

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palynziq 2,5 mg süstelahus süstlis
Palynziq 10 mg süstelahus süstlis
Palynziq 20 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 2,5 mg süstel sisaldab 2,5 mg pegvaliaasi (*pegvaliasum*) 0,5 ml lahuses.
Üks 10 mg süstel sisaldab 10 mg pegvaliaasi (*pegvaliasum*) 0,5 ml lahuses.
Üks 20 mg süstel sisaldab 20 mg pegvaliaasi (*pegvaliasum*) 1 ml lahuses.

Tugevus näitab pegvaliaasi fenüülalaniini ammooniumlüaasi (rAvPAL) osa kogust, arvestamata pegüleerimist.

Toimeaineks on valgu fenüülalaniini ammooniumlüaasi (rAvPAL)* kovalentne konjugaat NHS-metoksüpolüetüleenglükooliga (NHS-PEG).

* Rekombinantse DNA-tehnoloogiaga *Escherichia coli*'s valmistatud *Anabaena variabilis* rAvPAL.

Selle ravimi tugevust ei saa võrrelda teiste samasse ravimirühma kuuluvate pegüleeritud või pegüleerimata valkude tugevusega. Lisateavet vt lõik 5.1.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Värvitu kuni kahvatukollane, selge kuni veidi opalestseeruv lahus, pH 6,6...7,4.

2,5 mg süstel:

Osmolaalsus: 260...290 mOsm/kg

10 mg ja 20 mg süstel:

Osmolaalsus: 285...315 mOsm/kg, viskoosne lahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Palynziq on näidustatud fenüülketonuuria raviks 16-aastastel ja vanematel patsientidel, kelle vere fenüülalaniini sisaldus ei ole piisavalt kontrolli all (vere fenüülalaniini sisaldus üle 600 mikromooli/l) hoolimata varasemast ravist saadaolevate ravivalikutega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Palynziqiga peab alustama arst, kellel on kogemusi fenüülketonuuriaga patsientide ravis.

Annustamine

Enne ravi alustamist tuleb määrata vere fenüülalaniini sisaldus. Vere fenüülalaniini sisaldust on soovitatav jälgida üks kord kuus.

Fenüülalaniini toiduga tarbimine peab jääma samaks kuni säilitusannuse kindlaksmääramiseni.

Annustamisskeemid

Sissejuhatav ravi

Palynziqi soovitatavat algannust 2,5 mg manustatakse üks kord nädalas 4 nädalat.

Tiitrimine

Annust tuleb olenevalt talutavusest järk-järgult suurendada üks kord ööpäevas võetava säilitusannuseni, mis on vajalik vere fenüülalaniini sisalduse 120 kuni 600 mikromooli/l saavutamiseks tabeli 1 kohaselt.

Säilitusravi

Säilitusannus määratakse individuaalselt patsiendi vere fenüülalaniinisalduse üle kontrolli saavutamiseks (s.t fenüülalaniini sisaldus 120...600 mikromooli/l), võttes arvesse patsiendi Palynziqi taluvust ja tavatoiduga valgutarbimist (vt tabel 1).

Tabel 1. Soovitatav annustamisskeem

	Subkutaanselt manustatav annus¹	Kestus enne järgmist annuse suurendamist
Sissejuhatav ravi	2,5 mg üks kord nädalas	4 nädalat ²
Tiitrimine	2,5 mg kaks korda nädalas	1 nädal ²
	10 mg üks kord nädalas	1 nädal ²
	10 mg kaks korda nädalas	1 nädal ²
	10 mg neli korda nädalas	1 nädal ²
	10 mg 1 kord ööpäevas	1 nädal ²
Säilitusravi ³	20 mg 1 kord ööpäevas	12 kuni 24 nädalat ²
	40 mg 1 kord ööpäevas (2 järjestikust süsti 20 mg süstliga) ⁴	16 nädalat ²
	60 mg 1 kord ööpäevas (3 järjestikust süsti 20 mg süstliga) ⁴	Maksimaalne soovitatav annus

¹ Kui vere fenüülalaniini sisaldused on alla 30 mikromooli/l, tuleb valgu tarbimist tavatoiduga suurendada sobiva tasemeni, mille järel võib Palynziqi annust vajaduse korral vähendada (vt lõik 4.4, „Hüpfenüülalanineemia“).

² Enne annuse iga suurendamist võidakse vajada täiendavat aega, olenevalt patsiendi Palynziqi taluvusest.

³ Säilitusannus määratakse individuaalselt vere fenüülalaniini sisalduste 120 kuni 600 mikromooli/l saavutamiseks.

⁴ Kui üheks annuseks vajatakse mitut süstet, tuleb süsted teha korraga samal päeval ja süstekohad peavad olema üksteisest vähemalt 5 cm kaugusel. Annuseid ei tohi päeva peale ära jagada (vt „Manustamisviis“).

Annuse kohandamine

Palynziqiga ravimisel võivad patsientide vere fenüülalaniini sisaldused jääda tiitrimise ja säilitusravi ajal alla 30 mikromooli/l. Hüpfenüülalanineemia raviks võib suurendada valgutarbimist tavatoiduga sobivate tasemeteni ja seejärel vajaduse korral Palynziqi annust vähendada. Patsientidel, kellel tekib hüpfenüülalanineemia olenemata valgutarbimisest sobival tasemel, on eelduste kohaselt kõige efektiivsem hüpfenüülalanineemiat ravida annuse vähendamise teel (vt lõik 5.2, „Kontsentratsioon – toime“). Patsiente tuleb jälgida iga 2 nädala järel kuni vere fenüülalaniini sisalduste jõudmiseni kliiniliselt vastuvõetavasse vahemikku (vt lõik 4.4, „Hüpfenüülalanineemia“).

