

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Palynziq 2,5 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Palynziq 10 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Palynziq 20 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα 2,5 mg περιέχει 2,5 mg πεγκβαλιάσης (*pegvaliase*) σε διάλυμα 0,5 ml.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα 10 mg περιέχει 10 mg πεγκβαλιάσης (*pegvaliase*) σε διάλυμα 0,5 ml.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα 20 mg περιέχει 20 mg πεγκβαλιάσης (*pegvaliase*) σε διάλυμα 1 ml.

Η περιεκτικότητα υποδεικνύει την ποσότητα του τμήματος λυάσης φαινυλαλανίνης-αμμωνίας (rAvPAL) της πεγκβαλιάσης χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η πεγκυλίωση.

Η δραστική ουσία είναι ένα προϊόν ομοιοπολικής σύζευξης της πρωτεΐνης λυάσης φαινυλαλανίνης-αμμωνίας (rAvPAL)* με NHS-μεθοξυ-πολυαιθυλενογλυκόλη (NHS-PEG).

* rAvPAL από *Anabaena variabilis* που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα *Escherichia coli*.

Η δραστικότητα του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος δεν πρέπει να συγκρίνεται με οποιαδήποτε άλλη πεγκυλιωμένη ή μη πεγκυλιωμένη πρωτεΐνη της ίδιας φαρμακοθεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Χρωμο έως υποκίτρινο, διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα με pH 6,6–7,4.

Προγεμισμένη σύριγγα 2,5 mg

Ωσμωγραμμομοριακότητα κατά βάρος: 260–290 mOsm/kg

Προγεμισμένη σύριγγα 10 mg και 20 mg

Ωσμωγραμμομοριακότητα κατά βάρος: 285–315 mOsm/kg, ιζώδες διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Palynziq ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με φαινυλκετονουρία (ΦΚΟ) ηλικίας 16 ετών και άνω που παρουσιάζουν ανεπαρκή έλεγχο των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα τους (επίπεδα φαινυλαλανίνης αίματος μεγαλύτερα από 600 micromol/l) παρά την προηγούμενη αντιμετώπιση με τις διαθέσιμες επιλογές θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Palynziq θα πρέπει να χορηγείται υπό την καθοδήγηση ιατρών με εμπειρία στη διαχείριση της ΦΚΟ.

Δοσολογία

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να ληφθεί μέτρηση των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα. Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα μία φορά τον μήνα.

Η διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης θα πρέπει να παραμένει σταθερή μέχρι τον προσδιορισμό μιας δόσης συντήρησης.

Δοσολογικά σχήματα

Επαγωγή

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Palynziq είναι 2,5 mg, χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες.

Ρύθμιση της δόσης

Η δόση θα πρέπει να κλιμακώνεται σταδιακά με βάση την ανεκτικότητα στην ημερήσια δόση συντήρησης που απαιτείται για την επίτευξη επιπέδων φαινυλαλανίνης 120 έως 600 $\mu\text{mol/l}$ στο αίμα, σύμφωνα με τον Πίνακα 1.

Συντήρηση

Η δόση συντήρησης εξατομικεύεται για την επίτευξη ελέγχου των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα του ασθενούς (δηλ. επίπεδα φαινυλαλανίνης μεταξύ 120 έως 600 $\mu\text{mol/l}$), λαμβάνοντας υπόψη την ανεκτικότητα του ασθενούς στο Palynziq και τη διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1: Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα

	Δόση ¹ χορηγούμενη υποδορίως	Διάρκεια διαστήματος πριν από την επόμενη αύξηση δόσης
Επαγωγή	2,5 mg μία φορά την εβδομάδα	4 εβδομάδες ²
Ρύθμιση της δόσης	2,5 mg δύο φορές την εβδομάδα	1 εβδομάδα ²
	10 mg μία φορά την εβδομάδα	1 εβδομάδα ²
	10 mg δύο φορές την εβδομάδα	1 εβδομάδα ²
	10 mg τέσσερις φορές την εβδομάδα	1 εβδομάδα ²
	10 mg ημερησίως	1 εβδομάδα ²
Συντήρηση ³	20 mg ημερησίως	12 εβδομάδες έως 24 εβδομάδες ²
	40 mg ημερησίως (2 διαδοχικές ενέσεις με τη χρήση προγεμισμένης σύριγγας 20 mg) ⁴	16 εβδομάδες ²
	60 mg ημερησίως (3 διαδοχικές ενέσεις με τη χρήση προγεμισμένης σύριγγας 20 mg) ⁴	Μέγιστη συνιστώμενη δόση

¹ Εάν τα επίπεδα φαινυλαλανίνης είναι χαμηλότερα από 30 $\mu\text{mol/l}$, η διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης θα πρέπει να αυξηθεί σε κατάλληλα επίπεδα και στη συνέχεια, εάν χρειάζεται, η δόση του Palynziq θα πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.4, Υποφαινυλαλανιναιμία).

² Μπορεί να χρειαστεί περισσότερος χρόνος πριν από κάθε κλιμάκωση δόσης με βάση την ανεκτικότητα του ασθενούς στο Palynziq.

³ Η δόση συντήρησης εξατομικεύεται για την επίτευξη επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα μεταξύ 120 και 600 $\mu\text{mol/l}$.

⁴ Σε περίπτωση που απαιτούνται πολλαπλές ενέσεις για μια μεμονωμένη δόση, οι ενέσεις θα πρέπει να χορηγούνται την ίδια ώρα της ημέρας και τα σημεία χορήγησης της ένεσης θα πρέπει να απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 5 εκ. Οι δόσεις δεν πρέπει να διαιρούνται σε πολλαπλές χορηγήσεις στη διάρκεια της ημέρας (βλ. Τρόπος χορήγησης).

Προσαρμογές της δόσης

Κατά τη διάρκεια της περιόδου ρύθμισης της δόσης και της περιόδου συντήρησης της θεραπείας με το Palynziq, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα τους χαμηλότερα από 30 micromol/l. Για την αντιμετώπιση της υποφαινυλαλανιναιμίας, η διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης θα πρέπει να αυξηθεί σε κατάλληλα επίπεδα και στη συνέχεια, εάν χρειάζεται, η δόση του Palynziq θα πρέπει να μειωθεί. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν υποφαινυλαλανιναιμία παρά τα κατάλληλα επίπεδα πρόσληψης πρωτεΐνης, οι μειώσεις της δόσης αναμένεται να έχουν τη μέγιστη αποτελεσματικότητα στη διαχείριση της υποφαινυλαλανιναιμίας (βλ. παράγραφο 5.2, Έκθεση-επίδραση). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 εβδομάδες έως ότου τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα να βρεθούν εντός ενός κλινικά αποδεκτού εύρους (βλ. ενότητα 4.4, Υποφαινυλαλανιναιμία).

Εάν αναπτυχθεί υποφαινυλαλανιναιμία πριν από τη συμπλήρωση της ημερήσιας δοσολογίας, η δόση μπορεί να μειωθεί στην προηγούμενη ρυθμισμένη δόση. Εάν αναπτυχθεί υποφαινυλαλανιναιμία μόλις συμπληρωθεί η ημερήσια δοσολογία, η δόση μπορεί να μειωθεί σταδιακά σε βήματα τουλάχιστον των 10 mg για την επίτευξη και τη διατήρηση των επιπέδων φαινυλαλανίνης εντός του κλινικά αποδεκτού εύρους. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν υποφαινυλαλανιναιμία με τη δόση των 10 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να μειωθεί σε 5 mg/ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Palynziq σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 0 έως κάτω των 16 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τα δεδομένα που είναι επί του παρόντος διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας από 16 έως 18 ετών περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1. Η δοσολογία είναι η ίδια σε αυτούς τους ασθενείς και στους ενήλικες.

Τρόπος χορήγησης

Υποδόρια χρήση. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Λόγω της πιθανότητας εκδήλωσης οξείας συστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας, απαιτείται η χορήγηση προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής πριν από κάθε δόση κατά τη διάρκεια της φάσης επαγωγής και ρύθμισης της δόσης (χρόνος πριν από την επίτευξη επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα χαμηλότερων από 600 micromol/l κατά τη διάρκεια της λήψης σταθερής δόσης, βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δοθεί η οδηγία στους ασθενείς να λάβουν προκαταρκτική φαρμακευτική με ανταγωνιστή του υποδοχέα H1, ανταγωνιστή του υποδοχέα H2 και αντιπυρετικό. Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, θα μπορεί να εξετάζεται εκ νέου το ενδεχόμενο χορήγησης προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής για τις επόμενες ενέσεις με βάση την ανεκτικότητα του ασθενούς στο Palynziq.

Οι αρχικές χορηγήσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τουλάχιστον 60 λεπτά έπειτα από την αρχική ένεση ή καθεμία από αυτές τις αρχικές ενέσεις (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πριν από την πρώτη δόση του Palynziq, ο ασθενής θα πρέπει να εκπαιδευτεί στην αναγνώριση των σημείων και συμπτωμάτων μιας οξείας συστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας και να λάβει την οδηγία να ζητήσει αμέσως ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εκδήλωσης αντίδρασης, ενώ θα πρέπει επίσης να εκπαιδευτεί στην ορθή χορήγηση αδρεναλίνης με συσκευή έγχυσης (αυτόματος εγχυτήρας ή προγεμισμένη σύριγγα/συσκευή τύπου πένας).

Θα πρέπει να δοθεί η οδηγία στους ασθενείς να έχουν πάντα μαζί τους μια συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με το Palynziq.

Τουλάχιστον για τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας, όταν ο ασθενής πραγματοποιεί αυτοχορήγηση (δηλ. όταν η χορήγηση δεν γίνεται υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας), ένας παρατηρητής πρέπει να είναι παρών κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 60 λεπτά μετά από κάθε έγχυση.

Ο παρατηρητής είναι ένα άτομο το οποίο:

- θα βρίσκεται μαζί με τον ασθενή κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Palynziq και μετά από αυτήν,
- είναι σε θέση να αναγνωρίζει τα σημεία και τα συμπτώματα μιας οξείας συστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας,
- μπορεί να καλέσει επείγουσα ιατρική βοήθεια και να χορηγήσει ένεση αδρεναλίνης αν χρειαστεί.

Έπειτα από 6 μήνες θεραπείας με το Palynziq, η ανάγκη για την παρουσία παρατηρητή μπορεί να εξεταστεί εκ νέου.

Πριν από την ανεξάρτητη αυτοχορήγηση της ένεσης, ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει:

- να εκπαιδεύσει τον ασθενή και να αξιολογήσει την ικανότητα του ασθενούς να πραγματοποιεί σωστή αυτοχορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος,
- να εκπαιδεύσει τον παρατηρητή να αναγνωρίζει τα σημεία και συμπτώματα μιας οξείας συστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας και να ζητά αμέσως ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εκδήλωσης αντίδρασης, καθώς και να χορηγεί σωστά αδρεναλίνη με συσκευή έγχυσης (αυτόματος εγχυτήρας ή προγεμισμένη σύριγγα/συσκευή τύπου πένας).

Επαναχορήγηση μετά από ήπιες έως μέτριες οξείες συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας: Ο συνταγογράφος ιατρός θα πρέπει να εξετάζει τους κινδύνους και τα οφέλη της επαναχορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος μετά από την αποδρομή της πρώτης ήπιας έως μέτριας οξείας συστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Η επαναχορήγηση της πρώτης δόσης πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας με ικανότητα διαχείρισης οξείων συστηματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Τα συνιστώμενα σημεία χορήγησης της ένεσης στο σώμα είναι τα εξής: το εμπρόσθιο μέσο των μηρών και το κάτω μέρος της κοιλιάς, εξαιρουμένης της περιοχής 5 εκ. γύρω από τον ομφαλό. Εάν η ένεση χορηγείται από φροντιστή, το επάνω μέρος των γλουτών και το πίσω μέρος των βραχιόνων αποτελούν επίσης κατάλληλα σημεία χορήγησης ένεσης.

Το Palynziq δεν πρέπει να εγχέεται σε σπίλους, ουλές, εκ γενετής σημάδια, μώλωπες, εξανθήματα ή περιοχές όπου το δέρμα παρουσιάζει σκληρότητα, ευαισθησία, ερυθρότητα, βλάβη, έγκαυμα, φλεγμονή ή όπου υπάρχει τατουάζ. Το σημείο της ένεσης θα πρέπει να ελέγχεται για ερυθρότητα, οίδημα ή ευαισθησία.

Θα πρέπει να δίδεται στους ασθενείς ή στους φροντιστές η οδηγία να εναλλάσσουν τα σημεία χορήγησης των υποδόριων ενέσεων. Σε περίπτωση που απαιτούνται περισσότερες από μία ενέσεις για μια μεμονωμένη δόση, κάθε σημείο χορήγησης ένεσης θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον 5 εκ. από το επόμενο σημείο χορήγησης ένεσης.

Το Palynziq είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. Το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είναι αποχρωματισμένο ή θολό ή περιέχει ορατά σωματίδια.

4.3 Αντενδείξεις

Βαριά συστηματική αντίδραση υπερευαισθησίας ή επανεμφάνιση ήπιας έως μέτριας οξείας συστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας στην πεγκβαλιάση, σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλο πεγκκυλιωμένο φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας καλύπτουν μια ομάδα όρων που περιλαμβάνει οξείες συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, άλλες συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως αγγειοοίδημα και ορονοσία, που μπορεί να παρουσιάζουν οξεία ή χρόνια εικόνα, καθώς και τοπικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ή άλλες δερματικές αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Palynziq. Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να εκδηλωθούν σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το Palynziq μπορεί επίσης να αυξήσει την υπερευαισθησία σε άλλα πεγκκυλιωμένα ενέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. Επίδραση του Palynziq σε άλλα πεγκκυλιωμένα ενέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα). Ο κίνδυνος εμφάνισης αντίδρασης υπερευαισθησίας είναι 2,6 φορές υψηλότερος στη φάση επαγωγής/ρύθμισης της δόσης συγκριτικά με τη φάση συντήρησης.

Η διαχείριση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας θα πρέπει να βασίζεται στη βαρύτητα της αντίδρασης. Στις κλινικές δοκιμές, η διαχείριση περιλάμβανε την προσαρμογή της δόσης, την προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας, καθώς την επιπλέον χορήγηση αντιισταμινικών, αντιπυρετικών, κορτικοστεροειδών, αδρεναλίνης ή/και οξυγόνου (βλ. παραγράφους 4.2, Τρόπος χορήγησης, και 4.8).

Οξείες συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Τύπου III)

Ο υποκείμενος μηχανισμός των οξείων συστηματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές ήταν η μη διαμεσολαβούμενη από IgE (διαμεσολαβούμενη από ανοσοσύμπλεγμα) υπερευαισθησία Τύπου III (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Η εμφάνιση οξείων συστηματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας περιλάμβανε συνδυασμό των ακόλουθων οξέων σημείων και συμπτωμάτων: συγκοπή, υπόταση, υποξία, δύσπνοια, συριγμός, θωρακική δυσφορία/σφίξιμο στον θώρακα, ταχυκαρδία, αγγειοοίδημα (οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τα μάτια και τη γλώσσα), έξαψη, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός και γαστρεντερικά συμπτώματα (έμετος, ναυτία και διάρροια). Οι οξείες συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας θεωρήθηκαν βαριάς μορφής βάσει της παρουσίας κυάνωσης ή κορεσμού οξυγόνου (SpO₂) σε επίπεδα χαμηλότερα από ή ίσα με 92%, υπότασης (συστολική αρτηριακή πίεση κάτω από 90 mm Hg στους ενήλικες) ή συγκοπής. Τέσσερις στους 16 (1%, 4/285) ασθενείς παρουσίασαν συνολικά 5 επεισόδια οξείων συστηματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας που θεωρήθηκαν βαριάς μορφής. Ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας συστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας είναι 6 φορές υψηλότερος στη φάση επαγωγής/ρύθμισης της δόσης συγκριτικά με τη φάση συντήρησης.

