve stravě, což svědčí o saturaci enzymu (tj. rAvPAL). Při vysokých koncentracích pegvaliasy $C_{trough} \geq 10\,000$ ng/ml jsou většinou (v 97 % případů) hladiny fenylalaninu v krvi ≤ 30 mikromolů/l i v případě, že příjem fenylalaninu ve stravě je vysoký. Proto má být zváženo snížení dávky pegvaliasy u pacientů s hypofenylalaninemií, navzdory vhodným hladinám příjmu proteinů (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích i ve studiích vývojové a reprodukční toxicity s pegvaliasou byl u normálních zvířat (opic, potkanů a králíků) po jednorázové dávce i po podávání opakovaných dávek pozorován snížený přírůstek tělesné hmotnosti, který byl závislý na dávce a byl připisován snížení hladin fenylalaninu v plazmě pod normální hodnoty. Snížený fenylalanin v plazmě a snížený přírůstek tělesné hmotnosti byl po vysazení léčby reverzibilní.

U makaků jávských byly při klinicky relevantních expozicích v 4týdenních a 39týdenních toxikologických studiích s podáváním opakovaných dávek pozorovány arteriální záněty, jejichž incidence a závažnost závisela na dávce; tyto záněty byly pozorovány v širokém spektru orgánů a tkání. Arteriální zánět pozorovaný v těchto studiích postihoval malé tepny a arterioly v širokém spektru orgánů a tkání a v místech subkutánních injekcí. Arteriitida byla přičítána imunitně zprostředkované odpovědi související s chronickým podáváním cizího proteinu zvířatům. Cévní zánět pozorovaný v těchto studiích byl po vysazení léčby reverzibilní.

U potkanů byla při klinicky relevantních expozicích v 4týdenních a 26týdenních studiích toxicity po podávání opakovaných dávek pozorována na dávce závislá vakuolizace, která byla přičítána léčbě pegvaliasou; vyskytovala se v širokém spektru orgánů a tkání u potkanů, nikoli však u makaků jávských. V mozku nebyla vakuolizace pozorována. Ke konci zotavovacího období vakuoly ve všech tkáních s výjimkou ledvin vymizely nebo se zmenšily, což svědčí o částečné reverzibilitě. Vakuolizace pozorovaná v těchto studiích nebyla podle klinicko-biochemické analýzy / vyšetření moči a histopatologické analýzy spojena s orgánovou toxicitou. Klinický význam a funkční důsledky těchto nálezů nejsou známy.

Nežádoucí účinky pegvaliasy na reprodukci a vývoj potkanů a králíků závisely na dávce a zahrnovaly sníženou četnost implantací, menší vrhy, nižší hmotnost plodů a zvýšený výskyt změn u plodů. Další zjištění u králíků zahrnovala zvýšenou četnost potratů, fetální malformace a letalitu embryí/plodů. Tyto nálezy provázely maternální toxicitu (sníženou tělesnou hmotnost, sníženou hmotnost vaječníků a snížený příjem potravy) a byly spojeny s výrazně sníženými hladinami fenylalaninu v krvi matky pod normální hladinu u zvířat bez PKU. Nebylo hodnoceno, zda deplece fenylalaninu u matky přispívá k výskytu účinků na vývoj embrya a plodu.

V perinatální a postnatální studii pegvaliasa snižovala hmotnost mláďat, velikost vrhů a přežití potomstva v období laktace a vedla k opožděnému pohlavnímu dozrávání potomstva, pokud byla subkutánně podávána potkanům v dávce 20 mg/kg denně. Účinky na potomstvo byly spojeny s maternální toxicitou.

S pegvaliasou nebyly provedeny dlouhodobé studie na zvířatech, hodnotící kancerogenní potenciál, ani studie hodnotící mutagenní potenciál. Na základě mechanismu účinku pegvaliasy se nepředpokládá, že by pegvaliasa měla kancerogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trometamol
Trometamol-hydrochlorid
Chlorid sodný
Kyselina skořicová
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Přípravek Palynziq lze uchovávat v zataveném přIREZU mimo chladničku (při teplotě do 25 °C) po dobu jednoho maximálně 30denního období za předpokladu, že je chráněn před zdroji tepla. Po vyjmutí z chladničky se léčivý přípravek nesmí vracet zpět do chladničky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Další informace o uchovávání přípravku mimo chladničku (při teplotě do 25 °C) viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml vyrobená z borosilikátového skla třídy I, s jehlou z nerezové oceli o velikosti 26 G, bezpečnostním krytem jehly, polypropylenovým pístem a zátkou stříkačky z chlorobutylové nebo bromobutylové pryže s fluorpolymerovým potahem. Automatický kryt jehly se skládá z průhledného polykarbonátového krytu jehly a pružiny z nerezové oceli, která se nachází uvnitř krytu jehly. Po injekci pružina expanduje a kryt jehlu zakryje.

Předplněná injekční stříkačka o obsahu 2,5 mg (bílý píst)

Jedna krabička obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku.

Předplněná injekční stříkačka o obsahu 10 mg (zelený píst)

Jedna krabička obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku.

Předplněná injekční stříkačka o obsahu 20 mg (modrý píst)

Jedna krabička obsahuje 1 nebo 10 předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Po injekci se jehla automaticky zakryje bezpečnostním krytem jehly.