Kui hüpfenüülalanineemia tekib enne igapäevase annuseni jõudmist, võib annust vähendada eelmise tiitritud annuseni. Kui hüpfenüülalanineemia tekib pärast igapäevase annuseni jõudmist, võib annust vähendada vähemalt 10 mg kaupa, et saavutada ja säilitada vere fenüülalaniini sisaldused kliiniliselt vastuvõetavas vahemikus. Patsientidel, kellel tekib hüpfenüülalanineemia annusega 10 mg ööpäevas, võib annuse vähendada 5 mg-ni ööpäevas.

Eriühmad

Lapsed

Palynziqi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses sünnist kuni vähem kui 16 aastani ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Praegu kättesaadavaid andmeid 16- kuni 18-aastaste patsientide kohta on kirjeldatud lõikudes 4.8 ja 5.1. Neil patsientidel on annustamine sama mis täiskasvanutel.

Manustamisviis

Subkutaanne. Iga süstel on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ägeda süsteemse ülitundlikkusreaktsiooni tekkevõimaluse tõttu on sissejuhatava ravi ja tiitrimise ajal (aeg enne vere fenüülalaniini sisalduse alla 600 mikromooli/l saavutamist stabiilse annusega; vt lõik 4.8) vaja enne iga annust manustada eelravi. Patsientidele tuleb anda juhis kasutada eelravina H1-retseptori antagonist, H2-retseptori antagonist ja palavikuvastast ravimit. Säilitusravi ajal võib eelravi kasutamise edasiste süstide puhul uuesti läbi vaadata, lähtudes patsiendi Palynziqi taluvusest.

Esmane manustamine (esmased manustamised) peab/peavad alati toimuma tervishoiutöötaja järelevalve all ja patsiente tuleb pärast iga sellist algset süstimist vähemalt 60 minutit hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Enne Palynziqi esimese annuse manustamist tuleb õpetada patsienti ära tundma ägeda süsteemse ülitundlikkusreaktsiooni tunnuseid ja sümptomeid ning pöörduma reaktsiooni tekkimisel kohe arsti poole, samuti adrenaliini süstamise seadme õiget kasutamist (automaatsüstal või süstel/pen-süstel).

Patsientidele tuleb anda juhis adrenaliini süsteseadet ravi ajal Palynziqiga alati kaasas kanda.

Kui patsient süstib end ise (s.t ei manusta tervishoiutöötaja järelevalve all), peab vähemalt esimese 6 kuu jooksul teda keegi iga manustamise ajal ja vähemalt 60 minuti jooksul pärast iga manustamist jälgima. Jälgija on keegi, kes

- viibib Palynziqi manustamise ajal ja selle järel patsiendi juures,
- on võimeline ägeda süsteemse ülitundlikkusreaktsiooni tunnuseid ja sümptomeid ära tundma,
- on võimeline hädaolukorras kiirabi kutsuma või adrenaliini manustama.

Pärast 6-kuulist ravi Palynziqiga võib jälgija vajalikkuse uuesti läbi vaadata.

Enne patsiendi iseseisvat enda süstimist peab tervishoiutöötaja:

- andma patsiendile väljaõppe ja hindama patsiendi pädevust selle ravimi õigeks manustamiseks;
- andma jälgijale väljaõppe ägeda süsteemse ülitundlikkusreaktsiooni tunnuste ja sümptomite äratundmiseks ja reaktsiooni tekkimisel kohe arsti poole pöördumiseks, samuti adrenaliini süstimise seadme õigeks kasutamiseks (automaatsüstal või süstel/pen-süstel).

Uuesti manustamine pärast kergeid kuni mõõdukaid ägedaid süsteemseid ülitundlikkusreaktsioone: pärast esimese kerge kuni mõõduka ägeda süsteemse ülitundlikkusreaktsiooni kadumist peab ravi määrav arst kaaluma ravimi uuesti manustamisega seotud riske ja kasu (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Esimese annuse järel võib ravimit uuesti manustada tervishoiutöötaja järelevalve all, kes oskab ravida ägedaid süsteemseid ülitundlikkusreaktsioone.

Soovitavad süstekohad kehal on: reie esikülje keskosa ja alakõht, välja arvatud 5 cm ala vahetult naba ümber. Kui süstijaks on hooldaja, sobivad süsteukohtadeks ka tuhara ülaosa ja õlavarre tagakülg.

Palynziqi ei tohi süstida sünnimärkide, armide, verevalumite, lööвете piirkonda ega kõvastunud, valulikke, punetavasse, vigastatud, kõrvetatud, põletikulisse ega tätoveeringuga nahapiirkonda. Süste kohta tuleb kontrollida punetuse, turse või valulikkuse suhtes.

Patsientidel või hooldajal tuleb soovitada subkutaanseid süste kohti muuta. Kui üheks annuseks vajatakse mitut sütet, peavad süstekohad olema üksteisest vähemalt 5 cm kaugusel.

Palynziq on selge kuni veidi opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus. Värvimuutuse või hägususe või nähtavate osakeste sisaldumise korral ei tohi lahust kasutada.