Οι οξείες συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας χρήζουν θεραπείας με αδρεναλίνη και άμεσης ιατρικής φροντίδας. Θα πρέπει να συνταγογραφείται μια συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης (αυτόματος εγχυτήρας ή προγεμισμένη σύριγγα/συσκευή τύπου πένας) στους ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Θα πρέπει να δοθεί η οδηγία στους ασθενείς να έχουν πάντα μαζί τους μια συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με το Palynziq. Οι ασθενείς και ο παρατηρητής θα πρέπει να εκπαιδευτούν στην αναγνώριση των σημείων και συμπτωμάτων των οξείων συστηματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας και στην ορθή επείγουσα χρήση της συσκευής

έγχυσης αδρεναλίνης, ενώ πρέπει επίσης να τους δοθεί η οδηγία να αναζητούν αμέσως ιατρική φροντίδα. Κατά τη συνταγογράφηση του Palynziq, θα πρέπει να επανεξετάζονται οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση αδρεναλίνης. Ανατρέξτε στις πληροφορίες του προϊόντος αδρεναλίνης για πλήρεις πληροφορίες. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ήπιας έως μέτριας οξείας συστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας, οι ασθενείς πρέπει να ζητούν αμέσως ιατρική φροντίδα και το Palynziq πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω της πιθανότητας εκδήλωσης οξείων συστηματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, απαιτείται η χορήγηση προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής πριν από κάθε δόση κατά τη διάρκεια των φάσεων επαγωγής και ρύθμισης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2, Τρόπος χορήγησης). Θα πρέπει να δοθεί η οδηγία στους ασθενείς να λάβουν προκαταρκτική φαρμακευτική με ανταγωνιστή του υποδοχέα H1, ανταγωνιστή του υποδοχέα H2 και αντιτυρετικό. Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, θα μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής για τις επόμενες ενέσεις με βάση την ανεκτικότητα του ασθενούς στο Palynziq. Τουλάχιστον για τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας, όταν ο ασθενής πραγματοποιεί αυτοχορήγηση (δηλ. όταν η χορήγηση δεν γίνεται υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας), ένας παρατηρητής πρέπει να είναι παρών κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 60 λεπτά μετά από κάθε χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.2, Τρόπος χορήγησης).

Άλλες συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σε περίπτωση άλλης βαριάς συστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλαξία, σοβαρό αγγειοοίδημα, σοβαρή ορονοσία), οι ασθενείς πρέπει να ζητούν αμέσως ιατρική φροντίδα και το Palynziq πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.3).

Επαναχορήγηση κατόπιν οξείας συστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας

Ο συνταγογράφος ιατρός θα πρέπει να εξετάζει τους κινδύνους και τα οφέλη της επαναχορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος μετά από την αποδρομή της πρώτης ήπιας έως μέτριας οξείας συστηματικής αντίδρασης υπερευαισθησίας. Σε περίπτωση επαναχορήγησης, η πρώτη δόση πρέπει να χορηγείται μαζί με προκαταρκτική φαρμακευτική, υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας με ικανότητα διαχείρισης οξείων συστηματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Ο συνταγογράφος ιατρός θα πρέπει να συνεχίσει τη χρήση προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής ή τουλάχιστον να εξετάσει αυτό το ενδεχόμενο.

Ρύθμιση της δόσης και χρόνος έως την επίτευξη ανταπόκρισης

Ο χρόνος έως την επίτευξη ανταπόκρισης (επίτευξη επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα ≤ 600 micromol/l) ποικίλλει μεταξύ των ασθενών. Ο χρόνος έως την επίτευξη ανταπόκρισης κυμάνθηκε από 0,5 έως 54 μήνες. Στην πλειοψηφία των ασθενών (67%) επιτεύχθηκε ανταπόκριση στους 18 μήνες συνολικής θεραπείας. Ένα επιπλέον ποσοστό 8% των ασθενών ανταποκρίθηκε στο Palynziq έπειτα από 18 μήνες θεραπείας. Εάν σε έναν ασθενή δεν επιτευχθεί κλινικά σημαντική μείωση των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα έπειτα από 18 μήνες θεραπείας, θα πρέπει να εξεταστεί εκ νέου το ενδεχόμενο συνέχισης της θεραπείας. Ο ιατρός μπορεί να αποφασίσει, μαζί με τον ασθενή, τη συνέχιση της θεραπείας με Palynziq στους ασθενείς στους οποίους παρατηρούνται άλλες ευεργετικές επιδράσεις (π.χ., ικανότητα αύξησης της πρόσληψης πρωτεΐνης από ακέραιες τροφές ή βελτίωση των νευρογνωστικών συμπτωμάτων).

Επίδραση του Palynziq σε άλλα πεγκυλιωμένα ενέσιμα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι πεγκυλιωμένες πρωτεΐνες έχουν τη δυνατότητα να προκαλούν ανοσολογική απόκριση. Δεδομένου ότι τα αντισώματα δεσμεύονται στο τμήμα PEG της πεγκβαλιάσης, ενδέχεται να υπάρξει πιθανότητα δέσμευσης σε άλλες πεγκυλιωμένες θεραπευτικές ουσίες και αυξημένης υπερευαισθησίας σε άλλα πεγκυλιωμένα ενέσιμα. Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης του Palynziq σε ενήλικες ασθενείς με ΦΚΟ, δύο ασθενείς που λάμβαναν συγχωρηγούμενες ενέσεις εναιωρήματος οξικής μεδροξυπρογεστερόνης που περιείχε PEG παρουσίασαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Ο ένας από τους δύο ασθενείς παρουσίασε αντίδραση υπερευαισθησίας την ημέρα 15 έπειτα από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης Palynziq, εντός 15 λεπτών μετά από τη χορήγηση οξικής μεδροξυπρογεστερόνης, ενώ στη συνέχεια παρουσίασε

οξεία συστηματική αντίδραση υπερευαισθησίας την ημέρα 89, εντός 30 λεπτών μετά από την επόμενη δόση ενέσιμου εναιωρήματος οξικής μεδροξυπρογεστερόνης. Ο δεύτερος ασθενής παρουσίασε αντίδραση υπερευαισθησίας την ημέρα 40 έπειτα από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης Palynziq, εντός 10 λεπτών μετά από τη χορήγηση ενέσιμου εναιωρήματος οξικής μεδροξυπρογεστερόνης. Στις κλινικές δοκιμές του Palynziq, η πλειοψηφία των ασθενών ανέπτυξε αντι-PEG αντισώματα IgM και IgG μετά από τη θεραπεία με Palynziq (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επιπτώσεις των αντι-PEG αντισωμάτων στις κλινικές επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν PEG δεν είναι γνωστές.

Υποφαινυλαλανιναιμία

Στις κλινικές δοκιμές, το 46% των ασθενών ανέπτυξαν υποφαινυλαλανιναιμία (επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα χαμηλότερα από 30 micromol/l σε δύο διαδοχικές μετρήσεις). Ο κίνδυνος εμφάνισης υποφαινυλαλανιναιμίας είναι 2,1 φορές υψηλότερος στη φάση συντήρησης συγκριτικά με τη φάση επαγωγής/ρύθμισης (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα μία φορά τον μήνα. Σε περίπτωση εμφάνισης υποφαινυλαλανιναιμίας, η διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης θα πρέπει να αυξηθεί σε κατάλληλα επίπεδα και στη συνέχεια, εάν χρειάζεται, η δόση του Palynziq θα πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν υποφαινυλαλανιναιμία παρά τα κατάλληλα επίπεδα πρόσληψης πρωτεΐνης, οι μειώσεις της δόσης αναμένεται να έχουν τη μέγιστη αποτελεσματικότητα στη διαχείριση της υποφαινυλαλανιναιμίας. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν υποφαινυλαλανιναιμία θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 εβδομάδες έως ότου τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα να βρεθούν εντός ενός κλινικά αποδεκτού εύρους. Οι μακροπρόθεσμες κλινικές συνέπειες της χρόνιας υποφαινυλαλανιναιμίας δεν είναι γνωστές.

Βάσει μελετών σε ζώα, η υποφαινυλαλανιναιμία σε έγκυες γυναίκες με ΦΚΟ που έλαβαν θεραπεία με Palynziq μπορεί να σχετίζεται με δυσμενείς εμβρυϊκές εκβάσεις (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3). Τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα πριν από την κύηση και κατά τη διάρκεια αυτής.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά προγεμισμένη σύριγγα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση Palynziq σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει μητρική αναπαραγωγική τοξικότητα, η οποία έχει συσχετιστεί με μείωση των συγκεντρώσεων φαινυλαλανίνης στο αίμα σε επίπεδα χαμηλότερα από τα φυσιολογικά (βλ. παράγραφο 5.3).

Τα μη ελεγχόμενα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα (υπερφαινυλαλανιναιμία) πριν από την κύηση και κατά τη διάρκεια αυτής συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για αποβολή, μείζονες συγγενείς ανωμαλίες (συμπεριλαμβανομένης μικροκεφαλίας και μειζόνων καρδιακών διαμαρτιών), καθυστέρηση ενδομήτριας εμβρυϊκής ανάπτυξης και μελλοντική διανοητική αναπηρία με χαμηλό δείκτη IQ. Σε περίπτωση εμφάνισης υποφαινυλαλανιναιμίας κατά τη διάρκεια της κύησης, υπάρχει κίνδυνος καθυστέρησης ενδομήτριας εμβρυϊκής ανάπτυξης. Δεν έχουν τεκμηριωθεί επιπρόσθετοι κίνδυνοι για το αγέννητο παιδί λόγω υποφαινυλαλανιναιμίας.

Τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα της μητέρας πρέπει να κυμαίνονται σε αυστηρά ελεγχόμενες τιμές, μεταξύ 120 και 360 $\mu\text{mol/l}$, τόσο πριν από την κύηση όσο και κατά τη διάρκεια αυτής. Η χρήση του Palynziq δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με πεγκβαλιάση και έχουν εξαντληθεί όλες οι εναλλακτικές στρατηγικές ελέγχου των επιπέδων φαινυλαλανίνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πεγκβαλιάση απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της πεγκβαλιάσης στο γάλα. Δεν ανιχνεύθηκε συστηματική έκθεση των νεογνών αυτών των ζώων στην πεγκβαλιάση. Ο κίνδυνος για τα νεογνίδια δεν μπορεί να αποκλειστεί. Λόγω της έλλειψης δεδομένων σχετικά με τους ανθρώπους, το Palynziq θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνον εάν το πιθανό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί έναντι του πιθανού κινδύνου για το βρέφος.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τους ανθρώπους. Έχουν παρατηρηθεί μειωμένες εμφυτεύσεις σε φυσιολογικούς θηλυκούς αρουραίους έπειτα από τη χορήγηση Palynziq (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Palynziq έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν συμπτώματα όπως ζάλη ή συγκοπή μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στις κλινικές δοκιμές, η πλειοψηφία των ασθενών παρουσίασε αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (93%), αρθραλγία (86%) και αντιδράσεις υπερευαισθησίας (75%). Οι περισσότερες σημαντικές κλινικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβάνουν οξεία συστηματική αντίδραση υπερευαισθησίας (6%), αγγειοοίδημα (7%) και ορονοσία (2%) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Στις κλινικές δοκιμές, τα υψηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκαν κατά τις φάσεις επαγωγής και ρύθμισης της δόσης (χρόνος πριν από την επίτευξη επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα χαμηλότερων από 600 $\mu\text{mol/l}$ κατά τη διάρκεια της λήψης σταθερής δόσης), που συμπίπτουν με την περίοδο κατά την οποία παρατηρήθηκαν οι υψηλότεροι τίτλοι αντισωμάτων IgM και αντι-PEG. Τα ποσοστά μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου, με την ωρίμανση της ανοσολογικής απόκρισης (βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»).

Παράθεση ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Palynziq.

Η συχνότητα ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομαδοποίηση ανά συχνότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Palynziq.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Επαγωγή/Ρύθμιση δόσης¹	Συντήρηση
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Λεμφαδενοπάθεια	Συχνές (9,8%)	Πολύ συχνές (16%)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση υπερευαισθησίας ²	Πολύ συχνές (65%)	Πολύ συχνές (60%)
	Οξεία συστηματική αντίδραση υπερευαισθησίας ³	Συχνές (4,6%)	Συχνές (1,7%)
	Αγγειοοίδημα ³	Συχνές (5,6%)	Συχνές (2,8%)
	Ορονοσία ³	Συχνές (2,1%)	Όχι συχνές (0,6%)
	Αναφυλαξία ⁴	Μη γνωστή	Μη γνωστή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές (42%)	Πολύ συχνές (47%)
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Βήχας ²	Πολύ συχνές (19%)	Πολύ συχνές (24%)
	Δύσπνοια ²	Συχνές (4,2%)	Συχνές (7,3%)
Γαστρεντερικές διαταραχές	Κοιλιακό άλγος ^{2,5}	Πολύ συχνές (19%)	Πολύ συχνές (30%)
	Ναυτία	Πολύ συχνές (25%)	Πολύ συχνές (28%)
	Έμετος	Πολύ συχνές (19%)	Πολύ συχνές (27%)
	Διάρροια	Πολύ συχνές (13%)	Πολύ συχνές (28%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Συχνές (6,7%)	Πολύ συχνές (21%)
	Κνίδωση	Πολύ συχνές (25%)	Πολύ συχνές (24%)
	Εξάνθημα	Πολύ συχνές (33%)	Πολύ συχνές (24%)
	Κνησμός	Πολύ συχνές (25%)	Πολύ συχνές (23%)
	Ερύθημα	Πολύ συχνές (11%)	Συχνές (6,7%)
	Απολέπιση του δέρματος	Όχι συχνές (0,4%)	Συχνές (1,7%)
	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	Συχνές (3,5%)	Συχνές (1,79%)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία ³	Πολύ συχνές (79%)	Πολύ συχνές (67%)
	Μυαλγία	Πολύ συχνές (11%)	Πολύ συχνές (12%)
	Διόγκωση των αρθρώσεων	Συχνές (6,0%)	Συχνές (3,9%)
	Μυοσκελετική δυσκαμψία	Συχνές (4,2%)	Συχνές (5,6%)
	Δυσκαμψία των αρθρώσεων	Συχνές (6,3%)	Συχνές (2,2%)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Επαγωγή/Ρύθμιση δόσης ¹	Συντήρηση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης ³	Πολύ συχνές (90%)	Πολύ συχνές (66%)
	Κόπωση	Πολύ συχνές (16%)	Πολύ συχνές (24%)
Παρακλινικές εξετάσεις	Υποφαινωλαανιναιμία	Πολύ συχνές (15%)	Πολύ συχνές (65%)
	Μειωμένα επίπεδα παράγοντα συμπληρώματος C3 ⁶	Πολύ συχνές (66%)	Πολύ συχνές (73%)
	Μειωμένα επίπεδα παράγοντα συμπληρώματος C4 ⁶	Πολύ συχνές (64%)	Πολύ συχνές (39%)
	Αυξημένα επίπεδα CRP υψηλής ευαισθησίας ⁷	Πολύ συχνές (17%)	Πολύ συχνές (13%)

¹ Η φάση επαγωγής και ρύθμισης της δόσης αντιπροσωπεύει τον χρόνο πριν από την επίτευξη επιπέδων φαινωλαανίνης στο αίμα χαμηλότερων από 600 micromol/l κατά τη διάρκεια θεραπείας σταθερής δόσης. Μετά από την επίτευξη επιπέδων φαινωλαανίνης στο αίμα χαμηλότερων από 600 micromol/l κατά τη διάρκεια της θεραπείας σταθερής δόσης, οι ασθενείς θεωρήθηκε ότι μετέβησαν στη φάση συντήρησης.

² Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας καλύπτουν μια ομάδα όρων, συμπεριλαμβανομένων των συστηματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, και μπορούν να εκδηλωθούν με ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, ζάλη, δύσπνοια, εξάνθημα, ορονοσία και κνίδωση.

³ Ανατρέξτε στην παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».

⁴ Η συχνότητα της αναφυλαξίας σε συνθήκες μετά την κυκλοφορία δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί.

⁵ Ο όρος «κοιλιακό άλγος» αντιπροσωπεύει τους εξής όρους: κοιλιακό άλγος, κοιλιακό άλγος άνω κοιλίας και κοιλιακή δυσφορία.

⁶ Ως μείωση των επιπέδων παράγοντα συμπληρώματος C3/C4 ορίζεται η μεταβολή από μια φυσιολογική ή υψηλή τιμή συμπληρώματος κατά την έναρξη σε μια χαμηλή τιμή συμπληρώματος μετά από την έναρξη.