Návod k přípravě a podávání přípravku Palynziq je uveden v příbalové informaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko
P43 R298

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/19/1362/001 1 x předplněná injekční stříkačka o obsahu 2,5 mg
EU/1/19/1362/002 1 x předplněná injekční stříkačka o obsahu 10 mg
EU/1/19/1362/003 1 x předplněná injekční stříkačka o obsahu 20 mg
EU/1/19/1362/004 10 x předplněná injekční stříkačka o obsahu 20 mg

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 03. května 2019

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/YYYY

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive
Novato
CA 94949
Spojené státy americké

nebo

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením léčivého přípravku Palynziq na trh v jednotlivých členských státech se musí MAH dohodnout na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně médií používaných ke komunikaci, předepsaných postupech distribuce a všech dalších aspektech programu s národními regulačními autoritami.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby v každém členském státě, ve kterém je léčivý přípravek Palynziq obchodován, všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti, pečovatelé a dohlízející osoby, u kterých se předpokládá předepisování, používání nebo dohled nad podáváním léčivého přípravku Palynziq, měli přístup / byl jim poskytnut níže uvedený vzdělávací balíček:

- Vzdělávací materiál pro lékaře.
- Informační balíček pro pacienty.
- **Vzdělávací materiál pro lékaře** musí obsahovat:
 - Souhrn údajů o přípravku.
 - Příručku pro zdravotnické pracovníky.
- **Příručka pro zdravotnické pracovníky** musí obsahovat následující klíčové body:
 - Informace o riziku akutních systémových hypersenzitivních reakcí a podrobnosti o opatřeních, která jsou nezbytná pro minimalizaci tohoto rizika (tj. premedikace, vyškolená dohlízející osoba, předepsání adrenalinového injektoru).
 - Léčbu akutních systémových hypersenzitivních reakcí a informace o opakované léčbě.
 - Klíčová sdělení, která je nutné předat, a body, které je nutné řešit před samostatným podáním injekce pacientem, a to zejména:
 - školení pacientů k rozpoznávání známek a příznaků akutních systémových hypersenzitivních reakcí a kroky, které je nezbytné při výskytu takové reakce učinit,
 - předepsání adrenalinového injektoru a vyškolení k jeho použití,
 - požadavky na premedikaci,
 - poskytnutí odpovídajících pokynů k samostatnému podávání pegvaliasy,
 - posouzení schopnosti samostatného podání injekce pacientem,
 - požadavek na vyškolenou dohlízející osobu alespoň po dobu prvních 6 měsíců léčby,
 - vyškolení dohlízející osoby k rozpoznání známek a příznaků akutních systémových hypersenzitivních reakcí, okamžitému vyhledání lékařské pomoci v případě výskytu reakce a správnému použití adrenalinového injektoru,
 - poskytnutí příručky pro pacienty a vyškolené dohlízející osoby a výstražné karty pacienta.
 - Informace o observační studii určené k vyhodnocení dlouhodobé bezpečnosti a významu přispívání k této studii v odpovídajících případech.

- **Balíček informací pro pacienta** musí obsahovat:
 - Příbalovou informaci pro pacienta.
 - Příručku pro pacienty a vyškolené dohlízející osoby.
 - Výstražnou kartu pacienta.

- **Příručka pro pacienty a vyškolené dohlízející osoby** musí obsahovat následující klíčové body:
 - Popis známek a příznaků závažných alergických reakcí.
 - Informace o krocích, které musí pacient a/nebo vyškolená dohlízející osoba učinit v případě výskytu závažné alergické reakce.
 - Popis opatření nezbytných pro minimalizaci rizika závažných alergických reakcí, zejména:
 - požadavky na premedikaci,
 - požadavek nošení adrenalinového injektoru za všech okolností,
 - požadavek na vyškolenou dohlízející osobu alespoň po dobu prvních 6 měsíců léčby.
 - Potřeba kontaktovat předepisujícího lékaře v případě závažné alergické reakce před dalším pokračováním v léčbě.
 - Důležitost nošení výstražné karty pacienta.

- **Výstražná karta pacienta** musí obsahovat následující klíčové body:
 - Varovnou zprávu pro zdravotnické pracovníky poskytující léčbu pacientovi za jakýchkoli okolností, že pacient užívá léčivý přípravek Palynziq a že jsou s tímto léčivým přípravkem spojovány závažné alergické reakce.
 - Znamky nebo příznaky závažných alergických reakcí a kroky, které je nutné učinit v případě takové reakce.
 - Důležitost nošení adrenalinového injektoru a výstražné karty pacienta za všech okolností.
 - Kontakty na tísňové linky pro pacienta a kontaktní údaje předepisujícího lékaře.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 2,5 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Palynziq 2,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegvaliasum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegvaliasum 2,5 mg v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: trometamol, trometamol-hydrochlorid, chlorid sodný, kyselina skořicová, voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Přípravek lze uchovávat mimo chladničku (při teplotě do 25 °C) po dobu jednoho maximálně 30denního období.

Datum vyjmutí z chladničky: ____/____/____

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko
P43 R298

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1362/001 předplněná injekční stříkačka o obsahu 2,5 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Palynziq 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

KRYCÍ LIST PŘÍŘEZU 2,5 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palynziq 2,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegvaliasum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioMarin International Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Subkutánní podání

Datum vyjmutí z chladničky: ____/____/____

Odloupněte zde

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA O OBSAHU 2,5 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Palynziq 2,5 mg injekce
pegvaliasum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA 10 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palynziq 10 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegvaliasum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegvaliasum 10 mg v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: trometamol, trometamol-hydrochlorid, chlorid sodný, kyselina skořicová, voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Přípravek lze uchovávat mimo chladničku (při teplotě do 25 °C) po dobu jednoho maximálně 30denního období.

Datum vyjmutí z chladničky: ____/____/____

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko
P43 R298

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1362/002 předplněná injekční stříkačka o obsahu 10 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Palynziq 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

KRYCÍ LIST PŘÍŘEZU 10 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palynziq 10 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegvaliasum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioMarin International Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Subkutánní podání

Datum vyjmutí z chladničky: ____/____/____

Odloupněte zde

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA O OBSAHU 10 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Palynziq 10 mg injekce
pegvaliasum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA 20 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palynziq 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegvaliasum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegvaliasum 20 mg v 1 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: trometamol, trometamol-hydrochlorid, chlorid sodný, kyselina skořicová, voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka

10 předplněných injekčních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Přípravek lze uchovávat mimo chladničku (při teplotě do 25 °C) po dobu jednoho maximálně 30denního období.