4.3 Vastunäidustused

Raske süsteemne ülitundlikkusreaktsioon või kerge kuni mõõduka ägeda süsteemse ülitundlikkusreaktsiooni kordumine pegvaliaasi, ükskõik millise lõigus 6.1 loetletud abiaine või muu pegüleeritud ravimi suhtes (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonid hõlmavad terminite rühma, kuhu kuuluvad ägedad süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid, muud süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angioödeem ja seerumtõbi, mis võivad olla ägeda või kroonilise kuluga, ja paiksed ülitundlikkusreaktsioonid, nagu reaktsioonid süstekohal või muud nahareaktsioonid. Palynziqiga ravitud patsientidel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaksiat, ja need võivad tekkida ravi ajal igal ajal. Palynziq võib suurendada ka ülitundlikkust teiste pegüleeritud süstitavate ravimite suhtes (vt „Palynziqi toime muudele pegüleeritud süstitavatele ravimitele“). Sissejuhatava ravi ja tiitrimise ajal on ülitundlikkusreaktsiooni risk 2,6 korda suurem kui säilitusravi ajal.

Ülitundlikkusreaktsioone tuleb ravida olenevalt reaktsiooni raskusest; kliinilistes uuringutes on selleks kasutatud annuse kohandamist, ravi katkestamist või lõpetamist ning täiendavate antihistamiinide, palavikuvastaste ravimite, kortikosteroidide, adrenaliini ja/või hapniku kasutamist (vt lõigus 4.2 „Manustamisviis“ ja lõik 4.8).

Ägedad süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (III tüüp)

Kliinilistes uuringutes täheldatud ägedate süsteemsete ülitundlikkusreaktsioonide toimemehhanismiks oli mitte-IgE poolt vahendatud III tüüpi (immuunkompleksi vahendatud) ülitundlikkus (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Ägedad süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid avaldusid muu hulgas järgmiste ägedate nähtude

ja sümptomite kombinatsioonina: minestamine, hüpotensioon, hüpoksia, düspnoe, vilistav hingamine, ebamugavustunne/pitsitustunne rinnus, tahhükardia, angioödeem (näo, huulte, silmade ja keele turse), õhetus, lööve, nõgestõbi, sügelus ja seedetrakti sümptomid (oksendamine, iiveldus ja kõhulahtisus). Ägedaid süsteemseid ülitundlikkusreaktsioone arvestades tsüanoosi või hapnikuga küllastatust (SpO_2) 92% või alla selle, hüpotensiooni (süstoolne vererõhk täiskasvanutel alla 90 mmHg) või minestamist loeti raskeks. 4 patsiendil 16-st (1%, 4/285) tekkis kokku 5 ägeda süsteemse ülitundlikkusreaktsiooni episoodi, mida loeti raskeks. Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimise risk on sissejuhatava ravi / tiitrimise etapil 6 korda suurem kui säilitusravi etapil.

Ägedad süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid vajavad ravi adrenaliiniga ja kiiret meditsiiniabi. Seda ravimit kasutavatele patsientidele tuleb kirjutada välja adrenaliini süstimise seade (automaatsüstal või süstel/pen-süstel). Patsientidele tuleb anda juhised adrenaliini süsteseadet ravi ajal Palynziqiga alati kaasas kanda. Patsiendile ja jälgijale tuleb õpetada ägedate süsteemsete ülitundlikkusreaktsioonide tunnuste ja sümptomite äratundmist ja adrenaliini süstimise seadme õiget kasutamist ning anda juhised pöörduda kohe arsti poole. Palynziqi määramisel tuleb taas võtta arvesse adrenaliini kasutamisega seotud riske. Täielikku teavet vt adrenaliini ravimiteabest. Kerge kuni mõõduka ägeda süsteemse ülitundlikkusreaktsiooni kordumise korral peavad patsiendid kohe arsti poole pöörduma ja Palynziqi kasutamise alaliseks lõpetama (vt lõik 4.3).

Ägedate süsteemsete ülitundlikkusreaktsioonide tekkevõimaluse tõttu on sissejuhatava ravi ja tiitrimise ajal enne iga annust nõutav eelravi manustamine (vt lõik 4.2, „Manustamisviis“). Patsientidele tuleb anda juhised kasutada eelravina H1-retseptori antagonist, H2-retseptori antagonist ja palavikuvastast ravimit. Säilitusravi ajal võib kaaluda eelravi vajalikkust edasiste süstide puhul, lähtudes patsiendi Palynziqi taluvusest. Kui patsient süstib end ise (s.t ei manusta tervishoiutöötaja järelevalve all), peab vähemalt esimese 6 kuu jooksul teda keegi iga manustamise ajal ja vähemalt 60 minuti jooksul pärast iga manustamist jälgima (vt lõik 4.2, „Manustamisviis“).

Muud süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid

Muude raskete süsteemsete ülitundlikkusreaktsioonide korral (nt anafülaksia, raske angioödeem, raske seerumtõbi) peavad patsiendid kohe arsti poole pöörduma ja Palynziqi kasutamise alaliseks lõpetama (vt lõik 4.3).