⁷ Αντιπροσωπεύει την αύξηση των επιπέδων CRP υψηλής ευαισθησίας (hsCRP) πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο (υψηλότερα από 0,287 mg/dl) σε χρονική περίοδο 6 μηνών.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αρθραλγία και άλλα σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με τις αρθρώσεις

Στις κλινικές δοκιμές, ποσοστό 86% των ασθενών παρουσίασε επεισόδια που συνάδουν με αρθραλγία (συμπεριλαμβανομένης οσφυαλγίας, μυοσκελετικού πόνου, πόνου στα άκρα και πόνου στον αυχένα). Αρθραλγία εμφανίστηκε ακόμη και από την πρώτη δόση και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο κίνδυνος εμφάνισης αρθραλγίας είναι 3,1 φορές υψηλότερος στη φάση επαγωγής/ρύθμισης της δόσης συγκριτικά με τη φάση συντήρησης.

Βαριά αρθραλγία (έντονος πόνος που περιορίζει τις δραστηριότητες αυτοφροντίδας της καθημερινής ζωής) παρουσιάστηκε σε ποσοστό 5% των ασθενών. Τα επεισόδια αρθραλγίας αντιμετωπίστηκαν με συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, γλυκοκορτικοειδή ή/και αντιπυρετικά), μείωση της δόσης, προσωρινή διακοπή της θεραπείας ή οριστική διακοπή της θεραπείας, ενώ το 97% των επεισοδίων αρθραλγίας απέδραμαν μέχρι το χρονικό σημείο της ολοκλήρωσης της μελέτης.

Εμμένουσα αρθραλγία (διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών) παρουσιάστηκε σε ποσοστό 7% των ασθενών. Η δόση παρέμεινε αμετάβλητη για το 96% των επεισοδίων και όλα τα επεισόδια εμμένουσας αρθραλγίας απέδραμαν χωρίς επακόλουθα.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης αναφέρθηκαν σε ποσοστό 93% των ασθενών. Οι πιο συχνές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (εκδηλώθηκαν τουλάχιστον σε ποσοστό 10% των ασθενών) ήταν αντίδραση, ερύθημα, μώλωπας, κνησμός, πόνος, οίδημα, εξάνθημα, σκλήρυνση και κνίδωση. Ο κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης είναι 5,2 φορές υψηλότερος στη φάση επαγωγής/ρύθμισης της δόσης συγκριτικά με τη φάση συντήρησης.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης εμφανίστηκαν ακόμη και από την πρώτη δόση και μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η μέση διάρκεια των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης ήταν 10 ημέρες, ενώ το 99% των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης απέδραμαν μέχρι το χρονικό σημείο της ολοκλήρωσης της μελέτης.

Αναφέρθηκαν τρεις αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης που συνάδουν με κοκκιωματώδεις δερματικές βλάβες (κάθε αντίδραση παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή): κοκκιωματώδης δερματίτιδα (παρουσιάστηκε 15 μήνες μετά τη θεραπεία με Palynziq και διήρκεσε 16 ημέρες), ξανθοκοκκίωμα (παρουσιάστηκε 12 μήνες μετά τη θεραπεία με Palynziq και διήρκεσε 21 μήνες) και διαβητική λιποειδική νεκροβίωση (παρουσιάστηκε 9 μήνες μετά τη θεραπεία με Palynziq και διήρκεσε 9 μήνες). Η διαβητική λιποειδική νεκροβίωση αντιμετωπίστηκε με ενέσεις στεροειδών και επιπλέχθηκε από λοίμωξη από *ψευδομονάδα*. Όλες αυτές οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης απέδραμαν. Ένας ασθενής ανέφερε λοίμωξη μαλακών μορίων σχετιζόμενη με μεσεντερική πανικουλίτιδα, η οποία είχε ως αποτέλεσμα την οριστική διακοπή της θεραπείας.

Δερματικές αντιδράσεις (που δεν περιορίζονται στο σημείο της ένεσης) διάρκειας ≥ 14 ημερών
Στις κλινικές δοκιμές, ποσοστό 47% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Palynziq παρουσίασε δερματικές αντιδράσεις (που δεν περιορίστηκαν στο σημείο της ένεσης), οι οποίες διήρκεσαν τουλάχιστον 14 ημέρες. Ο κίνδυνος εμφάνισης δερματικών αντιδράσεων διάρκειας τουλάχιστον 14 ημερών είναι 1,5 φορές υψηλότερος στη φάση επαγωγής/ρύθμισης της δόσης συγκριτικά με τη φάση συντήρησης.

Οι πιο συχνές δερματικές αντιδράσεις (τουλάχιστον 5% των ασθενών) που αναφέρθηκαν ήταν κνησμός, εξάνθημα, ερύθημα και κνίδωση. Άλλες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν περιλάμβαναν απολέπιση του δέρματος, γενικευμένο εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και κνησμώδες εξάνθημα. Η μέση (SD) διάρκεια αυτών των αντιδράσεων ήταν 63 (76) ημέρες και το 86% αυτών των αντιδράσεων απέδραμαν μέχρι το χρονικό σημείο της ολοκλήρωσης της μελέτης.

Ανοσογονικότητα

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Palynziq ανέπτυξαν διατηρούμενη αντίδραση ολικών αντισωμάτων αντι-πεγκβαλιάσης (TA_b) και σχεδόν όλοι οι ασθενείς κατέστησαν θετικοί έως την Εβδομάδα 4. Οι μέσοι τίτλοι TA_b διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης θεραπείας (διάστημα μεγαλύτερο των 3 ετών μετά από την έναρξη θεραπείας). Ανιχνεύθηκε IgM έναντι της λύασης φαινυλαλανίνης-αμμωνίας (PAL) σε όλους σχεδόν τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία εντός 2 μηνών μετά από την έναρξη της θεραπείας, ενώ η επίπτωση και οι μέσοι τίτλοι μειώθηκαν σταδιακά με την πάροδο του χρόνου. Ανιχνεύθηκε αντι-PAL IgG σχεδόν σε όλους τους ασθενείς σε 4 μήνες, ενώ οι μέσοι τίτλοι παρέμειναν σχετικά σταθεροί κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης θεραπείας. Η πεγκβαλιάση προκάλεσε αποκρίσεις αντι-PEG IgM και IgG, οι οποίες ανιχνεύθηκαν σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, ενώ οι μέσοι τίτλοι κορυφώθηκαν σε διάστημα 1 έως 3 μηνών μετά από την έναρξη της θεραπείας και επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα στους περισσότερους ασθενείς σε διάστημα 6 έως 9 μηνών μετά από την έναρξη της θεραπείας. Ανιχνεύθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα (NA_b) με ικανότητα αναστολής της δραστηριότητας του ενζύμου PAL στην πλειοψηφία των ασθενών εντός 1 έτους μετά από την έναρξη της θεραπείας, ενώ οι μέσοι τίτλοι παρέμειναν σχετικά σταθεροί κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης θεραπείας.

Οι 16 ασθενείς που παρουσίασαν οξείες συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας είχαν όλοι αρνητικό αποτέλεσμα στην εξέταση ανίχνευσης IgE ειδικής για την πεγκβαλιάση κατά το χρονικό σημείο ή πλησίον του χρονικού σημείου εκδήλωσης του επεισοδίου οξείας συστηματικής αντίδρασης.

υπερευαισθησίας. Οι αντιδράσεις αυτές συνάδουν με τον μηχανισμό μιας διαμεσολαβούμενης από ανοσοσύμπλεγμα υπερευαισθησίας Τύπου III και ήταν πιο συχνές στις πρώιμες φάσεις της θεραπείας (κατά τη διάρκεια των περιόδων επαγωγής και ρύθμισης της δόσης), όταν η πρώιμη ανοσολογική απόκριση χαρακτηρίζεται κυρίως από αποκρίσεις PEG IgM, PEG IgG και PAL IgM και οι τιμές C3/C4 βρίσκονται στα χαμηλότερα επίπεδα. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου κατά τη φάση συντήρησης, καθώς η επίπτωση αυτών των αντισωμάτων μειώθηκε και οι τιμές C3/C4 επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα. Η παρουσία τίτλων αντισωμάτων δεν είχε προγνωστική αξία όσον αφορά την πρόβλεψη αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Στις κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε άμεση συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης του πλάσματος στην πεγκβαλιάση και της μείωσης των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα. Η έκθεση του πλάσματος στην πεγκβαλιάση ήταν κατά κύριο λόγο κατευθυνόμενη από την ανοσολογική απόκριση στην πεγκβαλιάση. Οι ασθενείς με χαμηλότερους τίτλους αντισωμάτων για όλα τα προσδιοριζόμενα αντισώματα, συμπεριλαμβανομένων των NAb, παρουσίαζαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πεγκβαλιάσης λόγω χαμηλότερης ανοσοδιαμεσολαβούμενης κάθαρσης πεγκβαλιάσης. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς αυτοί είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν υποφαινυλαλανιναιμία. Οι ασθενείς με υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων χρειαζόνταν υψηλότερες δόσεις για να αντεπεξέλθουν στην κάθαρση και να επιτύχουν μείωση των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα. Ωστόσο, λόγω της σημαντικής μεταβλητότητας των τίτλων αντισωμάτων μεταξύ των ασθενών, κανένας συγκεκριμένος τίτλος αντισωμάτων δεν είχε προγνωστική αξία όσον αφορά τη δόση που απαιτείται για την επίτευξη σημαντικής μείωσης των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα ή την ανάπτυξη υποφαινυλαλανιναιμίας. Κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης της θεραπείας (διάστημα μικρότερο από 6 μήνες μετά από τη χορήγηση Palynziq), όταν η ανοσοδιαμεσολαβούμενη κάθαρση ήταν υψηλή και οι δόσεις ήταν χαμηλές, οι ασθενείς με υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων παρουσίαζαν μικρότερη μείωση των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα. Μετά από την ωρίμανση της πρώιμης ανοσολογικής απόκρισης (διάστημα μεγαλύτερο από 6 μήνες μετά από τη χορήγηση Palynziq) και την προσαρμογή της δόσης για τη διαχείριση και τον έλεγχο των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα κατά τη διάρκεια μακροπρόθεσμης θεραπείας, τα μέσα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα συνέχισαν να μειώνονται σε ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι τίτλοι αντισωμάτων ήταν σταθεροί με τη μακροπρόθεσμη θεραπεία και οι αυξήσεις της δόσης δεν συσχετίστηκαν με αυξημένους τίτλους αντισωμάτων. Ως εκ τούτου, τα μέσα επίπεδα δόσης σταθεροποιήθηκαν επίσης με τη μακροπρόθεσμη θεραπεία με αποτέλεσμα τη διατηρούμενη θεραπευτική δράση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 16 ετών.

Δώδεκα ασθενείς (11 ασθενείς από τη Μελέτη 301) ηλικίας από 16 έως και 18 ετών έλαβαν θεραπεία με Palynziq. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν παρόμοιες ως προς τον τύπο και τη συχνότητά τους με τις αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές δοκιμές, διερευνήθηκαν δόσεις πεγκβαλιάσης έως και 150 mg/ημέρα και δεν διαπιστώθηκαν ειδικά σημεία ή συμπτώματα μετά από τη χορήγηση αυτών των υψηλών δόσεων. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο προφίλ ασφάλειας. Για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, Ένζυμα, κωδικός ATC: A16AB19

Η πεγκβαλιάση είναι rAnPAL συζευγμένη με γραμμικό μόριο NHS-PEG 20 kDa σε βαθμό υποκατάστασης 28 έως 44 γραμμομόρια πολυμερούς/γραμμομόριο πρωτεΐνης. Η μέση μοριακή μάζα είναι περίπου 1.000 kDa, από τα οποία το τμήμα πρωτεΐνης καλύπτει περίπου 248 kDa.

Μηχανισμός δράσης

Η πεγκβαλιάση είναι ένα πεγκκυλιωμένο, ανασυνδυασμένο ένζυμο λυάσης φαινυλαλανίνης-αμμωνίας, το οποίο μετατρέπει τη φαινυλαλανίνη σε αμμωνία και *trans*-κινναμωμικό οξύ που αποβάλλονται κυρίως μέσω του ηπατικού μεταβολισμού.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι επιδράσεις του Palynziq στη θεραπεία της ΦΚΟ έχουν καταδειχθεί σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία στη Μελέτη 301, μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη έναρξης της θεραπείας με Palynziq και στη Μελέτη 302, μια μελέτη παρακολούθησης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας.

Μελέτη 301: Έναρξη θεραπείας (επαγωγή και ρύθμιση της δόσης)

Η Μελέτη 301 ήταν μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη (1:1), πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με ΦΚΟ για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της ανεκτικότητας του αυτοχορηγούμενου Palynziq σε δοσολογικό σχήμα επαγωγής/ρύθμισης της δόσης/συντήρησης. Οι 261 ασθενείς που εντάχθηκαν ήταν ηλικίας από 16 έως 55 ετών (μέση ηλικία: 29 έτη) και παρουσίαζαν μέσα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα 1.233 micromol/l κατά την έναρξη. Κατά την έναρξη της θεραπείας, 253 (97%) ασθενείς παρουσίαζαν ανεπαρκή έλεγχο των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα (επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα υψηλότερα από 600 micromol/l) και 8 ασθενείς παρουσίαζαν επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα μικρότερα από ή ίσα με 600 micromol/l. Οι ασθενείς που λάμβαναν προηγουμένως θεραπεία με σαπροπτερίνη έπρεπε να διακόψουν οριστικά τη συγκεκριμένη θεραπεία τουλάχιστον 14 ημέρες πριν από την πρώτη δόση Palynziq. Κατά την έναρξη, 149 (57%) ασθενείς λάμβαναν μέρος της συνολικής πρόσληψης πρωτεΐνης τους από τροφές θεραπευτικής αγωγής και 41 στους 261 (16%) ασθενείς υποβάλλονταν σε δίαιτα περιορισμένης πρόσληψης φαινυλαλανίνης (ορίζεται ως λήψη άνω του 75% της συνολικής πρόσληψης πρωτεΐνης από τροφές θεραπευτικής αγωγής). Οι ασθενείς ξεκίνησαν θεραπεία με Palynziq με ένα σχήμα επαγωγής (2,5 mg μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες) και η δόση τους ρυθμίστηκε σταδιακά (αύξηση δόσης και συχνότητας) προκειμένου να επιτευχθεί η στοχευόμενη δόση των 20 mg μία φορά την ημέρα ή 40 mg μία φορά την ημέρα, στην οποία είχαν τυχαιοποιηθεί. Η διάρκεια της περιόδου ρύθμισης της δόσης διέφερε μεταξύ των ασθενών και βασιζόταν στην ανεκτικότητα κάθε ασθενούς (έως και 30 εβδομάδες). Για αυτήν τη μελέτη, ως περίοδος συντήρησης ορίστηκε μια περίοδος τουλάχιστον 3 εβδομάδων χορήγησης των δόσεων τυχαιοποίησης 20 mg ή 40 mg μία φορά την ημέρα.

Από τους 261 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 195 (75%) ασθενείς έφτασαν στη δόση συντήρησης στην οποία είχαν τυχαιοποιηθεί (103 ασθενείς στο σκέλος των 20 mg μία φορά την ημέρα, 92 ασθενείς στο σκέλος των 40 mg μία φορά την ημέρα). Οι ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί στο σκέλος των 20 mg μία φορά την ημέρα έφτασαν στη δόση συντήρησής τους σε διάμεσο χρόνο 10 εβδομάδων (εύρος: 9 έως 29 εβδομάδες) και οι ασθενείς στο σκέλος των 40 mg μία φορά την ημέρα έφτασαν στη δόση συντήρησής τους σε διάμεσο χρόνο 11 εβδομάδων (εύρος: 10 έως 33 εβδομάδες). Από τους 261 ασθενείς που εντάχθηκαν στη Μελέτη 301, 152 ασθενείς συνέχισαν στην περίοδο προσδιορισμού καταλληλότητας της Μελέτης 302 και 51 ασθενείς συνέχισαν απευθείας από τη Μελέτη 301 στη μακροχρόνια περίοδο επέκτασης της Μελέτης 302.

Μελέτη 302: Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας

Η Μελέτη 302 ήταν μια μελέτη παρακολούθησης (από τη Μελέτη 301) και περιλάμβανε: μια ανοικτής επισήμανσης περίοδο προσδιορισμού καταλληλότητας, μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο τυχαιοποιημένης δοκιμής διακοπής (RDT) και μια μακροχρόνια, ανοικτής επισήμανσης περίοδο επέκτασης.