Datum vyjmutí z chladničky: ____/____/____

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko
P43 R298

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1362/003 1 x předplněná injekční stříkačka o obsahu 20 mg
EU/1/19/1362/004 10 x předplněná injekční stříkačka o obsahu 20 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Palynziq 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

KRYCÍ LIST PŘÍŘEZU 20 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palynziq 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegvaliasum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioMarin International Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Subkutánní podání

Datum vyjmutí z chladničky: ____/____/____

Odloupněte zde

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA O OBSAHU 20 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Palynziq 20 mg injekce
pegvaliasum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele/uživatелku

Palynziq 2,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Palynziq 10 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Palynziq 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegvaliasum

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Palynziq a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Palynziq používat
3. Jak se přípravek Palynziq používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Palynziq uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Palynziq a k čemu se používá

Přípravek Palynziq obsahuje léčivou látku pegvaliasu, což je enzym, který umí v těle rozložit látku nazývanou fenylalanin. Přípravek Palynziq je určen k léčbě pacientů ve věku od 16 let s fenylketonurií (PKU), což je vzácná dědičná porucha, která způsobuje, že se fenylalanin z bílkovin přítomných v potravě hromadí v těle. Lidé s PKU mají vysoké hladiny fenylalaninu, což může vést k závažným zdravotním problémům. Přípravek Palynziq snižuje hladiny fenylalaninu v krvi pacientů, kteří mají PKU a jejichž hladiny fenylalaninu v krvi nelze udržet pod hodnotou 600 mikromolů/l jiným způsobem, například dietou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Palynziq používat

Nepoužívejte přípravek Palynziq

- jestliže máte těžkou alergii na pegvaliasu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na jiný přípravek, který obsahuje polyethylenglykol (PEG).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Palynziq se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Alergické reakce

Během léčby přípravkem Palynziq se u Vás mohou vyskytnout alergické reakce. Lékař Vám řekne, jak léčit alergické reakce podle jejich závažnosti, a předepíše Vám další léky ke zvládnutí reakce.

Před použitím přípravku Palynziq informujte svého lékaře, pokud nemůžete nebo nechcete používat zařízení pro injekční podání adrenalinu (adrenalinový injektor) k léčbě těžkých alergických reakcí na přípravek Palynziq.

Přípravek Palynziq může vyvolávat těžké alergické reakce, které mohou vést k ohrožení života a mohou se vyskytnout kdykoli po podání injekce přípravku Palynziq.

- ***Zastavte podávání injekce přípravku Palynziq, jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících příznaků.***
 - Otok obličeje, očí, rtů, úst, hrdla, jazyka, rukou a/nebo nohou
 - Problémy s dýcháním nebo sípot
 - Pocit přiškrvení v hrdle nebo dušení
 - Problémy s polykáním nebo mluvením
 - Pocit závratě nebo pocit na omdlení
 - Ztráta kontroly nad močí nebo stolicí
 - Rychlý srdeční tep
 - Kopřivka (svědivá kožní vyrážka s pupínky), která se rychle šíří
 - Zrudnutí
 - Silné křeče v břiše nebo bolest břicha, zvracení nebo průjem
- ***Použijte adrenalinový injektor podle pokynů svého lékaře a vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc.***

Lékař Vám předepíše adrenalinový injektor, který použijete v případě těžké alergické reakce. Lékař naučí Vás a další osobu, která Vám bude pomáhat, kdy a jak použít adrenalin. Adrenalinový injektor noste neustále u sebe.

V průběhu alespoň prvních 6 měsíců léčby musí být v době, kdy si budete sám (sama) podávat injekci přípravku Palynziq, přítomna další osoba. Tato osoba musí zůstat s Vámi nejméně po dobu 1 hodiny po podání injekce a sledovat, zda nemáte známky a příznaky těžké alergické reakce, aby Vám v případě potřeby podala injekci adrenalinu a zavolala lékařskou záchrannou službu.

Jestliže máte těžkou alergickou reakci, nepokračujte v používání přípravku Palynziq, dokud se neporadíte s lékařem, který Vám přípravek Palynziq předepisuje. Informujte svého lékaře, že jste měl(a) těžkou alergickou reakci. Lékař Vám řekne, zda můžete pokračovat v léčbě přípravkem Palynziq.

Doba potřebná ke snížení hladin fenylalaninu v krvi

Lékař Vám začne podávat nízkou dávku přípravku Palynziq, kterou bude pomalu zvyšovat. Než se zjistí, jaká dávka u Vás nejlépe snižuje hladinu fenylalaninu v krvi, bude to nějakou dobu trvat. U většiny lidí se odpověď dostaví do 18 měsíců, někdy to však může trvat až 30 měsíců.

Injekce jiných léčivých přípravků obsahujících PEG během používání přípravku Palynziq

Přípravek Palynziq obsahuje látku nazvanou polyethylenglykol (PEG). Jestliže spolu s injekcemi přípravku Palynziq dostáváte ještě jiný injekční léčivý přípravek, který obsahuje PEG, jako například PEGylovaný medroxyprogesteron-acetát, může se u Vás vyskytnout alergická reakce. Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech injekčních lécích, které dostáváte, které jste v nedávné době dostával(a) nebo které možná budete dostávat.

Příliš nízké hladiny fenylalaninu v krvi

Při používání přípravku Palynziq můžete mít příliš nízké hladiny fenylalaninu v krvi. Lékař Vám bude kontrolovat hladiny fenylalaninu v krvi jednou měsíčně. Pokud budete mít příliš nízké hladiny fenylalaninu v krvi, lékař Vás možná požádá, abyste změnil(a) dietu a/nebo snížil(a) dávku přípravku Palynziq. Lékař Vám bude kontrolovat hladiny fenylalaninu v krvi každé 2 týdny, dokud se hladiny fenylalaninu v krvi nevrátí k normálu.