Uuesti manustamine pärast ägedat süsteemset ülitundlikkusreaktsiooni

Pärast esimese kerge kuni mõõduka ägeda süsteemse ülitundlikkusreaktsiooni kadumist peab ravi määrav arst kaaluma ravimi uuesti manustamisega kaasnevat riski ja kasu. Uuesti manustamisel tuleb esimene annus manustada koos eelraviga ja tervishoiutöötaja järelevalve all, kes on võimeline ravima ägedaid süsteemseid ülitundlikkusreaktsioone. Ravi määrav arst peab jätkama eelravi kasutamist või kaaluma selle kasutamise uuesti alustamist.

Annuse tiitrimine ja aeg ravivastuse saavutamiseni

Aeg ravivastuse saavutamiseni (vere fenüülalaniini sisalduse ≤ 600 mikromooli/l saavutamine) patsientidel varieerub. Ravivastuse saavutamiseni kulub 0,5 kuni 54 kuud. Enamikul patsientidest (67%) saavutati ravivastus 18. ravikuuks. Veel 8%-l patsientidest tekkis ravivastus Palynziqile pärast 18 ravikuud. Kui patsiendil ei saavutata pärast 18 ravikuud vere fenüülalaniini sisalduse kliiniliselt olulist vähenemist, tuleb ravi jätkamine uuesti läbi vaadata. Arst võib koos patsiendiga otsustada jätkata ravi Palynziqiga patsientidel, kellel avaldub muid kasulikke toimeid (nt võime omastada toidust paremini valke või neurokognitiivsete sümptomite paranemine).

Palynziqi toime muudele pegüleeritud süstitavatele ravimitele

Pegüleeritud valkudel on võime immuunvastust esile kutsuda. Kuna antikehad seonduvad pegvaliaasi PEG-osaga, võivad need potentsiaalselt seondueda teiste pegüleeritud ravimitega ja suurendada ülitundlikkust teiste pegüleeritud süstitavate ravimite suhtes. Palynziqi ühekordse annuse uuringus fenüülketonuuriaga täiskasvanud patsientidel said kaks patsienti samal ajal süsteid medroksüprogesteroonatsetaadi suspensiooniga, mis sisaldas PEG-i, ja neil tekkisid

ülitundlikkusreaktsioonid. Ühel kahest patsiendist tekkis ülitundlikkusreaktsioon 15. päeval pärast ühekordse Palynziqi annuse saamist 15 minutit pärast medroksüprogesteroonatsetaadi manustamist ja tal tekkis seejärel 89. päeval äge süsteemne ülitundlikkusreaktsioon 30 minutit pärast medroksüprogesteroonatsetaadi süstitava suspensiooni järgmist annust. Teisel patsiendil tekkis ülitundlikkusreaktsioon 40. päeval pärast Palynziqi ühekordse annuse manustamist 10 minutit pärast medroksüprogesteroonatsetaadi süstitava suspensiooni manustamist. Palynziqi kliinilistes uuringutes tekkisid enamikul patsientidest pärast ravi Palynziqiga PEG-vastased IgM ja IgG antikehad (vt lõik 4.8). PEG-vastaste antikehade toime teiste PEG-i sisaldavate ravimite kliinilisele toimele ei ole teada.

Hüpfenüülalanineemia

Kliinilistes uuringutes tekkis 46%-l patsientidest hüpfenüülalanineemia (vere fenüülalaniini sisaldused kahel järjestikusel mõotmisel alla 30 mikromooli/l). Säilitusravi ajal on hüpfenüülalanineemia tekkimise risk 2,1 korda suurem kui sissejuhatava ravi / tiitrimise ajal (vt lõik 4.8).

Vere fenüülalaniini sisaldust on soovitatav jälgida üks kord kuus. Hüpfenüülalanineemia korral tuleb suurendada valgutarbimist tavatoiduga sobivate tasemeteni ja seejärel vajaduse korral Palynziqi annust vähendada (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel tekib hüpfenüülalanineemia olenemata valgutarbimisest sobival tasemel, on eelduste kohaselt kõige efektiivsem hüpfenüülalanineemiat ravida annuse vähendamise teel. Patsiente, kellel tekib hüpfenüülalanineemia, tuleb jälgida iga 2 nädala järel kuni vere fenüülalaniini sisalduse jõudmiseni kliiniliselt vastuvõetavasse vahemikku. Kroonilise hüpfenüülalanineemia pikaajalised kliinilised tagajärjed ei ole teada.

Loomadel tehtud uuringute põhjal võivad Palynziqiga ravitavatel fenüülketonuuriaga rasedatel kaasned hüpfenüülalanineemiaga kahjulikud toimed lootele (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Enne rasedust ja raseduse ajal tuleb jälgida vere fenüülalaniini sisaldusi sagedamini.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi süstli kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Palynziqi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsetes oli kahjulik toime emasloomade reproduktiivsusele seotud vere fenüülalaniini kontsentratsioonide langemisega alla normaalsete tasemetega (vt lõik 5.3).

Kontrolli alt väljunud vere fenüülalaniini sisaldused (hüpfenüülalanineemia) enne rasedust ja raseduse ajal on seotud nurisünnituste, suuremate sünnidefektide (sealhulgas mikrotsefaalia ja suuremad südame väärengud) riski suurenemisega, loote emakasisese kasvu aeglustumise ja hiljem vaimsete võimete ebapiisava arengu ja madala IQ tekkimise riskiga. Raseduse ajal esineva hüpfenüülalanineemia korral esineb loote emakasisese kasvu aeglustumise oht. Hüpfenüülalanineemiaga seotud täiendavaid riske ei ole kindlaks tehtud.