Περίοδος προσδιορισμού καταλληλότητας

Συνολικά, 164 ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με Palynziq (152 ασθενείς από τη Μελέτη 301 και 12 ασθενείς από άλλες κλινικές δοκιμές του Palynziq) συνέχισαν τη θεραπεία για έως και 13 εβδομάδες.

Από τους 164 ασθενείς που εντάχθηκαν στην περίοδο προσδιορισμού καταλληλότητας της Μελέτης 302, οι 86 ασθενείς εκπλήρωσαν το κριτήριο καταλληλότητας (επιτεύχθηκε τουλάχιστον 20% μέση μείωση των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα από τα αρχικά, προ της θεραπείας επίπεδα με τη δόση στην οποία είχαν τυχαιοποιηθεί εντός 13 εβδομάδων) και συνέχισαν στην RDT, 12 ασθενείς διέκοψαν οριστικά τη θεραπεία και 57 ασθενείς δεν εντάχθηκαν στην RDT και συνέχισαν τη θεραπεία με Palynziq στη μακροχρόνια περίοδο επέκτασης της Μελέτης 302, όπου τους επιτράπηκε να αυξήσουν τη δόση τους.

Περίοδος τυχαιοποιημένης δοκιμής διακοπής (RDT)

Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο RDT, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 είτε για να συνεχίσουν να λαμβάνουν τη δόση στην οποία είχαν τυχαιοποιηθεί (20 mg/ημέρα ή 40 mg/ημέρα) είτε για να λάβουν το αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η μεταβολή στα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα από την έναρξη της RDT έως την Εβδομάδα 8 της RDT. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Palynziq διατήρησαν τα μειωμένα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα, αντίθετα με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, των οποίων τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα επέστρεψαν στα αρχικά, προ θεραπείας επίπεδα έπειτα από 8 εβδομάδες ($p < 0,0001$, βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3: Μέση μεταβολή LS από την έναρξη της RDT στη συγκέντρωση φαινυλαλανίνης στο αίμα (micromol/l) την Εβδομάδα 8 της RDT σε ασθενείς με ΦΚΟ (Μελέτη 302)

Σκέλος τυχαιοποίησης στη μελέτη	Συγκέντρωση φαινυλαλανίνης στο αίμα (micromol/l) Μέση (SD)			Μέση μεταβολή LS από την έναρξη της RDT έως την Εβδομάδα 8 στη Μελέτη 302 (95% CI)	Διαφορά θεραπείας στη μέση μεταβολή LS (95% CI) Τιμή P ²
	Αρχικά επίπεδα προ της θεραπείας ¹	Μελέτη 302 Έναρξη RDT	Μελέτη 302 Εβδομάδα 8 RDT		
Palynziq 20 mg μία φορά την ημέρα ³	1.450,2 (310,5) n=29	596,8 (582,8) n=29	553,0 (582,4) n=26	-23,3 (-156,2, 109,7)	-973,0 (-1.204,2, -741,9) p < 0,0001
Εικονικό φάρμακο 20 mg μία φορά την ημέρα ⁴	1.459,1 (354,7) n=14	563,9 (504,6) n=14	1.509,0 (372,6) n=13	949,8 (760,4, 1.139,1)	
Palynziq 40 mg μία φορά την ημέρα ³	1.185,8 (344,0) n=29	410,9 (440,0) n=29	566,3 (567,5) n=23	76,3 (-60,2, 212,8)	-588,5 (-830,1, -346,9) p < 0,0001
Εικονικό φάρμακο 40 mg μία φορά την ημέρα ⁴	1.108,9 (266,8) n=14	508,2 (363,7) n=14	1.164,4 (343,3) n=10	664,8 (465,5, 864,1)	

¹ Επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα πριν από την έναρξη θεραπείας με Palynziq.

² Με βάση τη μέθοδο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων και μικτών μοντέλων (MMRM), με το σκέλος θεραπείας, την επίσκεψη και την αλληλεπίδραση σκέλους ανά επίσκεψη (το χρονικό προφίλ των μεταβολών στη συγκέντρωση φαινυλαλανίνης στο αίμα αξιολογείται ξεχωριστά για κάθε σκέλος θεραπείας) ως συντελεστές προσαρμογής για την αρχική συγκέντρωση φαινυλαλανίνης στο αίμα.

³ Εννέα ασθενείς αποκλείστηκαν από την ανάλυση της Εβδομάδας 8 από τα σκέλη θεραπείας του Palynziq (20 mg/ημέρα ή 40 mg/ημέρα): 4 ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν την RDT λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (1 ασθενής διέκοψε τη θεραπεία και 3 ασθενείς μετέβησαν στη μακροχρόνια περίοδο επέκτασης) και οι υπόλοιποι 5 ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν την αξιολόγηση φαινυλαλανίνης εντός του καθορισμένου χρονικού περιθωρίου για την Εβδομάδα 8 (μέρα 43 έως 56).

⁴ Πέντε ασθενείς αποκλείστηκαν από την ανάλυση της Εβδομάδας 8 από τα σκέλη εικονικού φαρμάκου (20 mg/ημέρα ή 40 mg/ημέρα): 1 ασθενής δεν ολοκλήρωσε την RDT λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας και μετέβη στη μακροχρόνια περίοδο επέκτασης και οι υπόλοιποι 4 ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν την αξιολόγηση φαινυλαλανίνης εντός του καθορισμένου χρονικού περιθωρίου για την Εβδομάδα 8 (μέρα 43 έως 56).

Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου αξιολογήθηκαν επίσης συμπτώματα ελλειμματικής προσοχής και διάθεσης. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τα συμπτώματα ελλειμματικής προσοχής και διάθεσης μεταξύ των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί στο εικονικό φάρμακο έναντι των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί στο Palynziq κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος 8 εβδομάδων.

Μακροχρόνια περίοδος επέκτασης

Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με Palynziq στη μακροχρόνια, ανοικτής επισήμανσης περίοδο επέκτασης και η δόση προσαρμόστηκε (5, 10, 20, 40 και 60 mg/ημέρα) από τον ιατρό για την επίτευξη περαιτέρω μειώσεων στα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα και τη διατήρηση των προηγούμενων επιπέδων φαινυλαλανίνης που είχαν επιτευχθεί.

Συνολική εμπειρία θεραπείας από τη Μελέτη 301 και τη Μελέτη 302

Κατά το χρονικό σημείο της ολοκλήρωσης των μελετών, 188 από τους 261 ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία για τουλάχιστον 1 έτος, 4 ασθενείς είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία και 69 ασθενείς είχαν διακόψει οριστικά τη θεραπεία κατά το πρώτο έτος. Από αυτούς τους 188 ασθενείς, οι 165 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 2 έτη, 22 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία κατά το δεύτερο έτος και 9 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία έπειτα από 2 έτη. Από τους 100 ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία, 40 ασθενείς διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας, 29 ασθενείς διέκοψαν λόγω απόφασης του ίδιου του ασθενούς, 10 ασθενείς διέκοψαν λόγω απόφασης του ιατρού και 21 ασθενείς διέκοψαν για άλλους λόγους (π.χ. δεν ήταν δυνατό να βρεθούν κατά την παρακολούθηση, κύηση, παρέκκλιση από το πρωτόκολλο).

Τα αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα συναρτήσει του χρόνου παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και στο Σχήμα 1.

Επίπεδα φαινυλαλανίνης συναρτήσει του χρόνου

Τα μέσα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα μειώθηκαν από 1.233 micromol/l κατά την έναρξη σε 565 micromol/l τον Μήνα 12 (n=164) και σε 333 micromol/l τον Μήνα 24 (n=89) και αυτές οι μειώσεις στα μέσα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα διατηρήθηκαν έως τον Μήνα 36 (371 micromol/l, n=84) (βλ. Πίνακα 4 και Σχήμα 1). Η διάμεση μεταβολή από την έναρξη ήταν -634 micromol/l τον Μήνα 12, -968 micromol/l τον Μήνα 24 και -895 micromol/l τον Μήνα 36.

Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής ADHD και σύγχυση PKU-POMS συναρτήσει του χρόνου

Τα συμπτώματα ελλειμματικής προσοχής αξιολογήθηκαν με τη χρήση της υποκλίμακας ελλειμματικής προσοχής της κλίμακας Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS IV), με συμπλήρωση από τον ερευνητή. Οι βαθμολογίες για την υποκλίμακα ελλειμματικής προσοχής της ADHD-RS IV κυμαίνονται από 0 έως 27, όπου οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδεικνύουν μεγαλύτερο βαθμό διαταραχής, ενώ μια βαθμολογία κάτω από 9 υποδεικνύει ότι ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός (δηλ. η βαθμολογία του βρίσκεται εντός του

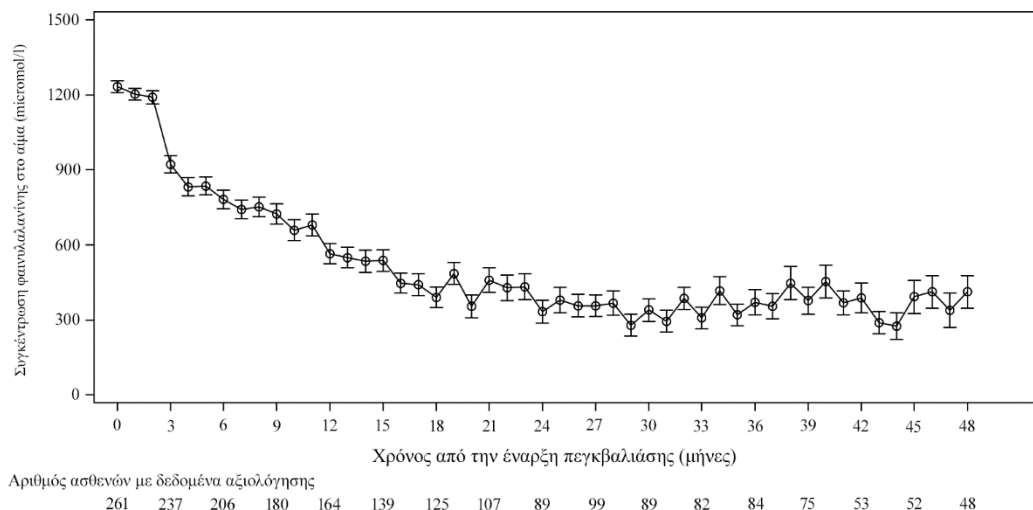
τυπικού εύρους). Τα αποτελέσματα αναφορικά με την υποκλίμακα ελλειμματικής προσοχής ADHD συναρτήσει του χρόνου παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Η μέση μείωση στην ελλειμματική προσοχή (που υποδεικνύει βελτίωση) από την έναρξη βάσει ADHD-RS ήταν υψηλότερη από την ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά (MCID) για τους ενήλικες με ADHD (ορίζεται ως μείωση τουλάχιστον 5,2) τον Μήνα 18 (n=168, μείωση 5,3), τον Μήνα 24 (n=159, μείωση 5,9) και τον Μήνα 36 (n=142, μείωση 6,6). Σε ασθενείς με βαθμολογίες ελλειμματικής προσοχής ADHD > 9 κατά την έναρξη (που υποδηλώνουν συμπτώματα ελλειμματικής προσοχής κατά την έναρξη), η μέση μείωση στη βαθμολογία ελλειμματικής προσοχής ADHD από την έναρξη (που υποδεικνύει βελτίωση) ήταν υψηλότερη από την MCID που έχει εκτιμηθεί για τους ενήλικες με ADHD, τον Μήνα 12 (n=80, μείωση 7,8), τον Μήνα 18 (n=78, μείωση 8,9), τον Μήνα 24 (n=76, μείωση 9,6) και τον Μήνα 36 (n=66, μείωση 10,7).

Τα συμπτώματα διάθεσης (σύγχυση, κόπωση, κατάθλιψη, ένταση-άγχος, ζωτικότητα και θυμός) αξιολογήθηκαν με τη χρήση του εργαλείου Profile of Mood States (POMS) (Κλίμακα Εκτίμησης της Ψυχολογικής Διάθεσης) που έχει τροποποιηθεί ώστε να αφορά ειδικά την ΦΚΟ (PKU-POMS). Η υποκλίμακα σύγχυσης PKU-POMS (με βαθμολογίες που κυμαίνονται από 0 έως 12, όπου οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδεικνύουν μεγαλύτερο βαθμό διαταραχής) θεωρήθηκε σαφώς πιο ευαίσθητη στις αλλαγές στα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα. Τα αποτελέσματα για την υποκλίμακα σύγχυσης PKU-POMS συναρτήσει του χρόνου παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Η μέση μεταβολή από την έναρξη στη βαθμολογία της υποκλίμακας σύγχυσης PKU-POMS (που υποδεικνύει βελτίωση) ήταν υψηλότερη από την MCID (ορίζεται ως μείωση τουλάχιστον 1) τον Μήνα 12 (n=130, μείωση 1,6), τον Μήνα 18 (n=123, μείωση 2), τον Μήνα 24 (n=116, μείωση 2,2) και τον Μήνα 36 (n=103, μείωση 2,2).

Μεταβολές στην πρόσληψη πρωτεΐνης από ακέραιες τροφές συναρτήσει του χρόνου

Η διάμεση πρόσληψη πρωτεΐνης από ακέραιες τροφές αυξήθηκε τον Μήνα 12 (αύξηση 4 g από την έναρξη), τον Μήνα 24 (αύξηση 14 g από την έναρξη) και τον Μήνα 36 (αύξηση 20 g από την έναρξη).

Σχήμα 1: Μέσα (SE) επίπεδα φαινυλαλανίνης συναρτήσει του χρόνου



Πίνακας 4: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα τον Μήνα 12, τον Μήνα 18, τον Μήνα 24 και τον Μήνα 36 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Palynziq

	Έναρξη	Μήνας 12	Μήνας 18	Μήνας 24	Μήνας 36
Επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Μέσα (SD) επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα (micromol/l)	1.233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Μεταβολή από την έναρξη (micromol/l)					
Μέση (SD)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Διάμεση		-634	-920	-968	-895
Υποκλίμακα ελλειμματικής προσοχής ADHD³ (συμπληρώνεται από τον ερευνητή)					
N	253	178	175	166	147
Μέση (SD) βαθμολογία ελλειμματικής προσοχής	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Μεταβολή στη βαθμολογία ελλειμματικής προσοχής (n) από την έναρξη ⁴	-	n=172	n=168	n=159	n=142
Μέση (SD)		-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,6 (6,1)
Διάμεση		-4	-5	-5	-5
Υποκλίμακα ελλειμματικής προσοχής ADHD³ (συμπληρώνεται από τον ερευνητή) με αρχική βαθμολογία > 9					
N	116	80	78	76	66
Μέση (SD) βαθμολογία ελλειμματικής προσοχής	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Μεταβολή στη βαθμολογία ελλειμματικής προσοχής (n) από την έναρξη ⁴	-	n=80	n=78	n=76	n=66
Μέση (SD)		-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,7 (6,0)
Διάμεση		-7	-9	-10	-12
Υποκλίμακα σύγχυσης PKU-POMS³ (αυτοσυμπληρούμενη)					
N	170	181	178	168	152
Μέση (SD) βαθμολογία σύγχυσης	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Μεταβολή στη βαθμολογία σύγχυσης (n) από την έναρξη ⁴	-	n=130	n=123	n=116	n=103
Μέση (SD)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Διάμεση		-1	-2	-2	-2
Πρόσληψη πρωτεΐνης από ακέραιες τροφές (g)					
N	250	160	111	83	80
Μέση (SD)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Μεταβολή στην πρόσληψη πρωτεΐνης (n) από την έναρξη ⁴	-	n=154	n=106	n=80	n=78
Μέση (SD)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Διάμεση		4	9	14	20

¹ Οι τιμές φαινυλαλανίνης μετά την έναρξη προσδιορίστηκαν στην πλησιέστερη μηνιαία επίσκεψη (δηλ. εντός χρονικού περιθωρίου 1 μηνός).

² Αντικατοπτρίζει τον αριθμό των ασθενών που έφτασαν στο χρονικό σημείο (Μήνας 12/Μήνας 18/Μήνας 24/Μήνας 36) της θεραπείας τη στιγμή της διακοπής της συλλογής δεδομένων και υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη αξιολόγηση φαινυλαλανίνης για εκείνο το χρονικό σημείο.

³ Οι τιμές για τις κλίμακες ελλειμματικής προσοχής ADHD/σύγχυσης PKU-POMS προσδιορίστηκαν στην πλησιέστερη τριμηνιαία επίσκεψη (δηλ. εντός χρονικού περιθωρίου 3 μηνών).