Děti a dospívající

Není známo, zda je přípravek Palynziq bezpečný a účinný u dětí a dospívajících s PKU ve věku do 16 let, a proto se u osob ve věku do 16 let nemá používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Palynziq

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Podávání přípravku Palynziq v těhotenství se nedoporučuje kromě případů, kdy Váš stav vyžaduje léčbu přípravkem Palynziq a jiné metody kontroly hladin fenylalaninu v krvi neúčinkují. Jestliže máte v těhotenství příliš vysoké nebo příliš nízké hladiny fenylalaninu v krvi, může to poškodit Vás nebo Vaše dítě. Společně s Vaším lékařem rozhodnete o tom, jaký způsob kontroly hladin fenylalaninu v krvi je pro Vás nejlepší. Je velmi důležité udržovat hladiny fenylalaninu v krvi pod kontrolou před otěhotněním i během těhotenství.

Není známo, zda se přípravek Palynziq vylučuje do mateřského mléka nebo zda má vliv na dítě. Jestliže používáte přípravek Palynziq, promluvte si se svým lékařem o tom, jakou nejlepší výživu zvolit pro Vaše dítě.

Není známo, zda má přípravek Palynziq účinek na plodnost. Studie na zvířatech naznačují, že ženy mohou mít potíže s otěhotněním, pokud mají abnormálně nízké hladiny fenylalaninu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Palynziq může mít vliv na Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje, pokud máte těžkou alergickou reakci.

Přípravek Palynziq obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v předplněné injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Palynziq používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Palynziq se podává jako injekce pod kůži (subkutánní injekce).

Dávka

- Přípravek Palynziq začnete používat v nejnižší dávce. Po dobu nejméně prvních 4 týdnů budete používat stříkačku o obsahu 2,5 mg jednou týdně. Stříkačka o obsahu 2,5 mg má bílý píst.
- Váš lékař pak bude pomalu zvyšovat dávku a/nebo frekvenci podávání injekcí přípravku Palynziq. Lékař Vám řekne, jak dlouho zůstanete na každé dávce. Jak se dávka s postupem času pomalu zvyšuje, může se tělo léku přizpůsobit.
- Cílem je dosáhnout denní dávky, která Vám sníží hladiny fenylalaninu v krvi na cílové rozmezí 120 až 600 mikromolů/l a nezpůsobí příliš mnoho nežádoucích účinků. Pacienti obvykle potřebují denní dávku 20 mg, 40 mg nebo 60 mg, aby dosáhli cílové hladiny fenylalaninu v krvi.

Příklad kroků potřebných k dosažení cílové hladiny fenylalaninu v krvi

Dávka přípravku Palynziq a jak často se má používat	Barva stříkačky
2,5 mg jednou týdně	Bílý píst
2,5 mg dvakrát týdně	
10 mg jednou týdně	Zelený píst
10 mg dvakrát týdně	
10 mg čtyřikrát týdně	
10 mg denně	
20 mg denně	Modrý píst
40 mg denně	
(2 injekce v předplněné injekční stříkačce o obsahu 20 mg) ¹	
60 mg denně	
(3 injekce v předplněné injekční stříkačce o obsahu 20 mg) ¹	

¹ Pokud je pro podání denní dávky potřeba více než jedna injekce, všechny injekce je třeba podat ve stejnou denní dobu a místa podání injekce mají být od sebe vzdálena nejméně 5 centimetrů. Denní dávku nerozdělujte a nepodávejte po částech v průběhu dne.

- Během léčby bude lékař pokračovat v kontrolách hladin fenylalaninu v krvi a možná upraví Vaši dávku přípravku Palynziq nebo Vás požádá, abyste změnil(a) dietu.
- Lékař Vám bude muset jednou měsíčně kontrolovat hladiny fenylalaninu v krvi, aby zjistil, jak na Vás lék působí.

Zahájení léčby přípravkem Palynziq

- Injekce přípravku Palynziq Vám bude podávat lékař až do doby, kdy si je dokážete podávat sám (sama) nebo Vám je dokáže podávat Váš pečovatel.
- Lékař Vám předepíše léky, které budete užívat před injekcí přípravku Palynziq, například paracetamol, fexofenadin a/nebo ranitidin. Tyto léky mohou pomoci zmenšit příznaky alergické reakce.
- Po podání přípravku Palynziq Vás bude lékař sledovat nejméně po dobu 1 hodiny, zda nemáte známky a příznaky alergické reakce.
- Lékař Vám také předepíše adrenalinový injektor, který použijete v případě těžké alergické reakce. Lékař Vás také poučí, na které známky a příznaky musíte dávat pozor, a jak máte postupovat, pokud budete mít těžkou alergickou reakci.
- Lékař Vám ukáže, jak a kdy použít adrenalinový injektor. Toto zařízení mějte neustále u sebe.

Pokračování léčby přípravkem Palynziq

- Tento léčivý přípravek se dodává v předplněných injekčních stříkačkách obsahujících 3 různé síly přípravku (2,5 mg – bílý píst, 10 mg – zelený píst nebo 20 mg – modrý píst). K podání předepsané dávky můžete potřebovat více než jednu předplněnou injekční stříkačku. Lékař Vám řekne, kterou stříkačku (nebo kombinaci stříkaček) máte použít, a ukáže Vám (nebo Vašemu pečovateli), jak podávat injekce přípravku Palynziq.
- „Pokyny k použití“ (bod 7 v této příbalové informaci) obsahují následující informace:
 - o jak připravit a podat injekci přípravku Palynziq, a
 - o jak po použití správně zlikvidovat stříkačky přípravku Palynziq.
- Lékař Vám řekne, jak dlouho máte užívat léky, jako jsou paracetamol, fexofenadin a/nebo ranitidin, před podáním přípravku Palynziq.