Emma vere fenüülalaniini sisaldused tuleb hoida enne rasedust ja raseduse ajal rangelt vahemikus 120 kuni 360 mikromooli/l. Palynziqi kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav, välja arvatud, kui naise kliiniline seisund vajab ravi pegvaliaasiga ja alternatiivsed strateegiad fenüülalaniini sisalduste vähendamiseks on ammendatud.

Imetamine

Ei ole teada, kas pegvaliaas eritub rinnapiima. Olemasolevad toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et pegvaliaas eritub piima. Nende loomade järglastel pegvaliaasi süsteemset saadavust ei leitud. Riski imikutele ei saa välistada. Andmete puudumise tõttu inimeste kohta võib Palynziqi manustada imetavatele naistele ainult sel juhul, kui sellest saadav potentsiaalne kasu arvatakse ületavat potentsiaalset riski imikule.

Fertiilsus

Inimeste kohta ei ole andmed kättesaadavad. Normaalsetel rottide emasloomadel täheldati pärast Palynziqi manustamist implantatsioonide vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Palynziq mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ülitundlikkusreaktsioonid sümptomitega nagu pearinglus või minestamine võivad autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes tekkisid enamikul patsientidest reaktsioonid süstekohal (93%), artralgia (86%) ja ülitundlikkusreaktsioonid (75%). Kliiniliselt kõige olulisemad ülitundlikkusreaktsioonid on äge süsteemne ülitundlikkusreaktsioon (6%), angioödeem (7%) ja seerumtõbi (2%) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete esinemissagedus kõige suurem sissejuhatava ravi ja tiitrimise etappidel (aeg enne vere fenüülalaniini sisalduse alla 600 mikromooli/l saavutamist stabiilse annusega) ajal, mil IgM-i ja PEG-i vastaste antikehade tiitrid olid kõige kõrgemad. Immuunvastuse väljakujunemisel esinemissagedused aja jooksul vähenesid (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).

Kõrvaltoimete tabel

Palynziqiga ravitud patsientidel kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 2.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Palynziqiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime(d)	Sissejuhatav ravi / tiitrimine ¹	Säilitusravi
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfadenopaatia	Sage (9,8%)	Väga sage (16%)
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioon ²	Väga sage (65%)	Väga sage (60%)
	Äge süsteemne ülitundlikkusreaktsioon ³	Sage (4,6%)	Sage (1,7%)
	Angioödeem ³	Sage (5,6%)	Sage (2,8%)
	Seerumtõbi ³	Sage (2,1%)	Aeg-ajalt (0,6%)
	Anafülaksia ⁴	Teadmata	Teadmata

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime(d)	Sissejuhatav ravi / tiitrimine ¹	Säilitusravi
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage (42%)	Väga sage (47%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumid häired	Kõha ²	Väga sage (19%)	Väga sage (24%)
	Düspnoe ²	Sage (4,2%)	Sage (7,3%)
Seedetrakti häired	Kõhuvalu ^{2,5}	Väga sage (19%)	Väga sage (30%)
	Iiveldus	Väga sage (25%)	Väga sage (28%)
	Oksendamine	Väga sage (19%)	Väga sage (27%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	Sage (6,7%)	Väga sage (21%)
	Nõgestõbi	Väga sage (25%)	Väga sage (24%)
	Lööve	Väga sage (33%)	Väga sage (24%)
	Sügelus	Väga sage (25%)	Väga sage (23%)
	Erüteem	Väga sage (11%)	Sage (6,7%)
	Naha koorumine	Aeg-ajalt (0,4%)	Sage (1,7%)
	Makulopapuloosne lööve	Sage (3,5%)	Sage (1,79%)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia ³	Väga sage (79%)	Väga sage (67%)
	Müalgia	Väga sage (11%)	Väga sage (12%)
	Liigete turse	Sage (6,0%)	Sage (3,9%)
	Lihaskoe jäikus	Sage (4,2%)	Sage (5,6%)
	Liigete jäikus	Sage (6,3%)	Sage (2,2%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Reaktsioon süstekohal ³	Väga sage (93%)	Väga sage (66%)
Uuringud	Hüpfenüülanineemia	Väga sage (15%)	Väga sage (65%)
	Komplemendi faktori C3 sisalduse langus ⁶	Väga sage (66%)	Väga sage (73%)
	Komplemendi faktori C4 sisalduse langus ⁶	Väga sage (64%)	Väga sage (39%)
	Kõrge tundlikkusega CRV sisalduste tõus ⁷	Väga sage (17%)	Väga sage (13%)

¹ Sissejuhatava ravi ja tiitrimise etapid näitavad aega enne stabiilse annusega vere fenüülalaniini sisalduse alla 600 mikromooli/l saavutamist. Kui stabiilse annusega saavutatakse vere fenüülalaniini sisaldus alla 600 mikromooli/l, loetakse patsiendid olevat säilitusravi etapis.

² Ülitundlikkusreaktsioonid hõlmavad terminite rühma, millesse kuuluvad ägedad süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid, ja võivad avalduda mitmesuguste sümptomitena, nagu angioödem, pearinglus, düspnoe, lööve, seerumtõbi ja nõgestõbi.

³ Vt lõik „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud“.

⁴ Anafülaksia esinemissagedust turuletulekujärgselt ei saa kindlaks määrata.