⁴ Η μεταβολή από την έναρξη βασίστηκε σε ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμες μετρήσεις και στα δύο χρονικά σημεία. Δεν είχαν ληφθεί από όλους τους ασθενείς οι βαθμολογίες ελλειμματικής προσοχής ADHD και σύγχυσης POMS κατά την έναρξη της μελέτης.

Από τους 253 ασθενείς με ανεπαρκή έλεγχο των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα (επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα υψηλότερα από 600 micromol/l) κατά την έναρξη στη Μελέτη 301:

- Σε ποσοστό 54% των ασθενών, 69% των ασθενών και 72% των ασθενών επιτεύχθηκαν επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα ≤ 600 micromol/l εντός διαστήματος έως και 12 μήνες, 24 μήνες και 36 μήνες, αντίστοιχα.
- Σε ποσοστό 44% των ασθενών, 62% των ασθενών και 67% των ασθενών επιτεύχθηκαν επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα ≤ 360 micromol/l εντός διαστήματος έως και 12 μήνες, 24 μήνες και 36 μήνες, αντίστοιχα.

Επιπτώσεις της μείωσης των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα στην ελλειμματική προσοχή ADHD και στη σύγχυση κατά PKU-POMS

Μια ανάλυση των υποκλίμακων ελλειμματικής προσοχής ADHD και σύγχυσης PKU-POMS βάσει των τεταρτημορίων μεταβολής των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα από την έναρξη κατέδειξε ότι οι ασθενείς με τις μεγαλύτερες μειώσεις στα επίπεδα φαινυλαλανίνης παρουσίασαν τις μεγαλύτερες βελτιώσεις στις υποκλίμακες ελλειμματικής προσοχής ADHD και σύγχυσης PKU-POMS.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 16 ετών.

Από τους 261 ασθενείς στη Μελέτη 301, οι 11 ασθενείς ήταν ηλικίας μεταξύ 16 και 18 ετών κατά την έναρξη. Και οι 11 ασθενείς παρουσίαζαν ανεπαρκή έλεγχο των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα (επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα υψηλότερα από 600 micromol/l) κατά την έναρξη. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν το ίδιο σχήμα επαγωγής/ρύθμισης δόσης/συντήρησης με τους ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω στη συγκεκριμένη μελέτη. Η μέση (SD) μεταβολή από την έναρξη ήταν 20 (323) micromol/l τον Μήνα 12, (n=9), -460 (685) micromol/l τον Μήνα 24 (n=5) και -783 (406) micromol/l τον Μήνα 36 (n=5). Από τους 11 ασθενείς που εντάχθηκαν αρχικά στη Μελέτη 301, 3 ασθενείς έφτασαν επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα ≤ 600 micromol/l σε 12 μήνες, 7 ασθενείς έφτασαν αυτό το όριο σε 24 μήνες και 8 ασθενείς έφτασαν αυτό το όριο σε 36 μήνες.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Palynziq σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της υπερφαινυλαλανιναιμίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η πεγκβαλιάση είναι μια πεγκκυλιωμένη, ανασυνδυασμένη λύαση φαινυλαλανίνης-αμμωνίας (rAvPAL), η οποία προέρχεται από το κυανοβακτήριο *Anabaena variabilis* που εκφράζεται στο *Escherichia coli*. Ο σκοπός της πεγκκυλίωσης στην rAvPAL είναι η μείωση της ανοσολογικής αναγνώρισης της βακτηριακής πρωτεΐνης rAvPAL και η αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής.

Η φαρμακοκινητική της πεγκβαλιάσης παρουσιάζει μεταβλητότητα τόσο μεταξύ διαφορετικών ασθενών όσο και στον ίδιο ασθενή λόγω της ετερογένειας που παρατηρείται στην ανοσολογική απόκριση σε ενήλικες ασθενείς με ΦΚΟ. Η ανοσολογική απόκριση επηρεάζει την κάθαρση και τον χρόνο έως την επίτευξη σταθερής κατάστασης. Η ανοσολογική απόκριση σταθεροποιείται σε διάστημα 6 έως 9 μηνών συνολικής θεραπείας.

Απορρόφηση

Έπειτα από μία εφάπαξ υποδόρια δόση (0,01, 0,03 ή 0,1 mg/kg), η πεγκβαλιάση απορροφάται αργά με διάμεσο t_{max} 3,5 έως 4 ημέρες (μεμονωμένο εύρος 2,5 έως 7 ημέρες). Η βιοδιαθεσιμότητα δεν επηρεάζεται από τα διαφορετικά σημεία χορήγησης ένεσης στο σώμα (βλ. παράγραφο 4.2). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα στους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Κατανομή

Η μέση τιμή (SD) για τον εμφανή όγκο κατανομής (Vz/F) σε σταθερή κατάσταση έπειτα από δόσεις 20 mg και 40 mg ήταν 26,4 l (64,8 l) και 22,2 l (19,7 l), αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Μετά από κυτταρική πρόσληψη, η λύση φαινυλαλανίνης-αμμωνίας (PAL) αναμένεται να μεταβολιστεί μέσω καταβολικών οδών και να διασπαστεί σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα. Το μόριο PEG είναι μεταβολικά σταθερό και αναμένεται να διαχωριστεί από την πρωτεΐνη PAL και να αποβληθεί κατά κύριο λόγο μέσω νεφρικής διήθησης.

Αποβολή

Η κάθαρση της πεγκβαλιάσης γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω ανοσοδιαμεσολαβούμενων μηχανισμών μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Στις κλινικές δοκιμές έχουν ταυτοποιηθεί αντι-PAL, αντι-PEG και αντι-πεγκβαλιασικά αντισώματα κυρίως ως IgG και IgM. Έχουν επίσης παρατηρηθεί σχετικά χαμηλοί τίτλοι IgE. Στη φάση συντήρησης της θεραπείας, η επίτευξη σταθερής κατάστασης αναμένεται σε 4 έως 24 εβδομάδες μετά από την έναρξη χορήγησης της δόσης συντήρησης. Ο μέσος (SD) χρόνος ημίσειας ζωής για τις δόσεις 20 mg και 40 mg ήταν 47,3 ώρες (41,6 ώρες) και 60,2 ώρες (44,6 ώρες), αντίστοιχα. Οι μεμονωμένες τιμές για τον χρόνο ημίσειας ζωής κυμαίνονται από 14 έως 132 ώρες. Το μόριο PEG αναμένεται να αποβληθεί κατά κύριο λόγο μέσω νεφρικής διήθησης.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Κατά τη διάρκεια της κλιμάκωσης της δόσης από 20 mg/ημέρα σε 40 mg/ημέρα και από 40 mg/ημέρα σε 60 mg/ημέρα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση στην έκθεση από αυτήν που αναλογεί στη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση των δεδομένων συγκέντρωσης της πεγκβαλιάσης από κλινικές δοκιμές υπέδειξε ότι το σωματικό βάρος, το φύλο και η ηλικία δεν είχαν αξιοσημείωτη επίδραση στη φαρμακοκινητική της πεγκβαλιάσης. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της επίδρασης της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της πεγκβαλιάσης.

Έκθεση-επίδραση

Μια ΦΚ/ΦΔ ανάλυση με χρήση δεδομένων Φάσης III κατέδειξε αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ έκθεσης στην πεγκβαλιάση – ανταπόκρισης της φαινυλαλανίνης, η οποία ενδέχεται να επηρεάζεται από τη διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης. Σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις Ctrough της πεγκβαλιάσης στο πλάσμα < 10.000 ng/ml, οι ασθενείς με υψηλότερη διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης τείνουν να παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα συγκριτικά με ασθενείς με την ίδια συγκέντρωση Ctrough και χαμηλότερη διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης, γεγονός το οποίο υποδεικνύει κορεσμό του ενζύμου (δηλ. του rAvPAL). Σε υψηλές συγκεντρώσεις Ctrough της πεγκβαλιάσης ≥ 10.000 ng/ml, τα περισσότερα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα (97%) είναι ≤ 30 micromol/l, ακόμη και όταν η διατροφική πρόσληψη φαινυλαλανίνης είναι υψηλή. Επομένως, το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της πεγκβαλιάσης θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν υποφαινυλαλανιναιμία παρά τα κατάλληλα επίπεδα πρόσληψης πρωτεΐνης (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στην πρόσληψη σωματικού βάρους, που αποδόθηκαν σε μείωση της φαινυλαλανίνης στο πλάσμα σε επίπεδα χαμηλότερα από τα φυσιολογικά, σε υγιή ζώα (πίθηκοι, αρουραίοι και κουνέλια), κατά τη διάρκεια τοξικολογικών μελετών εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων, καθώς και μελετών αναπτυξιακής και αναπαραγωγικής τοξικότητας, με την πεγκβαλιάση. Τα μειωμένα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο πλάσμα και η μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους ήταν αναστρέψιμα μετά από την οριστική διακοπή της θεραπείας.

Σε μακάκους πιθήκους, η επίπτωση και η βαρύτητα της αρτηριακής φλεγμονής ήταν δόσοεξαρτώμενη και παρατηρήθηκε σε ένα ευρύ φάσμα οργάνων και ιστών σε κλινικά σημαντικές εκθέσεις, στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 4 και 39 εβδομάδων. Η αρτηριακή φλεγμονή που παρατηρήθηκε σε αυτές τις μελέτες αφορούσε μικρές αρτηρίες και αρτηρίδια σε ένα ευρύ φάσμα οργάνων και ιστών και στα σημεία χορήγησης υποδόριας ένεσης. Η αρτηρίτιδα αποδόθηκε στην ανοσοδιαμεσολαβούμενη απόκριση που σχετίζεται με τη μακροχρόνια χορήγηση ξένων πρωτεϊνών στα ζώα. Η αγγειακή φλεγμονή που παρατηρήθηκε σε αυτές τις μελέτες ήταν αναστρέψιμη μετά από την οριστική διακοπή της θεραπείας.

Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη κενотоπώση σε πολλαπλά όργανα και ιστούς, η οποία αποδόθηκε στη θεραπεία με πεγκβαλιάση, σε κλινικά σημαντικές εκθέσεις στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 4 και 26 εβδομάδων σε αρουραίους, αλλά όχι σε μακάκους πιθήκους. Δεν παρατηρήθηκε κενотоπώση στον εγκέφαλο. Τα κενотоπία σε όλους τους ιστούς, με εξαίρεση τους νεφρούς, απέδραμαν ή μειώθηκαν έως το τέλος της περιόδου ανάκαμψης, υποδεικνύοντας μερική αναστρεψιμότητα. Η κενотоπώση που παρατηρήθηκε σε αυτές τις μελέτες δεν συσχετίστηκε με οποιεσδήποτε τοξικότητες σχετιζόμενες με όργανα, όπως προσδιορίστηκε βάσει κλινικών βιοχημικών εξετάσεων/ανάλυσης ούρων και ιστοπαθολογικής ανάλυσης. Η κλινική σημαντικότητα αυτών των ευρημάτων και οι λειτουργικές επιπτώσεις δεν είναι γνωστές.

Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της πεγκβαλιάσης στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια ήταν δόσοεξαρτώμενες και περιλάμβαναν μειωμένο ποσοστό εμφύτευσης, μικρότερο αριθμό νεογνών, μικρότερο εμβρυϊκό βάρος και αυξημένες εμβρυϊκές αλλοιώσεις. Τα επιπλέον ευρήματα σε κουνέλια περιλάμβαναν αυξημένες αποβολές, εμβρυϊκές διαμαρτίες και εμβρυϊκή θνησιμότητα. Τα ευρήματα αυτά προέκυψαν παρουσία μητρικής τοξικότητας (μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένο βάρος ωοθηκών και μειωμένη πρόσληψη τροφής) και συσχετίστηκαν με σημαντική μείωση της φαινυλαλανίνης στο αίμα της μητέρας σε επίπεδα χαμηλότερα από τα φυσιολογικά σε ζώα χωρίς ΦΚΟ. Ο ρόλος των μειωμένων επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα της μητέρας στην επίπτωση των δυσμενών επιδράσεων στην εμβρυϊκή ανάπτυξη δεν έχει αξιολογηθεί.

Στην περιγεννητική/μεταγεννητική μελέτη, η πεγκβαλιάση είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του βάρους των νεογνών, του αριθμού των νεογνών και της επιβίωσης των νεογνών κατά την περίοδο θηλασμού και καθυστέρησε τη σεξουαλική ωρίμανση των νεογνών όταν χορηγήθηκε ημερησίως σε αρουραίους, σε δόση 20 mg/kg υποδόριας. Οι επιδράσεις στα νεογνά συσχετίστηκαν με μητρική τοξικότητα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης ή μελέτες για την αξιολόγηση της πιθανότητας μεταλλαξιογόνου δράσης με την πεγκβαλιάση. Με βάση τον μηχανισμό δράσης της, η πεγκβαλιάση δεν αναμένεται να έχει ογκογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τρομεταμόλη
Τρομεταμόλη υδροχλωρική
Νάτριο χλωριούχο
trans-κινναμωμικό οξύ
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Το Palynziq μπορεί να φυλάσσεται στον σφραγισμένο δίσκο του εκτός ψυγείου (σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C) μόνο για ένα ενιαίο διάστημα έως και 30 ημερών, μακριά από πηγές θερμότητας. Μετά την απομάκρυνσή του από το ψυγείο, το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να επανατοποθετείται στο ψυγείο.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη φύλαξη του φαρμακευτικού προϊόντος εκτός ψυγείου (σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C), βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη σύριγγα 1 ml, κατασκευασμένη από βοριοπυριτικό γυαλί τύπου I, εξοπλισμένη με βελόνα διαμετρήματος 26 gauge από ανοξείδωτο ατσάλι, προστατευτική συσκευή βελόνας, έμβολο από πολυπροπυλένιο και πώμα εισχώρησης σύριγγας από καουτσούκ χλωροβουτυλίου ή βρωμοβουτυλίου με επικάλυψη φθοριοπολυμερούς. Το αυτόματο προστατευτικό βελόνας αποτελείται από ένα διαφανές προστατευτικό τμήμα βελόνας από πολυκαρβονικό πολυμερές και ένα ελατήριο από ανοξείδωτο ατσάλι στο εσωτερικό του προστατευτικού. Μετά από την ένεση, το ελατήριο εκτείνεται με αποτέλεσμα η βελόνα να καλύπτεται από το προστατευτικό βελόνας.

Προγεμισμένη σύριγγα 2,5 mg (λευκό έμβολο)

Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα.

Προγεμισμένη σύριγγα 10 mg (πράσινο έμβολο)

Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα.

Προγεμισμένη σύριγγα 20 mg (μπλε έμβολο)

Κάθε χάρτινο κουτί περιέχει 1 έως 10 προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Μετά από την ένεση, η βελόνα αποσύρεται αυτόματα στο εσωτερικό του προστατευτικού βελόνας που καλύπτει με ασφάλεια τη βελόνα.

Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του Palynziq παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ιρλανδία
P43 R298

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1362/001 1 x 2,5 mg προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/19/1362/002 1 x 10 mg προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg προγεμισμένες σύριγγες

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Μαΐου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM/YYYY

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive
Novato
CA 94949
Η.Π.Α.

ή

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Palynziq σε κάθε κράτος-μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των συστημάτων διανομής και τυχόν άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Αρμόδια Εθνική Αρχή.