- V průběhu alespoň prvních 6 měsíců léčby přípravkem Palynziq musí být v době, kdy si injekce přípravku Palynziq podáváte sám (sama), a nejméně 1 hodinu po podání injekce přítomna další osoba, která bude sledovat, zda nemáte známky a příznaky těžké alergické reakce, a v případě potřeby Vám podá injekci adrenalinu a zavolá lékařskou záchrannou službu.
 - Váš lékař tuto osobu naučí rozpoznat známky a příznaky těžké alergické reakce a jak se podává injekce adrenalinu.
 - Lékař Vám řekne, zda je nutná přítomnost dohlížející osoby po dobu delší než 6 měsíců.
- Neměňte příjem bílkovin, pokud Vás k tomu nevyzve lékař.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Palynziq, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) více přípravku Palynziq, než jste měl(a), informujte svého lékaře. Podrobnosti o tom, jak postupovat vzhledem k Vaším příznakům, jsou uvedeny v bodu 4.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Palynziq

Jestliže vynecháte dávku, použijte následující dávku v obvyklou dobu. Nepoužívejte dvě dávky přípravku Palynziq, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Palynziq

Jestliže přestanete používat léčbu přípravkem Palynziq, hladiny fenylalaninu v krvi se pravděpodobně zvýší. Před ukončením léčby přípravkem Palynziq se poraďte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Alergické reakce se vyskytují velmi často (*mohou postihnout více než 1 osobu z 10*) a jsou různě závažné. Příznaky alergické reakce mohou zahrnovat kožní vyrážku, svědění, otok hlavy či obličeje, svědění či slzení očí, kašel, problémy s dýcháním, sípání a pocit závratě. Lékař Vám řekne, jak postupovat v případě alergických reakcí na základě jejich závažnosti, a předepíše Vám další léky ke zvládnutí reakce. Některé z těchto alergických reakcí mohou být závažnější, jak je popsáno níže, a mohou vyžadovat okamžitou pomoc.

Závažnými nežádoucími účinky jsou:

- Náhlé těžké alergické reakce: (*časté – mohou postihnout až 1 osobu z 10*). Zastavte podávání injekce přípravku Palynziq, jestliže si všimnete jakékoli závažné náhlé známky alergie nebo kombinace známek uvedených níže.
 - Otok obličeje, očí, rtů, úst, hrdla, jazyka, rukou a/nebo nohou
 - Problémy s dýcháním nebo sípot
 - Pocit přiškrcení v hrdle nebo dušení
 - Problémy s polykáním nebo mluvením
 - Pocit závratě nebo pocit na omdlení
 - Ztráta kontroly nad močí nebo stolicí
 - Rychlý srdeční tep
 - Kopřivka (svědivá kožní vyrážka s pupínky), která se rychle šíří
 - Zrudnutí
 - Silné křeče v břiše nebo bolest břicha, zvracení nebo průjem

Použijte adrenalinový injektor podle pokynů svého lékaře a vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc.

Lékař Vám předepíše adrenalinový injektor, který použijete v případě těžké alergické reakce. Lékař Vám sdělí příslušné pokyny a naučí Vás a další osobu, která Vám bude pomáhat, kdy a jak použít adrenalin. Adrenalinový injektor noste neustále u sebe.

Ihned kontaktujte svého lékaře, jestliže máte následující obtíže:

- Typ alergické reakce nazvaný sérová nemoc, zahrnující kombinaci horečky (vysoké teploty), vyrážky a bolesti svalů a kloubů (*časté – může postihnout až 1 osobu z 10*)

Další nežádoucí účinky

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- Zarudnutí kůže, otok, podlitina, citlivost nebo bolestivost v místě podání injekce přípravku Palynziq
- Bolest kloubu
- Pokles bílkovinných složek C3 a C4 komplementu (které jsou součástí imunitního systému) v krevním testu
- Alergická reakce
- Příliš nízké hladiny fenylalaninu v krevních testech
- Bolest hlavy
- Kožní vyrážka
- Bolest břicha
- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Zvracení
- Kopřivka (svědivá kožní vyrážka s pupínky)
- Svědění
- Řídnutí nebo vypadávání vlasů
- Kašel
- Zvýšený C-reaktivní protein (CRP) v krevním testu (CRP je bílkovina, která ukazuje, že máte zánět)
- Oteklé uzliny na krku, v podpaždí nebo tříse
- Zarudlá kůže
- Bolest svalů
- Průjem
- Únava (pocit únavy)

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- Problémy s dýcháním
- Ztuhlost kloubu
- Otok kloubu
- Ztuhlost svalu
- Kožní vyrážka s malými hrbolky
- Tvorba puchýřů nebo olupování svrchní vrstvy kůže

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Palynziq uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku stříkačky, na krycím listu přířezu a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek Palynziq lze v případě potřeby uchovávat v zataveném přířezu mimo chladničku (při teplotě do 25 °C) po dobu jednoho maximálně 30denního období v místě, kde není vystaven zdrojům tepla. Poznamenejte si datum vyjmutí z chladničky na neotevřený přířez s přípravkem. Jakmile je přípravek uchováván mimo chladničku, nesmí se vracet zpět do chladničky.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je předplněná injekční stříkačka poškozená nebo pokud si všimnete, že roztok má změněnou barvu, je zakalený nebo jsou v něm přítomny viditelné částice.

Stříkačky zlikvidujte bezpečným způsobem. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Palynziq obsahuje

- Léčivou látkou je pegvaliasum.
Jedna předplněná injekční stříkačka o obsahu 2,5 mg obsahuje pegvaliasum 2,5 mg v 0,5 ml roztoku.
Jedna předplněná injekční stříkačka o obsahu 10 mg obsahuje pegvaliasum 10 mg v 0,5 ml roztoku.
Jedna předplněná injekční stříkačka o obsahu 20 mg obsahuje pegvaliasum 20 mg v 1 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou trometamol, trometamol-hydrochlorid, chlorid sodný (další informace viz bod 2), kyselina skořicová, voda pro injekci.

Jak přípravek Palynziq vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Palynziq injekční roztok (injekce) je čirý až mírně opaleskující, bezbarvý až světle žlutý roztok. Předplněná injekční stříkačka je opatřena automatickým krytem jehly.