⁵ Kõhuvalu hõlmab järgmisi termineid: kõhuvalu, kõhu ülaosa valu ja ebamugavustunne kõhupiirkonnas.

⁶ Komplementi faktori C3/C4 sisalduse vähenemist määratletakse komplementi normaalse või kõrge ravieelse sisalduse muutusena komplementi ravieelse järgseks madalaks väärtuseks.

⁷ Näitab kõrge tundlikkusega CRV (hsCRP) sisaldusi üle normivahemiku ülempiiri (üle 0,287 mg/dl) 6 kuu jooksul.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Artralgia ja muud liigestega seotud tunnused ja sümptomid

Kliinilistes uuringutes tekkis 86%-l patsientidest artralgiat iseloomulikke episoodide (sealhulgas seljavalu, lihas-skeleti valu, jäsemevalu ja kaelavalu). Artralgia tekkis juba esimese annuse puhul ja seda võib tekkida ravi jooksul igal ajal. Artralgia tekkimise risk on sissejuhatava ravi / tiitrimise etapil 3,1 korda suurem kui säilitusravi etapil.

Rasket artralgiat (igapäevaelus enda eest hoolitsemist piirav tugev valu) tekkis 5%-l patsientidest. Artralgia episoodide raviks kasutati samaaegselt ravimeid (nt mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, glükokortikoide ja/või palavikuvastaseid ravimeid), annuse vähendamist, ravi katkestamist või ravi lõpetamist ning 97% artralgia episoodidest möödus uuringu lõpetamise ajaks.

Püsivat (vähemalt 6 kuud) kestvaid artralgiat esines 7%-l patsientidest. Annust ei muudetud 96% episoodide puhul ja kõik püsivad artralgia episoodid möödusid järelnähtudeta.

Reaktsioonid süstekohal

Kliinilistes uuringutes tekkis reaktsioone süstekohal 93%-l patsientidest. Kõige sagedamad reaktsioonid süstekohal (mida tekkis vähemalt 10%-l patsientidest) olid reaktsioon, erüteem, verevalu, sügelus, valu, turse, lööve, kõvastumine ja nõgestõbi. Süstekohal reaktsiooni tekkimise risk on sissejuhatava ravi / tiitrimise etapil 5,2 korda suurem kui säilitusravi etapil.

Reaktsioone süstekohal tekkis juba esimese annuse puhul ja neid võib tekkida ravi jooksul igal ajal. Süstekoha reaktsioonide keskmine kestus oli 10 päeva ja 99% reaktsioonidest süstekohal möödus uuringu lõpetamise ajaks.

Kolm süstekohal tekkinud reaktsiooni vastasid granulomatoosse nahakahjustuse tunnustele (iga reaktsiooni tekkis ühel patsiendil): granulomatoosne dermatiit (tekkis 15 kuud pärast ravi Palynziqiga ja püsis 16 päeva), ksantogranuloom (tekkis 12 kuud pärast ravi Palynziqiga ja püsis 21 kuud) ja diabeetiline lipoidnekrobioos (tekkis 9 kuud pärast ravi Palynziqiga ja püsis 9 kuud). Diabeetilist lipoidnekrobioosi raviti steroidisüstidega ja selle tüsistusena tekkis *Pseudomonas*'e infektsioon. Kõik need reaktsioonid süstekohal möödusid. Ühel patsiendil tekkis mesenteriaalse pannikuliidiga seotud pehmete kudede infektsioon, mille tõttu ravi lõpetati.

Nahareaktsioonid (mis ei piirdunud süstekohaga) kestusega ≥ 14 päeva

Kliinilistes uuringutes tekkis vähemalt 14 päeva püsinud (süste kohaga mittepiirduvaid) nahareaktsioone 47%-l patsientidest, keda raviti Palynziqiga. Vähemalt 14 päeva püsivate nahareaktsioonide tekkimise risk on sissejuhatava ravi / tiitrimise etapil 1,5 korda suurem kui säilitusravi etapil.

Kõige sagedamad tekkinud nahareaktsioonid (vähemalt 5%-l patsientidest) olid sügelus, lööve, erüteem ja nõgestõbi. Muud tekkinud reaktsioonid olid naha koorumine, generaliseerunud lööve, erütematoosne lööve, makulopapuloosne lööve ja sügelev lööve. Nende reaktsioonide keskmine (standardhälve) kestus oli 63 (76 päeva ja 86% neist reaktsioonidest möödus uuringu lõpetamise ajaks).

Immunogeensus

Kõikidel Palynziqiga ravitud patsientidel tekkis püsiv üldine pegvaliaasi vastaste antikehade (TAB) reaktsioon, peaaegu kõik patsiendid muutusid selle suhtes positiivseks 4. nädalaks. Keskmised TAB tiitrid püsisid pikaajalise ravi jooksul (rohkem kui 3 aastat pärast ravi alustamist). Fenüülalaniini ammooniumlúaasi (PAL) vastast IgM-i leiti peaaegu kõigil ravitud patsientidel 2 kuu möödumisel, kusjuures juhtumid ja keskmised tiitrid aja jooksul järk-järgult vähenesid. 4 kuu täitumisel leiti PAL-i vastast IgG-d peaaegu kõigil patsientidel ja keskmised tiitrid püsisid pikaajalise ravi jooksul suhteliselt stabiilsena. Pegvaliaasi poolt esilekutsutud PEG-i vastaseid IgM-i ja IgG antikehi leiti peaaegu kõigil patsientidel ja nende mediaantiitrid saavutati 1 kuni 3 kuu möödumisel ravi alustamisest ja nende lähteväärtused taastusid 6 kuni 9 kuu möödumisel ravi alustamisest. Neutraliseerivaid antikehi (NAb), millel oli PAL-ensüümi aktiivsust inhibeeriv toime, leiti enamikul patsientidest 1 aasta möödumisel ravi alustamisest ning keskmised tiitrid püsisid pikaajalise ravi jooksul suhteliselt stabiilsed.