Ο ΚΑΚ οφείλει να διασφαλίζει ότι σε κάθε κράτος-μέλος όπου κυκλοφορεί στην αγορά το Palynziq, όλοι οι επαγγελματίες στον χώρο της υγείας και οι ασθενείς, οι φροντιστές και οι παρατηρητές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, χρησιμοποιήσουν ή επιβλέψουν τη χορήγηση του Palynziq έχουν πρόσβαση/έχουν λάβει το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικό υλικό ιατρού
- Ενημερωτικό πακέτο ασθενούς
- **Το εκπαιδευτικό υλικό ιατρού** θα πρέπει να περιέχει τα εξής:
 - ο Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος
 - ο Οδηγός για επαγγελματίες στον χώρο της υγείας
- **Ο Οδηγός για επαγγελματίες στον χώρο της υγείας** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
 - ο Πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο οξείων συστηματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας και λεπτομέρειες για τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που είναι απαραίτητα για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου (δηλ. προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, καταρτισμένος παρατηρητής, συνταγογράφηση συσκευής έγχυσης αδρεναλίνης)
 - ο Διαχείριση οξείων συστηματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας και πληροφορίες σχετικά με την εκ νέου θεραπεία
 - ο Βασικά μηνύματα που πρέπει να μεταδοθούν και στοιχεία που πρέπει να αντιμετωπιστούν πριν από την αυτό-έγχυση από τον ασθενή, και συγκεκριμένα:
 - ο κατάρτιση των ασθενών ώστε να αναγνωρίζουν τα σημεία και τα συμπτώματα των οξείων συστηματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας και των ενεργειών που πρέπει να εκτελούνται αν σημειωθεί τέτοια αντίδραση
 - ο συνταγογράφηση συσκευής έγχυσης αδρεναλίνης και κατάρτιση σχετικά με τη χρήση της
 - ο απαιτήσεις προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής
 - ο παροχή κατάλληλων οδηγιών σχετικά με την αυτό-χορήγηση της πεγκβαλιάσης
 - ο αξιολόγηση ικανότητας αυτό-έγχυσης από τον ασθενή
 - ο απαίτηση για καταρτισμένο παρατηρητή για τους 6 πρώτους μήνες της θεραπείας τουλάχιστον
 - ο κατάρτιση του παρατηρητή ώστε να αναγνωρίζει τα σημεία και τα συμπτώματα των οξείων συστηματικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ώστε να αναζητά άμεση ιατρική φροντίδα αν σημειωθεί αντίδραση, καθώς και σχετικά με τον τρόπο σωστής χρήσης της συσκευής έγχυσης αδρεναλίνης
 - ο παροχή του οδηγού για ασθενείς και καταρτισμένους παρατηρητές και της κάρτας ειδοποίησης ασθενούς

- Πληροφορίες σχετικά με τη μελέτη παρατήρησης για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας και της σημασίας της συνεισφοράς σε μια τέτοια μελέτη, κατά περίπτωση
- **Το ενημερωτικό πακέτο ασθενούς** θα πρέπει να περιέχει τα εξής:
 - Φυλλάδιο πληροφοριών ασθενούς
 - Οδηγός για ασθενείς και καταρτισμένους παρατηρητές
 - Κάρτα ειδοποίησης ασθενούς
- **Ο οδηγός για ασθενείς και καταρτισμένους παρατηρητές** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Περιγραφή των σημείων και των συμπτωμάτων βαριών αλλεργικών αντιδράσεων
 - Πληροφορίες σχετικά με τις ενέργειες που πρέπει να εκτελούνται από τον ασθενή ή/και τον καταρτισμένο παρατηρητή σε περίπτωση εκδήλωσης βαριάς αλλεργικής αντίδρασης
 - Περιγραφή των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που είναι απαραίτητα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου βαριών αλλεργικών αντιδράσεων, και συγκεκριμένα των εξής:
 - Απαιτήσεις προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής
 - Απαίτηση να φέρει μαζί του ο ασθενής τη συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης πάντοτε
 - Απαίτηση για καταρτισμένο παρατηρητή για τους 6 πρώτους μήνες της θεραπείας τουλάχιστον
 - Ανάγκη για επικοινωνία με τον συνταγογραφούντα σε περίπτωση βαριάς αλλεργικής αντίδρασης πριν από τη συνέχιση της θεραπείας
 - Πόσο σημαντικό είναι να φέρει ο ασθενής πάνω του την κάρτα ειδοποίησης ασθενούς
- **Η κάρτα ειδοποίησης ασθενούς** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Μήνυμα που προειδοποιεί τους επαγγελματίες στον χώρο της υγείας που παρακολουθούν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί Palynziq και ότι με αυτό το προϊόν έχουν συσχετιστεί βαριές αλλεργικές αντιδράσεις
 - Σημεία ή συμπτώματα βαριών αλλεργικών αντιδράσεων και ενέργειες που πρέπει να εκτελούνται σε περίπτωση τέτοιας αντίδρασης
 - Πόσο σημαντικό είναι να φέρει ο ασθενής πάνω του τη συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης και την κάρτα ειδοποίησης ασθενούς πάντοτε
 - Στοιχεία επικοινωνίας έκτακτης ανάγκης για τον ασθενή και στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογραφούντα

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ 2,5 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Palynziq 2,5 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
πεγκβαλιάση

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 2,5 mg πεγκβαλιάσης σε διάλυμα 0,5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: τρομεταμόλη, τρομεταμόλη υδροχλωρική, νάτριο χλωριούχο, *trans*-κινναμωμικό οξύ, ενέσιμο ύδωρ. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου (σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C) μόνο για ένα ενιαίο διάστημα έως και 30 ημερών.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: ____/____/____

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ιρλανδία
P43 R298

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1362/001 2,5 mg προγεμισμένη σύριγγα

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Palynziq 2,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

2,5 MG ΔΙΣΚΟΣ ΜΕ ΚΑΛΥΜΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Palynziq 2,5 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
πεγκβαλιάση

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BioMarin International Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Υποδόρια χρήση

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: ____/____/____

Τραβήξτε για να αφαιρέσετε εδώ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

2,5 MG ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Palynziq 2,5 mg ένεση
πεγκβαλιάση
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ 10 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Palynziq 10 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
πεγκβαλιάση

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 10 mg πεγκβαλιάσης σε διάλυμα 0,5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: τρομεταμόλη, τρομεταμόλη υδροχλωρική, νάτριο χλωριούχο, *trans*-κινναμωμικό οξύ, ενέσιμο ύδωρ. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου (σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C) μόνο για ένα ενιαίο διάστημα έως και 30 ημερών.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: ____/____/____

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ιρλανδία
P43 R298

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1362/002 10 mg προγεμισμένη σύριγγα

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Palynziq 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

10 MG ΔΙΣΚΟΣ ΜΕ ΚΑΛΥΜΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Palynziq 10 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
πεγκβαλιάση

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BioMarin International Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Υποδόρια χρήση

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: ____/____/____

Τραβήξτε για να αφαιρέσετε εδώ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

10 MG ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Palynziq 10 mg ένεση
πεγκβαλιάση
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ 20 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Palynziq 20 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
πεγκβαλιάση

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 20 mg πεγκβαλιάσης σε διάλυμα 1 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: τρομεταμόλη, τρομεταμόλη υδροχλωρική, νάτριο χλωριούχο, *trans*-κινναμωμικό οξύ, ενέσιμο ύδωρ. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα
10 προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου (σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C) μόνο για ένα ενιαίο διάστημα έως και 30 ημερών.

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: ____/____/____

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ιρλανδία
P43 R298

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg προγεμισμένες σύριγγες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Palynziq 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

20 MG ΔΙΣΚΟΣ ΜΕ ΚΑΛΥΜΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Palynziq 20 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
πεγκβαλιάση

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BioMarin International Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Υποδόρια χρήση

Ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο: ____/____/____

Τραβήξτε για να αφαιρέσετε εδώ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

20 MG ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Palynziq 20 mg ένεση
πεγκβαλιάση
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Palynziq 2,5 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Palynziq 10 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Palynziq 20 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

**πεγκβαλιάση
(pegvaliase)**

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Palynziq και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Palynziq
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Palynziq
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Palynziq
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Palynziq και ποια είναι η χρήση του

Το Palynziq περιέχει τη δραστική ουσία πεγκβαλιάση, ένα ένζυμο που μπορεί να διασπά μια ουσία που ονομάζεται φαινυλαλανίνη στον οργανισμό. Το Palynziq είναι μια θεραπεία για ασθενείς ηλικίας 16 ετών και άνω με φαινυλκετονουρία (ΦΚΟ), μια σπάνια κληρονομική διαταραχή που προκαλεί συσσώρευση της φαινυλαλανίνης που προέρχεται από τις πρωτεΐνες των τροφών στον οργανισμό. Τα άτομα που πάσχουν από ΦΚΟ έχουν υψηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα υγείας. Το Palynziq μειώνει τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα των ασθενών με ΦΚΟ, στους οποίους τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα δεν μπορούν να διατηρηθούν κάτω από 600 micromol/l με άλλα μέσα, όπως με δίαιτα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Palynziq

Μην χρησιμοποιήσετε το Palynziq

- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή αλλεργία στην πεγκβαλιάση ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου ή άλλου φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) που περιέχει πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Palynziq.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Μπορεί να παρουσιάσετε αλλεργικές αντιδράσεις όταν λαμβάνετε θεραπεία με Palynziq. Ο γιατρός σας θα σας πει πώς να διαχειριστείτε τις αλλεργικές αντιδράσεις σας με βάση τη βαρύτητα κάθε αντίδρασης και θα σας συνταγογραφήσει επιπλέον φάρμακα για την αντιμετώπιση των αντιδράσεων.

Πριν χρησιμοποιήσετε το Palynziq ενημερώστε τον γιατρό σας εάν δεν μπορείτε ή δεν επιθυμείτε να χρησιμοποιήσετε συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης για την αντιμετώπιση μιας βαριάς αλλεργικής αντίδρασης στο Palynziq.

Το Palynziq μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή και αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν σε οποιαδήποτε στιγμή μετά την ένεση του Palynziq.

- ***Σταματήστε τη χορήγηση της ένεσης του Palynziq, εάν εμφανιστεί οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα.***
 - Πρήξιμο στο πρόσωπο, στα μάτια, στα χείλη, στο στόμα, στον λαιμό, στη γλώσσα, στα χέρια ή/και στα πόδια
 - Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
 - Σφίξιμο στο λαιμό ή αίσθημα πνιγμού
 - Δυσκολία στην κατάποση ή στην ομιλία
 - Αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας
 - Απώλεια του ελέγχου των ούρων ή των κοπράνων (ακράτεια)
 - Γρήγορος καρδιακός παλμός
 - Κνίδωση (σαν ένα τραχύ δερματικό εξάνθημα που προκαλεί φαγούρα) που εξαπλώνεται γρήγορα
 - Έξαψη
 - Έντονες στομαχικές κράμπες ή πόνος στο στομάχι, εμετός ή διάρροια
- ***Χρησιμοποιήστε τη συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας και ζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια.***

Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει μια συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης για χρήση σε περίπτωση βαριάς αλλεργικής αντίδρασης. Ο γιατρός σας θα εκπαιδεύσει εσάς και ένα άλλο άτομο που σας βοηθά στο πώς να χρησιμοποιείτε την ένεση αδρεναλίνης. Έχετε πάντα μαζί σας τη συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης.

Τουλάχιστον για τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας, κάποιος πρέπει να είναι μαζί σας όταν χορηγείτε στον εαυτό σας το Palynziq. Το άτομο αυτό πρέπει να παραμείνει μαζί σας για τουλάχιστον 1 ώρα μετά την ένεσή σας για να σας παρακολουθήσει για τυχόν σημεία και συμπτώματα βαριάς αλλεργικής αντίδρασης και, εάν χρειάζεται, να σας χορηγήσει ένεση αδρεναλίνης και να ζητήσει επείγουσα ιατρική βοήθεια.

Εάν παρουσιάσετε βαριά αλλεργική αντίδραση, μην συνεχίσετε τη χρήση του Palynziq, εάν δεν μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό που σας συνταγογράφησε το Palynziq. Ενημερώστε τον γιατρό σας ότι παρουσιάσατε βαριά αλλεργική αντίδραση. Ο γιατρός σας θα σας πει εάν μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία με Palynziq.

Χρόνος που απαιτείται για τη μείωση των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα σας

Ο γιατρός σας θα σας ξεκινήσει τη θεραπεία με Palynziq σε χαμηλή δόση και θα αυξήσει σταδιακά τη δόση σας. Θα πάρει λίγο καιρό μέχρι να προσδιοριστεί η δόση που είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα σας. Οι περισσότεροι άνθρωποι ανταποκρίνονται σε διάστημα 18 μηνών, αλλά ορισμένες φορές μπορεί να χρειαστεί να περάσουν έως και 30 μήνες.

Χορήγηση ενέσεων άλλων φαρμάκων που περιέχουν PEG κατά τη διάρκεια της χρήσης του Palynziq
Το Palynziq περιέχει ένα συστατικό που ονομάζεται πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG). Εάν χορηγήσετε την ένεση του Palynziq μαζί με άλλο ενέσιμο φάρμακο που περιέχει PEG, όπως πεγκυλιωμένη οξική μεδροξυπρογεστερόνη, μπορεί να παρουσιάσετε αλλεργική αντίδραση. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χορηγείτε ένεση, έχετε πρόσφατα χορηγήσει ένεση ή μπορεί να χορηγήσετε ένεση οποιωνδήποτε άλλων φαρμάκων.

Υπερβολικά χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα

Ενώσω χρησιμοποιείτε το Palynziq μπορεί να παρουσιάσετε υπερβολικά χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα ελέγχει κάθε μήνα τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας. Εάν τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας είναι υπερβολικά χαμηλά, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να αλλάξετε τη διατροφή σας ή/και να μειώσετε τη δόση του Palynziq. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας κάθε 2 εβδομάδες μέχρι η τιμή φαινυλαλανίνης στο αίμα σας να επιστρέψει σε φυσιολογικά επίπεδα.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν είναι γνωστό εάν το Palynziq είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 16 ετών με ΦΚΟ, συνεπώς δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα ηλικίας κάτω των 16 ετών.

Άλλα φάρμακα και Palynziq

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Η χρήση του Palynziq δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική σας κατάσταση απαιτεί θεραπεία με Palynziq και οι άλλες μέθοδοι ελέγχου των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα σας δεν λειτουργούν. Εάν τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας είναι υπερβολικά υψηλά ή υπερβολικά χαμηλά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυτό μπορεί να βλάψει εσάς ή το μωρό σας. Μαζί με τον γιατρό σας θα αποφασίσετε ποιος είναι για εσάς ο καλύτερος τρόπος διαχείρισης των επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα σας. Είναι πολύ σημαντικό να διατηρείτε υπό έλεγχο τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας πριν από την εγκυμοσύνη και κατά τη διάρκεια αυτής.

Δεν είναι γνωστό εάν το Palynziq περνά στο μητρικό γάλα ή εάν θα επηρεάσει το μωρό σας. Συζητήστε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψής σας για το ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος να ταΐζετε το μωρό σας εάν χρησιμοποιείτε το Palynziq.

Δεν είναι γνωστό εάν το Palynziq έχει επιδράσεις στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι οι γυναίκες ενδέχεται να δυσκολευτούν να μείνουν έγκυοι αν τα επίπεδα φαινυλαλανίνης τους είναι χαμηλά κάτω του φυσιολογικού ορίου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Palynziq μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα στην περίπτωση που παρουσιάσετε βαριά αλλεργική αντίδραση.

Το Palynziq περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά προγεμισμένη σύριγγα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Palynziq

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Το Palynziq χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση).

Δόση

- Θα ξεκινήσετε τη θεραπεία με Palynziq στη χαμηλότερη δόση. Θα χρησιμοποιείτε τη σύριγγα 2,5 mg μία φορά κάθε εβδομάδα τουλάχιστον για τις πρώτες 4 εβδομάδες. Η σύριγγα 2,5 mg έχει λευκό έμβολο.
- Στη συνέχεια, ο γιατρός σας θα αυξήσει σταδιακά τη δόση σας ή/και τη συχνότητα με την οποία κάνετε ένεση με Palynziq. Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσον καιρό θα λαμβάνετε κάθε δόση. Η σταδιακή αύξηση της δόσης με την πάροδο του χρόνου επιτρέπει στον οργανισμό σας να προσαρμοστεί στο φάρμακο.
- Ο στόχος είναι να φτάσετε σε μια ημερήσια δόση που μειώνει τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας τόσο ώστε να βρίσκονται εντός του στοχευόμενου εύρους μεταξύ 120 και 600 $\mu\text{mol/l}$, χωρίς να προκαλούνται πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ασθενείς συνήθως χρειάζονται μια ημερήσια δόση 20 mg, 40 mg ή 60 mg για να επιτύχουν τα στοχευόμενα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα τους.

Παράδειγμα σταδιακής αύξησης για την επίτευξη των στοχευόμενων επιπέδων φαινυλαλανίνης στο αίμα σας

Δόση Palynziq και συχνότητα λήψης της	Χρώμα σύριγγας
2,5 mg μία φορά την εβδομάδα	Λευκό έμβολο
2,5 mg δύο φορές την εβδομάδα	
10 mg μία φορά την εβδομάδα	Πράσινο έμβολο
10 mg δύο φορές την εβδομάδα	
10 mg τέσσερις φορές την εβδομάδα	
10 mg ημερησίως	
20 mg ημερησίως	Μπλε έμβολο
40 mg ημερησίως (2 ενέσεις με τη χρήση προγεμισμένης σύριγγας 20 mg) ¹	
60 mg ημερησίως (3 ενέσεις με τη χρήση προγεμισμένης σύριγγας 20 mg) ¹	

¹ Εάν χρειάζεστε περισσότερες από μία ενέσεις για να λάβετε την ημερήσια δόση σας, όλες οι ενέσεις θα πρέπει να χορηγούνται την ίδια ώρα της ημέρας και τα σημεία χορήγησης της ένεσης θα πρέπει να απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 5 εκατοστά. Μην μοιράζετε την ημερήσια δόση σας σε πολλαπλές χορηγήσεις μέσα στην ημέρα.