Předplněná injekční stříkačka o obsahu 2,5 mg (bílý píst)

Jedna krabička obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku s obsahem 2,5 mg.

Předplněná injekční stříkačka o obsahu 10 mg (zelený píst)

Jedna krabička obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku s obsahem 10 mg.

Předplněná injekční stříkačka o obsahu 20 mg (modrý píst)

Jedna krabička obsahuje 1 nebo 10 předplněných injekčních stříkaček s obsahem 20 mg.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko
P43 R298

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

7. Pokyny k použití

NEŽ ZAČNETE

Přečtěte si tyto pokyny k použití dříve, než začnete používat předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Palynziq, a vždy, když dostanete nový předpis. Může obsahovat nové informace. Také se poraďte s lékařem o svém zdravotním stavu a léčbě.

Během používání přípravku Palynziq pečlivě dodržujte tyto pokyny. Jestliže Váš lékař rozhodne, že si injekce přípravku Palynziq můžete podávat doma sám (sama) nebo že Vám je může podávat doma Váš pečovatel, lékař Vám nebo Vašemu pečovateli před prvním podáním ukáže, jak se injekce přípravku Palynziq podávají. **Nepodávejte si** injekce přípravku Palynziq, dokud Vám nebo Vašemu pečovateli lékař neukáže, jak se injekce přípravku Palynziq podávají.

Máte-li jakékoli dotazy týkající se správného podávání injekcí přípravku Palynziq, promluvte si s lékařem.

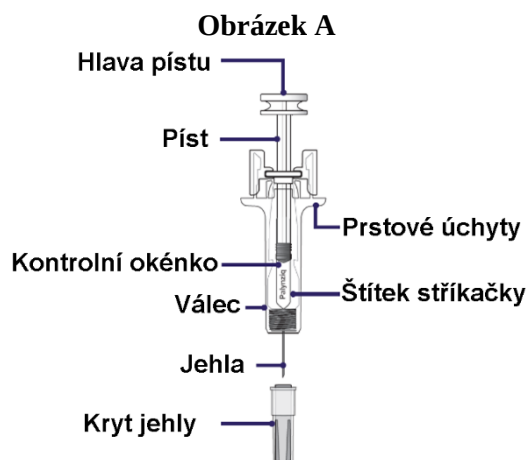
Předplněné injekční stříkačky nesdílejte s žádnou jinou osobou.

Pokyny ohledně uchovávání najdete v bodě 5 „*Jak přípravek Palynziq uchovávat*“ v této příbalové informaci.

Důležité věci, které musíte vědět o použití předplněné injekční stříkačky s přípravkem Palynziq:

- Každou předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Palynziq použijte pouze jednou. **Nepoužívejte** stříkačku s přípravkem Palynziq vícekrát než jednou.
- **Nikdy** nevytahujte píst zpět.
- **Nesnímejte** kryt jehly, dokud nebudete připraven(a) na podání injekce.

Obrázek A níže ukazuje, jak vypadá předplněná injekční stříkačka před použitím.



Vyberte správnou předplněnou injekční stříkačku (předplněné injekční stříkačky) s přípravkem Palynziq pro podání dávky, kterou máte použít:

Když dostanete předplněnou injekční stříkačku (předplněné injekční stříkačky) s přípravkem Palynziq, zkontrolujte, že na krabičce (krabičkách) je uveden název „Palynziq“.

- Předplněné injekční stříkačky přípravku Palynziq se dodávají ve 3 různých silách: 2,5 mg, 10 mg a 20 mg.
- K podání předepsané dávky můžete potřebovat více než jednu předplněnou injekční stříkačku. Lékař Vám řekne, kterou injekční stříkačku (nebo kombinaci injekčních stříkaček) máte použít. Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Před podáním injekce přípravku Palynziq zkontrolujte krabičku a injekční stříkačku a ujistěte se, že máte správnou předplněnou injekční stříkačku pro předepsanou dávku.

Obrázek B

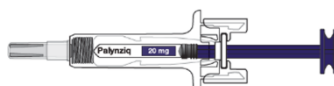
Síla 2,5 mg



Síla 10 mg



Síla 20 mg



PŘÍPRAVA NA PODÁNÍ INJEKCE

Krok 1: Připravte si spotřební materiál:

Připravte si spotřební materiál pro podání injekce na čistou rovnou plochu. Vyjměte z chladničky požadovaný počet krabiček potřebných pro podání dávky.

Spotřební materiál, který budete potřebovat pro podání injekce přípravku Palynziq:

- Předplněná injekční stříkačka (předplněné injekční stříkačky) s přípravkem Palynziq v zataveném přířezu (přířezích). Jeden přířez obsahuje 1 injekční stříkačku.
- Gázový čtverec nebo bavlněný tampon
- 1 tampon napuštěný alkoholem
- 1 krycí materiál
- 1 schránka na ostrý odpad nebo obal odolný proti propíchnutí

Krok 2: Vyjměte přířez(y) s přípravkem Palynziq z krabičky a zkontrolujte dobu použitelnosti:

- Vyjměte z chladničky krabičky potřebné pro podání dávky. Zkontrolujte dobu použitelnosti na krabičce. Pokud již uplynula doba použitelnosti, předplněnou injekční stříkačku z této krabičky nepoužívejte.
- Otevřete krabičku a vyjměte zatavený přířez, který potřebujete pro podání dávky.
- Položte zatavený přířez na čistý rovný povrch, mimo dosah dětí a domácích zvířat.
- Krabičku se zbývajícími přířezy vraťte zpět do chladničky. Pokud chladnička není k dispozici, viz bod 5 „*Jak přípravek Palynziq uchovávat*“ v této příbalové informaci.

Krok 3: Před otevřením nechte přířez(y) s přípravkem Palynziq po dobu 30 minut odstát při pokojové teplotě:

Nechte zatavený(é) přířez(y) odstát při pokojové teplotě **po dobu nejméně 30 minut**. Injekce chladného přípravku Palynziq mohou být nepříjemné.