Kõigil 16 patsiendil, kellel tekkis ägedaid süsteemseid ülitundlikkusreaktsioone, oli pegvaliaasi suhtes spetsiifilise IgE test negatiivne ägeda süsteemse ülitundlikkusreaktsiooni episoodi ajal või selle lähedasel ajal. Need reaktsioonid vastasid III tüüpi immuunkompleksiga vahendatud ülitundlikkusmehhanismi tunnustele ja olid kõige sagedamad ravi algetappidel (sissejuhatava ravi ja tiitrimise perioodil), mil varases immuunvastuses domineerisid PEG-i IgM, PEG-i IgG ja PAL-i IgM antikehad ning C3/C4 sisaldused olid kõige madalamad. Säilitusravi ajal ülitundlikkusreaktsioonid aja jooksul vähenesid, kuna nende antikehade esinemissagedus vähenes ja C3/C4 sisalduste ravieelsed tasemed taastusid. Antikehade tiitrid ei võimaldanud prognoosida ülitundlikkusreaktsioonide tekkimist.

Kliinilistes uuringutes täheldati otsest korrelatsiooni pegvaliaasi plasmakontsentratsioonide ja vere fenüülalaniini sisalduste vähenemise vahel. Pegvaliaasi plasmakontsentratsioon tulenes eelkõige immuunvastusest pegvaliaasi suhtes. Patsientidel, kellel tekkisid madalamad antikehade tiitrid kõikide antikehade analüütide, sealhulgas NAb osas, olid kõrgemad pegvaliaasi kontsentratsioonid väiksema immuunvahendatud pegvaliaasi kliirensi tõttu. Seetõttu oli neil patsientidel hüpofenüülalanineemia tekkimine tõenäolisem. Suuremate antikehateiitritega patsiendid vajasid kliirensi ületamiseks ja vere fenüülalaniini sisalduse vähendamise saavutamiseks suuremaid annuseid. Kuid antikehateiitrite olulise patsientidevahelise varieeruvuse tõttu ei saanud spetsiifilise antikehateiitri põhjal prognoosida pegvaliaasi annust, mis võimaldaks saavutada vere fenüülalaniini sisalduse olulist vähenemist või põhjustaks hüpofenüülalanineemia tekkimist. Ravi varajasel etapil (vähem kui 6 kuud pärast Palynziqi manustamist), mil immuunvahendatud kliirens oli suur ja annused väikesed, saavutati suuremate antikehateiitritega patsientidel vere fenüülalaniini sisalduse väiksem langus. Pärast varase immuunvastuse väljakujunemist (rohkem kui 6 kuud pärast Palynziqi manustamist) ja annuse kohandamist vere fenüülalaniini sisalduse üle kontrolli saavutamiseks pikaajalise ravi jooksul jätkus ravi jätkavatel patsientidel vere fenüülalaniini sisalduste vähenemine (vt lõik 5.1). Pikaajalise ravi jooksul püsisid antikehade tiitrid stabiilsena ja annuste suurendamisega ei kaasnenud antikehade tiitrite tõusu. Seega keskmised annusetasemed stabiliseerusid pikaajalise ravi jooksul ja ravitoime püsis.

Lapsed

Alla 16-aastaste laste kohta andmed puuduvad.

Palynziqiga raviti kaksteist patsienti (11 patsienti uuringus 301) vanuses 16 kuni 18 aastat. Kõrvaltoimed oli tüübilt ja esinemissageduselt sarnased täiskasvanud patsientidel tekkinud kõrvaltoimetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes uuriti pegvaliaasi annuseid kuni 150 mg ööpäevas ning pärast nende suuremate annuste saamist erilisi tunnuseid või sümptomeid ei tekkinud. Ohutusprofiilis erinevusi ei täheldatud. Kõrvaltoimete ravi kohta vt lõigud 4.4 ja 4.8.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid, ATC-kood: A16AB19

Pegvaliaas on rAvPAL, mida on konjugeeritud lineaarse 20 kDa NHS-PEG-iga asendamismääraga 28 kuni 44 polümeeri mooli valgu mooli kohta. Keskmise molekulaarmass on ligikaudu 1000 kDa, millest valgu osa moodustab ligikaudu 248 kDa.

Toimemehhanism

Pegvaliaas on pegüleeritud rekombinantne fenüülalaniini ammooniumlääsi ensüüm, mis konverteerib fenüülalaniini ammoniaagiks ja trans-kaneelhappeks, mis erituvad eelkõige maksa ainevahetuse kaudu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Palynziqi toimeid fenüülketonuuria ravis on tõestatud fenüülketonuuriaga patsientidel uuringus 301, mis on Palynziqiga ravi alustamise avatud uuring, ja uuringus 302, mis on järeluuring efektiivsuse hindamiseks.