- Ο γιατρός σας θα συνεχίσει να ελέγχει τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να αναπροσαρμόσει τη δόση του Palynziq που λαμβάνετε ή να σας ζητήσει να αλλάξετε τη διατροφή σας.
- Ο γιατρός σας θα χρειαστεί να ελέγχει κάθε μήνα τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας για να διαπιστώσει εάν το φάρμακο έχει αποτέλεσμα σε εσάς.

Έναρξη θεραπείας με Palynziq

- Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψής σας θα σας χορηγεί την ένεση του Palynziq μέχρι να είστε σε θέση (εσείς ή ο φροντιστής σας) να το κάνετε μόνος(-η) σας.
- Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει ορισμένα φάρμακα, τα οποία πρέπει να πάρετε πριν από την ένεση του Palynziq, όπως παρακεταμόλη, φεξοφεναδίνη ή/και ρανιτιδίνη. Τα φάρμακα αυτά θα βοηθήσουν στον περιορισμό των συμπτωμάτων μιας αλλεργικής αντίδρασης.
- Ένας πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα σας παρακολουθεί για τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη λήψη του Palynziq για τυχόν σημεία και συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης.
- Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει επίσης μία συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης για χρήση σε περίπτωση οποιασδήποτε βαριάς αλλεργικής αντίδρασης. Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψής σας θα σας πει επίσης ποια σημεία και συμπτώματα να προσέχετε και τι να κάνετε εάν παρουσιάσετε βαριά αλλεργική αντίδραση.
- Ο γιατρός σας θα σας πει πώς και πότε να χρησιμοποιείτε τη συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης. Να την έχετε πάντα μαζί σας.

Συνέχιση θεραπείας με Palynziq

- Το φάρμακο αυτό παρέχεται σε προγεμισμένες σύριγγες με 3 διαφορετικές περιεκτικότητες (2,5 mg-λευκό έμβολο, 10 mg-πράσινο έμβολο ή 20 mg-μπλε έμβολο). Μπορεί να χρειάζεστε περισσότερες από μία προγεμισμένες σύριγγες για τη χορήγηση της συνταγογραφημένης δόσης σας. Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψής σας θα σας πει ποια σύριγγα ή ποιον συνδυασμό από σύριγγες πρέπει να χρησιμοποιήσετε και θα σας δείξει (σε εσάς ή στον φροντιστή σας) πώς να χορηγείτε την ένεση του Palynziq.
- Στις «Οδηγίες χρήσης» (παράγραφος 7 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης) παρέχονται οδηγίες για τα εξής:
 - ο πώς να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε την ένεση του Palynziq και
 - ο πώς να απορρίψετε σωστά τις σύριγγες Palynziq μετά τη χρήση τους
- Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσον καιρό θα συνεχίσετε να παίρνετε φάρμακα όπως παρακεταμόλη, φεξοφεναδίνη ή/και ρανιτιδίνη πριν από τη λήψη του Palynziq.
- Τουλάχιστον για τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας με Palynziq πρέπει να βρίσκεται κάποιος μαζί σας όταν χορηγείτε στον εαυτό σας το Palynziq και για τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη χορήγηση της ένεσης, για να σας παρακολουθεί για τυχόν σημεία και συμπτώματα βαριάς αλλεργικής αντίδρασης και, εάν χρειαστεί, να σας χορηγήσει μια ένεση αδρεναλίνης και να ζητήσει επείγουσα ιατρική βοήθεια.
 - ο Ο γιατρός σας θα εκπαιδεύσει τον φροντιστή σας ώστε να αναγνωρίζει τα σημεία και τα συμπτώματα μιας βαριάς αλλεργικής αντίδρασης και να μπορεί να χορηγήσει μια ένεση αδρεναλίνης.
 - ο Ο γιατρός σας θα σας πει εάν χρειάζεστε έναν παρατηρητή για διάστημα μεγαλύτερο από 6 μήνες.
- Μην αλλάξετε την πρόσληψη πρωτεΐνης, εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Palynziq από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Palynziq από την κανονική, ενημερώστε τον γιατρό σας. Βλ. παράγραφο 4 για λεπτομέρειες σχετικά με το τι πρέπει να κάνετε με βάση τα συμπτώματά σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Palynziq

Εάν ξεχάσετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση σας την καθορισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση Palynziq για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Palynziq

Εάν σταματήσετε να παίρνετε τη θεραπεία με Palynziq, τα επίπεδα φαινυλαλανίνης στο αίμα σας είναι πιθανό να αυξηθούν. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε τη θεραπεία με Palynziq.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις εμφανίζονται πολύ συχνά (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους) και ποικίλλουν ως προς τη βαρύτητά τους. Μεταξύ των συμπτωμάτων αλλεργικής αντίδρασης ενδέχεται να είναι δερματικό εξάνθημα, φαγούρα, πρήξιμο στο κεφάλι ή το πρόσωπο, φαγούρα ή δάκρυα στα μάτια, βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, συριγμός και αίσθημα ζάλης. Ο γιατρός σας θα σας πει πώς να διαχειριστείτε τυχόν αλλεργικές αντιδράσεις ανάλογα με τη σοβαρότητά τους και θα σας συνταγογραφήσει επιπλέον φάρμακα για τη διαχείριση της αντίδρασης. Ορισμένες από αυτές τις αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να είναι πιο σοβαρές, όπως περιγράφεται παρακάτω, και απαιτούν άμεση προσοχή.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

- Αιφνίδιες βαριές αλλεργικές αντιδράσεις: (Συχνές – μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους). Σταματήστε τη χορήγηση της ένεσης του Palynziq, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σοβαρά, αιφνίδια συμπτώματα αλλεργίας ή συνδυασμό συμπτωμάτων από αυτά που παρατίθενται παρακάτω.
 - ο Πρήξιμο στο πρόσωπο, στα μάτια, στα χείλη, στο στόμα, στον λαιμό, στη γλώσσα, στα χέρια ή/και στα πόδια
 - ο Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
 - ο Σφίξιμο στο λαιμό ή αίσθημα πνιγμού
 - ο Δυσκολία στην κατάποση ή στην ομιλία
 - ο Αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας
 - ο Απώλεια του ελέγχου των ούρων ή των κοπράνων (ακράτεια)
 - ο Γρήγορος καρδιακός παλμός
 - ο Κνίδωση (σαν ένα τραχύ δερματικό εξάνθημα που προκαλεί φαγούρα) που εξαπλώνεται γρήγορα
 - ο Έξαψη
 - ο Έντονες στομαχικές κράμπες ή πόνος στο στομάχι, εμετός ή διάρροια

Χρησιμοποιήστε τη συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας και ζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια. Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει μια συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης για χρήση σε περίπτωση βαριάς αλλεργικής αντίδρασης. Ο γιατρός σας θα εκπαιδεύσει εσάς και ένα άλλο άτομο που σας βοηθά στο πώς να χρησιμοποιείτε την ένεση αδρεναλίνης. Έχετε πάντα μαζί σας τη συσκευή έγχυσης αδρεναλίνης.

Καλέστε **αμέσως** τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε το εξής:

- Έναν τύπο αλλεργικής αντίδρασης που ονομάζεται ορονοσία, που περιλαμβάνει έναν συνδυασμό πυρετού (υψηλή θερμοκρασία σώματος), εξανθήματος και πόνου στους μύες και τις αρθρώσεις (Συχνή – μπορεί να επηρεάσει 1 στους 10 ανθρώπους)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο, μώλωπας, ευαισθησία ή πόνος στο σημείο όπου κάνατε την ένεση του Palynziq
- πόνος στις αρθρώσεις
- μείωση των επιπέδων παράγοντα συμπληρώματος C3 και C4 (πρωτεΐνες) (που αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού σας συστήματος) στις εξετάσεις αίματος
- αλλεργική αντίδραση
- υπερβολικά χαμηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης στις εξετάσεις αίματος
- Κεφαλαλγία

- δερματικό εξάνθημα
- πόνος στο στομάχι
- αίσθημα αδιαθεσίας, ονομάζεται επίσης ναυτία
- εμετός
- κνίδωση (διογκωμένο εξάνθημα στο δέρμα που προκαλεί φαγούρα)
- φαγούρα
- λέπτυνση της τρίχας ή απώλεια μαλλιών
- βήχας
- αύξηση των επιπέδων c-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) στην εξέταση αίματος (η CRP είναι μια πρωτεΐνη που υποδεικνύει ότι έχετε φλεγμονή)
- πρησμένοι λεμφαδένες στον λαιμό, στη μασχάλη ή στη βουβωνική χώρα
- ερυθρότητα του δέρματος
- μυϊκός πόνος
- διάρροια
- κόπωση (αίσθημα κούρασης)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους

- δυσκολία στην αναπνοή
- δυσκαμψία των αρθρώσεων
- διόγκωση των αρθρώσεων
- δυσκαμψία των μυών
- δερματικό εξάνθημα με μικρά εξογκώματα
- φουσκάλες ή ξεφλούδισμα της ανώτερης στιβάδας του δέρματος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Palynziq

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της σύριγγας, στον δίσκο με κάλυμμα και στο κουτί μετά από την ένδειξη «EXP» (ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Εάν χρειάζεται, μπορείτε να φυλάσσετε το Palynziq στον σφραγισμένο δίσκο του εκτός ψυγείου (σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C) μόνο για ένα ενιαίο διάστημα έως και 30 ημερών, μακριά από πηγές θερμότητας. Καταγράψτε την ημερομηνία απομάκρυνσης από το ψυγείο στον σφραγισμένο δίσκο του προϊόντος. Εφόσον τεθεί εκτός ψυγείου, το προϊόν δεν πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν η προγεμισμένη σύριγγα έχει υποστεί φθορά ή εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο, θολό ή μπορείτε να διακρίνετε σωματίδια μέσα σε αυτό.

Εφαρμόστε τις ασφαλείς διαδικασίες απόρριψης για σύριγγες. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Palynziq

- Η δραστική ουσία είναι η πεγκβαλιάση.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα 2,5 mg περιέχει 2,5 mg πεγκβαλιάσης σε διάλυμα 0,5 ml.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα 10 mg περιέχει 10 mg πεγκβαλιάσης σε διάλυμα 0,5 ml.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα 20 mg περιέχει 20 mg πεγκβαλιάσης σε διάλυμα 1 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι τρομεταμόλη, τρομεταμόλη υδροχλωρική, νάτριο χλωριούχο (βλ. παράγραφο 2 για περαιτέρω πληροφορίες), *trans*-κινναμωμικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Palynziq και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Palynziq ενέσιμο διάλυμα (ένεση) είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. Η προγεμισμένη σύριγγα περιλαμβάνει ένα αυτόματο προστατευτικό βελόνας.

Προγεμισμένη σύριγγα 2,5 mg (λευκό έμβολο)

Κάθε χάρτινο κουτί 2,5 mg περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα.

Προγεμισμένη σύριγγα 10 mg (πράσινο έμβολο)

Κάθε χάρτινο κουτί 10 mg περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα.

Προγεμισμένη σύριγγα 20 mg (μπλε έμβολο)

Κάθε χάρτινο κουτί 20 mg περιέχει 1 έως 10 προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ιρλανδία
P43 R298

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

7. Οδηγίες χρήσης

ΠΡΙΝ ΞΕΚΙΝΗΣΕΤΕ

Διαβάστε αυτές τις οδηγίες χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα Palynziq και ανατρέχετε σε αυτές κάθε φορά που σας χορηγείται νέα συνταγή γιατρού. Μπορεί να υπάρχουν νέες πληροφορίες. Επίσης, συζητήστε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψής σας για την ιατρική σας πάθηση ή τη θεραπεία σας.

Ακολουθείτε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες όταν χρησιμοποιείτε το Palynziq. Εάν ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψής σας αποφασίσει ότι εσείς ή ο φροντιστής σας μπορείτε να χορηγείτε τις ενέσεις του Palynziq στο σπίτι, ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψής σας θα δείξει σε εσάς ή στον φροντιστή σας πώς να κάνετε την ένεση του Palynziq, πριν χορηγήσετε την ένεση για πρώτη φορά. **Μην** επιχειρήσετε να κάνετε την ένεση του Palynziq μέχρι να σας δείξει ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψής σας πώς να χορηγείτε την ένεση του Palynziq.

Συζητήστε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψής σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τον σωστό τρόπο χορήγησης της ένεσης του Palynziq.

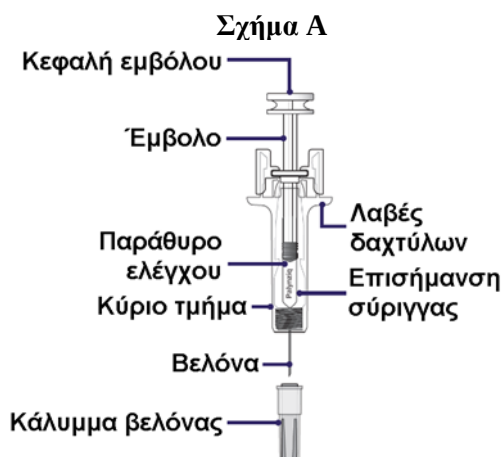
Μην μοιράζετε τις προγεμισμένες σύριγγές σας με κανέναν άλλον.

Για οδηγίες φύλαξης, βλ. παράγραφο 5 «Πώς να φυλάσσετε το Palynziq» στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζετε σχετικά με τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας Palynziq:

- Χρησιμοποιείτε κάθε προγεμισμένη σύριγγα Palynziq μόνο μία φορά. **Μην** χρησιμοποιείτε τις σύριγγες Palynziq περισσότερες από μία φορές.
- **Ποτέ** μην τραβάτε προς τα πίσω το έμβολο.
- **Μην** αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας μέχρι να είστε έτοιμος(-η) να κάνετε την ένεση.

Το παρακάτω Σχήμα Α δείχνει πώς είναι μια προγεμισμένη σύριγγα πριν από τη χρήση.



Επιλέξτε τη(τις) σωστή(-ές) προγεμισμένη(-ες) σύριγγα(-ες) Palynziq για τη δόση σας:

Όταν παραλάβετε την(τις) προγεμισμένη(-ες) σύριγγα(-ες) Palynziq, ελέγξτε και βεβαιωθείτε ότι αναγράφεται η ονομασία «Palynziq» στο(στα) χάρτινο(-α) κουτί(-α).

- Οι προγεμισμένες σύριγγες Palynziq παρέχονται σε 3 διαφορετικές περιεκτικότητες: 2,5 mg, 10 mg και 20 mg.
- Μπορεί να χρειάζεστε περισσότερες από μία προγεμισμένες σύριγγες για τη χορήγηση της συνταγογραφημένης δόσης σας. Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψής σας θα σας πει ποια σύριγγα ή ποιον συνδυασμό από σύριγγες πρέπει να χρησιμοποιήσετε. Εάν έχετε οποιεσδήποτε απορίες, ρωτήστε τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψής σας.
- Πριν κάνετε την ένεση του Palynziq, ελέγξτε κάθε χάρτινο κουτί και σύριγγα για να βεβαιωθείτε ότι έχετε τη σωστή προγεμισμένη σύριγγα για τη συνταγογραφημένη δόση σας.

Σχήμα Β

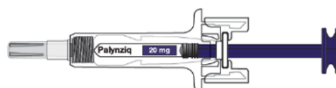
Περιεκτικότητα 2,5 mg



Περιεκτικότητα 10 mg



Περιεκτικότητα 20 mg



ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ

Βήμα 1: Συγκεντρώστε τα υλικά:

Συγκεντρώστε τα υλικά για την ένεση και τοποθετήστε τα σε μια καθαρή και επίπεδη επιφάνεια. Βγάλτε από το ψυγείο τον απαιτούμενο αριθμό κουτιών που χρειάζονται για τη δόση σας.