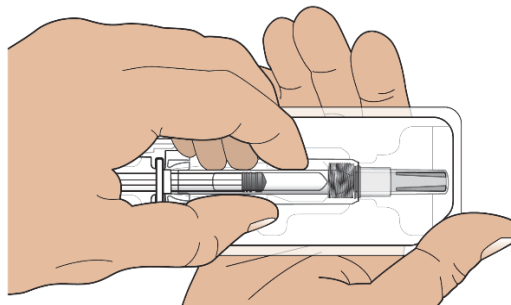
- Předplněné injekční stříkačky žádným jiným způsobem **nezahřívajte**. **Nepoužívejte** mikrovlnnou troubu ani je nedávejte do horké vody.

Krok 4: Vyjměte stříkačku z přířezu:

Sloupněte z pouzdra krycí list. Uchopte předplněnou injekční stříkačku za středovou část válce a vyjměte ji z přířezu (viz obrázek C).

- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud vypadá, že je poškozená nebo použitá. V takovém případě použijte pro injekci novou předplněnou injekční stříkačku.
- **Nesnímejte** kryt jehly z předplněné injekční stříkačky.
- **Netřepejte** injekční stříkačkou ani ji neotáčejte v dlaních.

Obrázek C

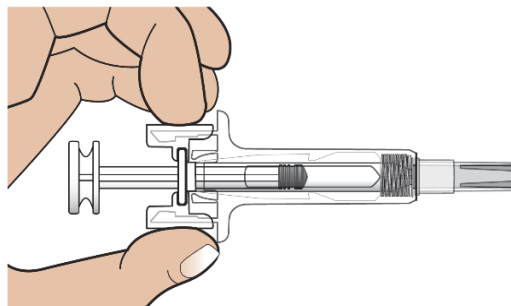


Krok 5: Zkontrolujte sílu přípravku ve stříkačce a ověřte, že nejsou přítomny částice:

Zkontrolujte štítek stříkačky a ujistěte se, že máte správnou sílu pro předepsanou dávku. Přes kontrolní okénko zkontrolujte tekutinu (viz obrázek D). Tekutina má být čirá a bezbarvá až světle žlutá. Přítomnost bublinky vzduchu je normální.

- **Nesnažte se** bublinku vytřepat nebo vytlačit.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud je tekutina zakalená, změnila barvu nebo v ní jsou přítomny vločky nebo částice. V takovém případě použijte pro podání injekce novou předplněnou injekční stříkačku.

Obrázek D



PODÁNÍ INJEKCE PŘÍPRAVKU PALYNZIQ

Krok 6: Vyberte si místo vpichu injekce.

Doporučená místa pro vpich injekce jsou následující:

- Prostřední část přední strany stehen
- Dolní část břicha, s výjimkou oblasti 5 centimetrů v okolí pupku

Pokud injekci podává pečovatel, lze také použít horní část hýždí a zadní stranu horní části paží (viz obrázek E).

Poznámka:

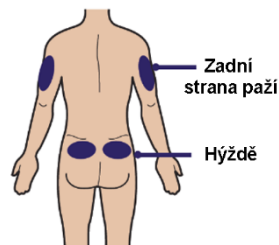
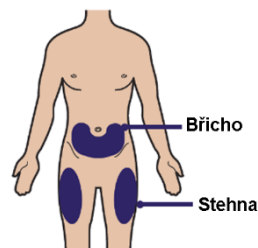
- **Nepodávejte** injekci do pigmentových skvrn, jizev, mateřských znamének, podlitin, vyrážek nebo míst, kde je kůže ztvrdlá, citlivá, zarudlá, poškozená, popálená, zanícená nebo tetovaná.
- Pokud je pro denní dávku potřeba podat více než 1 injekci, místa pro podání injekcí musí být od sebe vzdálena nejméně 5 centimetrů (viz obrázky E a F).
- Každý den změňte (střídejte) místo podání injekce. Vyberte si místo podání injekce, které se nachází nejméně 5 centimetrů od místa (míst), kam jste injekci (injekce) podala předchozí den. Může se nacházet na stejné části těla nebo na jiné části těla (viz obrázky E a F).

Krok 7: Dobře si umyjte ruce vodou a mýdlem (viz obrázek G).

Krok 8: Očistěte vybrané místo tamponem napuštěným alkoholem. Před podáním injekce nechte pokožku nejméně 10 sekund uschnout na vzduchu (viz obrázek H).

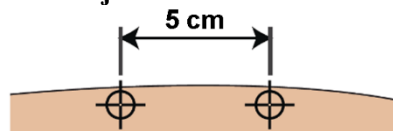
- **Nedotýkejte se** očištěného místa pro vpich injekce.
- **Nesnímejte** kryt jehly, dokud nebudete připraven(a) na podání injekce přípravku Palynziq.
- Před podáním injekce se ujistěte, že jehla není poškozená ani ohnutá.

Obrázek E

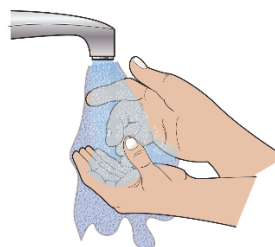


Obrázek F

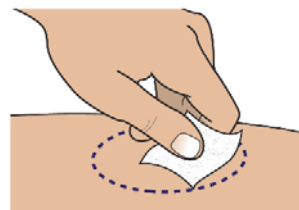
Místa pro podání injekce vzdálená nejméně 5 cm od sebe



Obrázek G



Obrázek H

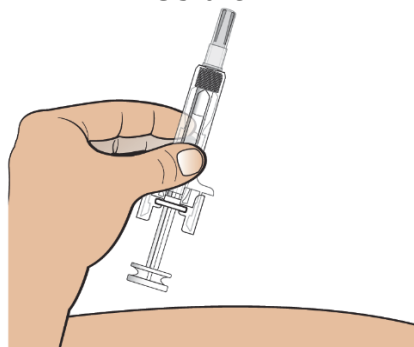


Podejte injekci přípravku Palynziq

Krok 9: Jednou rukou držte válec předplněné injekční stříkačky tak, aby jehla směřovala směrem od Vás (viz obrázek I).

- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud Vám upadla. V takovém případě použijte pro podání injekce novou předplněnou injekční stříkačku.

Obrázek I

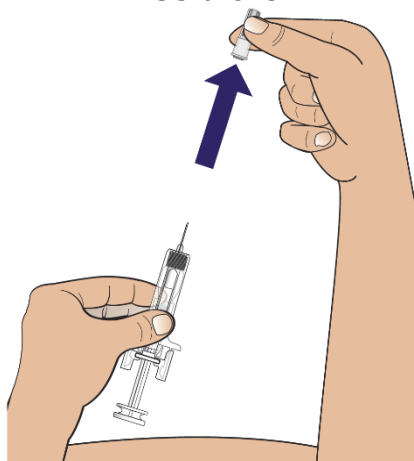


Krok 10: Rovným pohybem stáhněte kryt z jehly (viz obrázek J).

- **Nekruťte** krytem jehly při jeho odstraňování.
- **Nedržte** předplněnou injekční stříkačku za píst ani za hlavu pístu během snímání krytu jehly.

Na hrotu jehly se může objevit kapka tekutiny. Tento jev je normální. **Neotírejte** ji. Kryt jehly vyhoďte do schránky na ostrý odpad nebo obalu odolného proti propíchnutí.

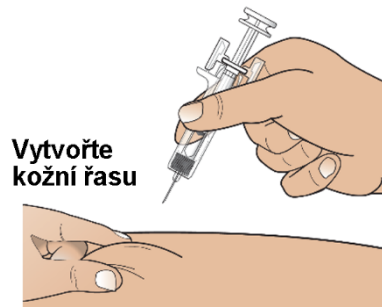
Obrázek J



Krok 11: Jednou rukou držte válec předplněné injekční stříkačky mezi palcem a ukazovákem. Druhou rukou vytvořte kožní řasu v oblasti vpichu injekce. Kůži pevně sevřete (viz obrázek K).

- **Nedotýkejte se** hlavy pístu během zavádění jehly do kůže.

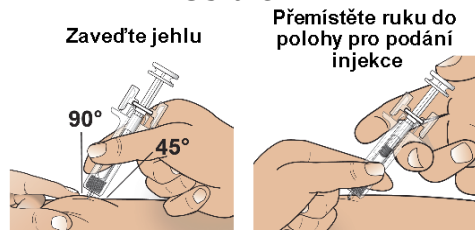
Obrázek K



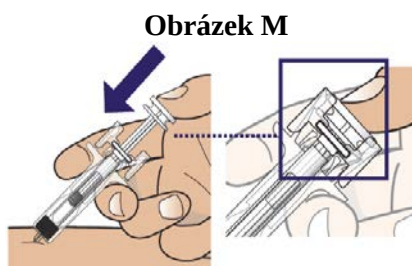
Krok 12: Rychlým pohybem zaveďte celou jehlu do vytvořené kožní řasy pod úhlem 45 až 90 stupňů (viz obrázek L).

Pust'te kožní řasu. Pomocí uvolněné ruky držte spodní část injekční stříkačky ve stabilní poloze. Položte palec druhé ruky na hlavu pístu (viz obrázek L).

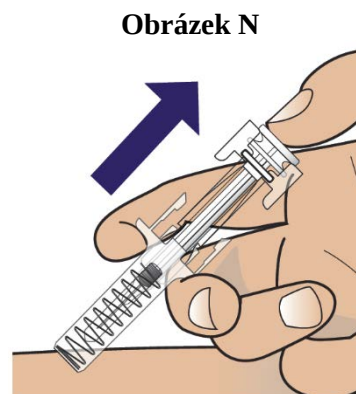
Obrázek L



Krok 13: Palcem pomalu a stálou rychlostí stlačujte píst až na doraz, abyste vstříkl(a) všechnen lék (viz obrázek M). Pro síly 10 mg a 20 mg možná bude potřeba vyvinout větší tlak, aby byl podán všechnen lék.



Krok 14: Pomalu zvedněte palec nahoru, abyste uvolnil(a) píst a umožnil(a) automatické skrytí jehly do válce injekční stříkačky (viz obrázek N).



Ošetřete místo vpichu injekce

Krok 15: Ošetřete místo vpichu injekce (bude-li to potřeba).

Jestliže v místě vpichu injekce uvidíte kapky krve, přitiskněte na místo vpichu injekce sterilní gázový čtverec nebo bavlněný tampon a podržte ho po dobu přibližně 10 sekund. Bude-li to potřeba, můžete místo vpichu injekce přelepit náplastí.

Pokud je potřeba použít více než jednu stříkačku:

Krok 16: Pokud Vám lékař řekne, že máte k podání dávky použít více než jednu stříkačku, opakujte kroky 4 až 15 uvedené výše pro každou stříkačku, kterou použijete.

- **Poznámka: Nepodávejte** více injekcí do stejného místa. Místa pro podání injekce musí být od sebe vzdálena nejméně 5 centimetrů. Popis výběru místa pro podání injekce je uveden v kroku 6.
- Jestliže je pro podání jedné dávky potřeba použít více stříkaček, injekce je třeba podat ve stejnou denní dobu. Dávky se nesmí dělit a podávat po částech v průběhu dne.

Pokud dávka vyžaduje použití více než jedné stříkačky, ihned zopakujte kroky 4 až 15 pro každou stříkačku, kterou použijete.

PO PODÁNÍ INJEKCE

Zlikvidujte použité stříkačky

Použité jehly a stříkačky ihned po použití vyhod'te do schránky na ostrý odpad nebo obalu odolného proti propíchnutí. Porad'te se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jakým způsobem obal správně zlikvidovat. Stříkačky zlikvidujte bezpečným způsobem.