Υλικά που θα χρειαστείτε για την ένεση του Palynziq:

- Προγεμισμένη(-ες) σύριγγα(-ες) Palynziq σε σφραγισμένο(-ους) δίσκο(-ους). Κάθε δίσκος περιέχει 1 σύριγγα.
- επίθεμα γάζας ή κομμάτι βαμβακιού
- 1 επίθεμα εμποτισμένο με αλκοόλη
- 1 επίδεσμος
- 1 περιέκτης απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων ή ανθεκτικός στη διάτρηση

Βήμα 2: Βγάλτε τον(τους) δίσκο(-ους) Palynziq από το χάρτινο κουτί και ελέγξτε την ημερομηνία λήξης:

- Βγάλτε από το ψυγείο τα κουτιά που απαιτούνται για τη δόση σας. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο χάρτινο κουτί. Εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει, μην χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα που περιέχεται σε αυτό το κουτί.
- Ανοίξτε κάθε κουτί και βγάλτε έξω τον σφραγισμένο δίσκο που χρειάζεστε για τη δόση σας.
- Τοποθετήστε κάθε σφραγισμένο δίσκο σε μια καθαρή, επίπεδη επιφάνεια, την οποία δεν πλησιάζουν παιδιά ή κατοικίδια.
- Επανατοποθετήστε το κουτί με τυχόν εναπομείναντες δίσκους στο ψυγείο. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο ψυγείο, βλ. παράγραφο 5 «Πώς να φυλάσσετε το Palynziq» στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Βήμα 3: Αφήστε τον(τους) δίσκο(-ους) του Palynziq να περιέλθει(-ουν) σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά πριν από το άνοιγμα:

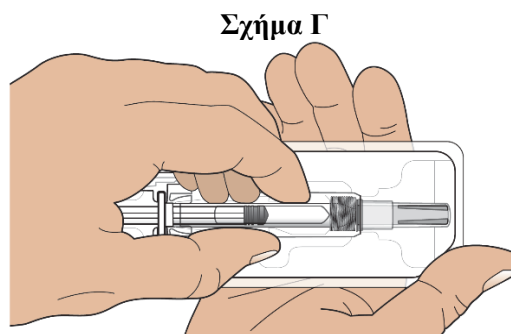
Αφήστε τον(τους) σφραγισμένο(-ους) δίσκο(-ους) να περιέλθει(-ουν) σε θερμοκρασία δωματίου για **τουλάχιστον 30 λεπτά**. Η χορήγηση του κρούου Palynziq μπορεί να προκαλέσει δυσφορία.

- **Μην** επιχειρήσετε να ζεστάνετε την προγεμισμένη σύριγγα με κανέναν άλλο τρόπο. **Μην** χρησιμοποιήσετε φούρνο μικροκυμάτων και μην τοποθετήσετε τη σύριγγα σε ζεστό νερό.

Βήμα 4: Βγάλτε τη σύριγγα από τον δίσκο:

Τραβήξτε και αφαιρέστε το κάλυμμα από τον δίσκο. Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα από τη μέση του κύριου τμήματός της και βγάλτε την έξω από τον δίσκο (βλ. Σχήμα Γ).

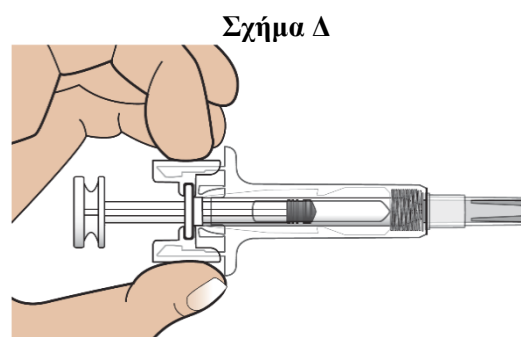
- **Μην** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν φαίνεται κατεστραμμένη ή χρησιμοποιημένη. Χρησιμοποιείτε νέα προγεμισμένη σύριγγα για κάθε ένεση.
- **Μην** αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας από την προγεμισμένη σύριγγα.
- **Μην** ανακινείτε και μην κυλάτε τη σύριγγα ανάμεσα στα χέρια σας.



Βήμα 5: Ελέγξτε την περιεκτικότητα της σύριγγας και παρατηρήστε την για τυχόν σωματίδια:

Ελέγξτε την επισήμανση της σύριγγας για να βεβαιωθείτε ότι έχετε τη σωστή περιεκτικότητα για τη συνταγογραφημένη δόση σας. Παρατηρήστε το υγρό μέσα από το παράθυρο ελέγχου (βλ. Σχήμα Δ). Το υγρό θα πρέπει να φαίνεται διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο. Είναι φυσιολογικό να υπάρχουν φυσαλίδες αέρα.

- **Μην** κτυπάτε και μην επιχειρήσετε να εξωθήσετε τη φυσαλίδα.
- **Μην** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν το υγρό είναι θολό, αποχρωματισμένο ή υπάρχουν σβόλοι ή σωματίδια μέσα σε αυτό. Χρησιμοποιείτε νέα προγεμισμένη σύριγγα για κάθε ένεση.



ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΝΕΣΗΣ PALYNZIQ

Βήμα 6: Επιλέξτε το σημείο όπου θα χορηγήσετε την ένεση.

Τα συνιστώμενα σημεία χορήγησης της ένεσης είναι τα εξής:

- Μπροστινό μέσο τμήμα των μηρών.
- Κάτω μέρος της κοιλιάς, εξαιρουμένης περιοχής 5 εκατοστών γύρω από τον αφαλό.

Εάν η ένεση χορηγείται από φροντιστή, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν το επάνω μέρος των γλουτών και το πίσω μέρος των βραχιόνων (βλ. Σχήμα Ε).

Σημείωση:

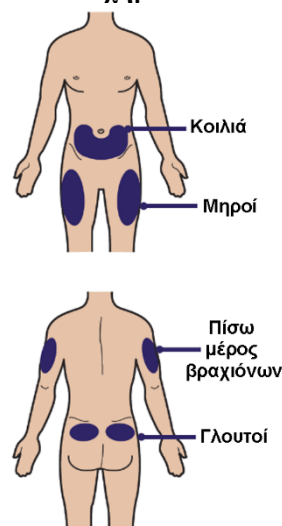
- **Μην** χορηγείτε την ένεση σε σπίλους, ουλές, εκ γενετής σημάδια, μώλωπες, εξανθήματα ή περιοχές όπου το δέρμα παρουσιάζει σκληρότητα, ευαισθησία, ερυθρότητα, βλάβη, έγκαυμα, φλεγμονή ή υπάρχει τατουάζ.
- Εάν χρειάζεστε περισσότερες από 1 ενέσεις για την ημερήσια δόση σας, τα σημεία χορήγησης της ένεσης θα πρέπει να απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 5 εκατοστά (βλ. Σχήματα Ε και ΣΤ).
- Κάθε ημέρα αλλάζετε (εναλλάσσετε) τα σημεία της ένεσης. Επιλέξτε ένα σημείο χορήγησης ένεσης που απέχει τουλάχιστον 5 εκατοστά από το(τα) σημείο(-α) χορήγησης ένεσης που χρησιμοποιήθηκε(-αν) την προηγούμενη ημέρα. Μπορεί να βρίσκεται στο ίδιο μέρος του σώματος ή σε διαφορετικό μέρος του σώματος (βλ. Σχήματα Ε και ΣΤ).

Βήμα 7: Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό (βλ. Σχήμα Ζ).

Βήμα 8: Καθαρίστε το επιλεγμένο σημείο με ένα επίθεμα εμποτισμένο με αλκοόλη. Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα πριν κάνετε την ένεση (βλ. Σχήμα Η).

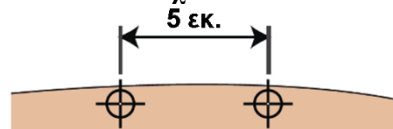
- **Μην** αγγίζετε το καθαρισμένο σημείο ένεσης.
- **Μην** αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας μέχρι να είστε έτοιμος(-η) να κάνετε την ένεση του Palynziq.
- Πριν κάνετε την ένεση, ελέγξτε και βεβαιωθείτε ότι η βελόνα δεν έχει καταστραφεί ή καμφθεί.

Σχήμα Ε

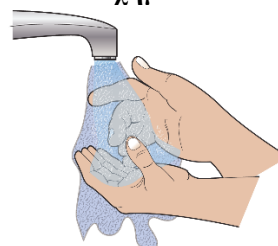


Σχήμα ΣΤ

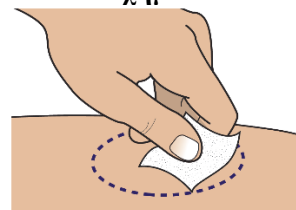
Χορηγήστε την ένεση σε απόσταση τουλάχιστον 5 εκ.



Σχήμα Ζ



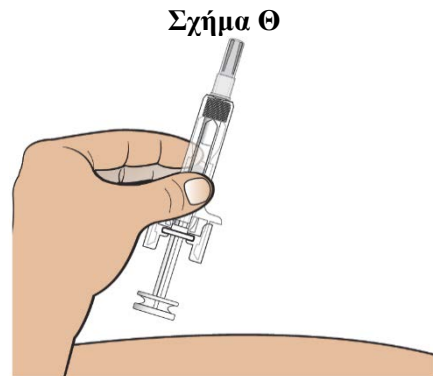
Σχήμα Η



Χορηγήστε την ένεση του Palynziq

Βήμα 9: Κρατήστε με το ένα χέρι την προγεμισμένη σύριγγα από το κύριο τμήμα της, με τη βελόνα στραμμένη προς την αντίθετη κατεύθυνση (βλ. Σχήμα Θ).

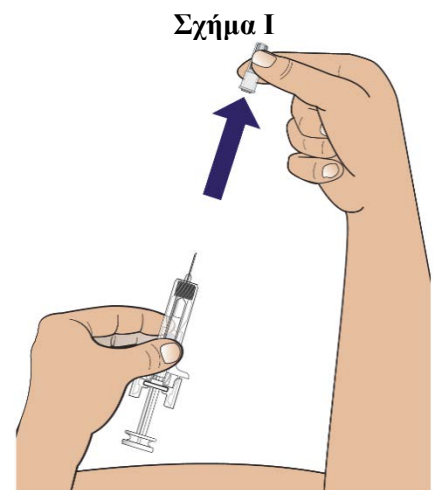
- **Μην** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν έχει υποστεί πτώση. Χρησιμοποιείτε νέα προγεμισμένη σύριγγα για κάθε ένεση.



Βήμα 10: Τραβήξτε ευθεία μπροστά και αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας από τη βελόνα (βλ. Σχήμα Ι).

- **Μην** περιστρέφετε το κάλυμμα της βελόνας για να το αφαιρέσετε.
- **Μην** κρατάτε την προγεμισμένη σύριγγα από το έμβολο ή από την κεφαλή του εμβόλου ενώ αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας.

Μπορεί να δείτε μια σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνας. Αυτό είναι φυσιολογικό. **Μην** την σκουπίσετε. Απορρίψτε το κάλυμμα της βελόνας σε έναν περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων ή ανθεκτικό στη διάτρηση.



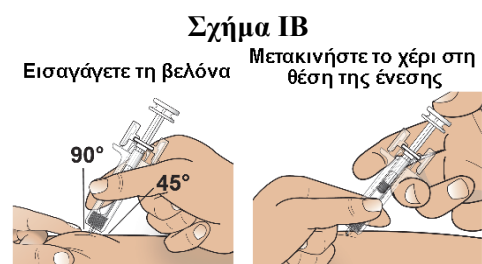
Βήμα 11: Κρατήστε με το 1 χέρι την προγεμισμένη σύριγγα από το κύριο τμήμα της, ανάμεσα στον αντίχειρα και τον δείκτη σας. Με το άλλο χέρι τσιμπήστε το δέρμα γύρω από το σημείο της ένεσης ώστε να δημιουργηθεί μια πτύχωση. Κρατήστε σφιχτά την πτύχωση του δέρματος (βλ. Σχήμα ΙΑ).

- **Μην** αγγίζετε την κεφαλή του εμβόλου ενώ εισάγετε τη βελόνα στο δέρμα.

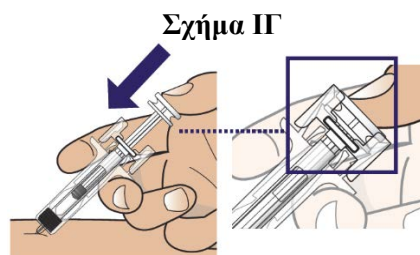


Βήμα 12: Με μια γρήγορη κίνηση, εισαγάγετε πλήρως τη βελόνα στην πτύχωση του δέρματος, υπό γωνία 45 έως 90 μοιρών (βλ. Σχήμα ΙΒ).

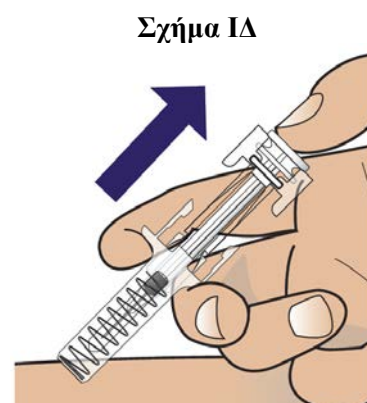
Απελευθερώστε το δέρμα. Χρησιμοποιήστε αυτό το χέρι για να κρατήσετε σταθερό τον πάτο της σύριγγας. Τοποθετήστε τον αντίχειρα του άλλου χεριού σας στην κεφαλή του εμβόλου (βλ. Σχήμα ΙΒ)



Βήμα 13: Χρησιμοποιήστε τον αντίχειρά σας για να πιέσετε αργά και σταθερά το έμβολο μέχρι το τέρμα, ώστε να εγχυθεί όλο το φάρμακο (βλ. Σχήμα ΙΓ). Μπορεί να χρειαστεί να ασκήσετε περισσότερη δύναμη για να εγχύσετε όλο το φάρμακο στις περιεκτικότητες 10 mg και 20 mg.



Βήμα 14: Μετακινήστε αργά τον αντίχειρά σας προς τα επάνω για να απελευθερώσετε το έμβολο, επιτρέποντας στη βελόνα να καλυφθεί αυτόματα από το κύριο τμήμα της σύριγγας (βλ. Σχήμα ΙΔ).



Περιποιηθείτε το σημείο της ένεσης

Βήμα 15: Περιποιηθείτε το σημείο της ένεσης (εάν χρειάζεται).

Εάν δείτε κηλίδες αίματος στο σημείο χορήγησης της ένεσης, πιέστε ένα αποστειρωμένο κομμάτι βαμβακιού ή μια γάζα επάνω στο σημείο της ένεσης και κρατήστε το για περίπου 10 δευτερόλεπτα. Μπορείτε να καλύψετε το σημείο της ένεσης με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο, εάν χρειάζεται.

Εάν χρειάζεται να χρησιμοποιήσετε περισσότερες από μία σύριγγες:

Βήμα 16: Εάν ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψής σας σας πει ότι πρέπει να χρησιμοποιείτε περισσότερες από μία σύριγγες για τη δόση σας, επαναλαμβάνετε τα Βήματα 4 έως 15 που περιγράφονται παραπάνω για κάθε σύριγγα που χρησιμοποιείτε.

Εάν για τη δόση σας απαιτούνται περισσότερες από μία σύριγγες, επαναλαμβάνετε αμέσως τα Βήματα 4 έως 15 για κάθε σύριγγα που χρησιμοποιείτε.

- **Σημείωση:** Μην χορηγείτε πολλαπλές ενέσεις στο ίδιο σημείο. Τα σημεία ένεσης θα πρέπει να απέχουν τουλάχιστον 5 εκατοστά μεταξύ τους. Δείτε το Βήμα 6 για να επιλέξετε το σημείο χορήγησης της ένεσης.
- Εάν απαιτείται να χρησιμοποιήσετε πολλαπλές σύριγγες για μία δόση, θα πρέπει να κάνετε όλες τις ενέσεις την ίδια ώρα της ημέρας. Οι δόσεις δεν πρέπει να μοιράζονται σε πολλαπλές χορηγήσεις στη διάρκεια της ημέρας.

ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ

Απορρίψτε τις χρησιμοποιημένες σύριγγες

Αμέσως μετά τη χρήση, τοποθετήστε τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες σε έναν περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων ή ανθεκτικό στη διάτρηση. Ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας ποιος είναι ο σωστός τρόπος για να απορρίψετε τον περιέκτη. Εφαρμόστε τις ασφαλείς διαδικασίες απόρριψης για σύριγγες.