Uuring 301: ravi alustamine (sissejuhatav ravi ja tiitrimine)

Uuring 301 on avatud, randomiseeritud (1:1), mitmekeskuseline uuring fenüülketonuuriaga patsientidele isemanustatava Palynziqi sissejuhatava ravi / tiitrimise / säilitusravi ohutuse ja talutavuse hindamiseks annustamisskeemis. 261 kaasatud patsiendi vanus oli 16 kuni 55 aastat (keskmine: 29 aastat) ja ravieelne keskmine vere fenüülalaniini sisaldus 1233 mikromooli/l. Ravi alustamisel oli 253 patsiendil (97%) kontroll vere fenüülalaniini sisalduse üle ebapiisav (vere fenüülalaniini sisaldused üle 600 mikromooli/l) ja 8 patsiendil olid vere fenüülalaniini sisaldused 600 mikromooli/l või madalamad. Varem sapropteriiniga ravitud patsiendid pidid lõpetama ravi vähemalt 14 päeva enne Palynziqi esimest annust. Ravieelselt said 149 patsienti (57%) osa kogu oma valgutarbimisest ravitoidust ja 41 patsienti 261-st (16%) olid piiratud fenüülalaniinisaldusega dieedil (mida määratleti rohkem kui 75% kogu valgutarbimisest ravitoidust saamisena). Patsiendid alustasid ravi Palynziqiga sissejuhatava raviskeemiga (2,5 mg üks kord nädalas 4 nädalat) ja neil tiitriti annust astmeliselt (annust ja sagedust suurendades) neile randomiseeritud sihtannuse 20 mg üks kord ööpäevas või 40 mg üks kord ööpäevas saavutamiseni. Tiitrimise kestus patsienditi varieerus ja sõltus patsiendi taluvusest (kuni 30 nädalat). Selles uuringus määratleti säilitusravina randomiseeritud annuse 20 mg või 40 mg üks kord ööpäevas manustamist vähemalt 3 nädala jooksul.

261 kaasatud patsiendist 195 (75%) saavutasid neile randomiseeritud säilitusannuse (103 patsienti 20 mg üks kord ööpäevas manustavas ravirühmas, 92 patsienti 40 mg üks kord ööpäevas manustavas ravirühmas). 20 mg üks kord ööpäevas manustavasse rühma randomiseeritud patsiendid saavutasid oma säilitusannuse mediaanselt 10 nädalaga (vahemik: 9 kuni 29 nädalat) ja 40 mg üks kord ööpäevas manustava rühma patsiendid saavutasid oma säilitusannuse mediaanselt 11 nädalaga (vahemik: 10 kuni 33 nädalat). Uuringusse 301 kaasatud 261 patsiendist 152 jätkasid uuringu 302 tingimustele vastavuse perioodini ning 51 patsienti jätkasid otse pärast uuringut 301 uuringu 302 pikaajalises jätkuperioodis.

Uuring 302: efektiivsuse hindamine

Uuring 302 oli (uuringu 301) järeluuringu ja sisaldas: tingimustele vastavuse avatud perioodi; topeltpimedat, platseebokontrolliga randomiseeritud lõpetamise uuringu perioodi ja pikaajalist avatud jätkuperioodi.

Tingimustele vastavuse periood

Kokku 164 varem Palynziqiga ravitud patsienti (152 patsienti uuringust 301 ja 12 patsienti teistest Palynziqi uuringutest) jätkasid ravi kuni 13 nädalat.

164-st uuringu 302 tingimustele vastavuse perioodi alustanud patsiendist 86 vastas kõlblikkuse kriteeriumile (saavutas oma randomiseeritud annusega 13 nädala jooksul vähemalt 20% keskmisest vere fenüülalaniini sisalduse vähenemisest ravieelse lähteväärtusega võrreldes) ja jätkas randomiseeritud lõpetamise uuringu perioodis, 12 patsienti lõpetas ravi ja 57 patsienti ei jätanud randomiseeritud lõpetamise uuringu perioodis, vaid jätkas ravi Palynziqiga uuringu 302 pikaajalises jätku-uuringus, kus neil oli lubatud annust suurendada.

Randomiseeritud lõpetamise uuringu periood

Topeltpimedat, platseebokontrollitud randomiseeritud lõpetamise uuringu perioodil randomiseeritud patsiendid suhtega 2:1 kas oma randomiseeritud annust jätkama (20 mg ööpäevas või 40 mg ööpäevas) või saada sellele vastavat platseebot 8 nädala jooksul.

Esmane tulemusnäitaja oli vere fenüülalaniini sisalduste muutus randomiseeritud lõpetamise uuringu lähteväärtuselt randomiseeritud lõpetamise uuringu 8. nädala väärtuseni. Palynziqiga ravitud patsientide vere fenüülalaniini sisalduse vähenemine püsis võrreldes platseebot kasutanud patsientidega, kelle vere fenüülalaniini sisaldused taastusid pärast 8 nädala möödumist ravieelse lähteväärtuseni ($p < 0,0001$, vt tabel 3).

Tabel 3. Vere fenüülalaniini kontsentratsiooni (mikromooli/l) vähimruutude keskmise muutus randomiseeritud lõpetamise uuringu lähteväärtustelt kuni randomiseeritud lõpetamise uuringu 8. nädalani fenüülketonuuriaga patsientidel (uuring 302)

Randomiseeritud uuringu rühm	Vere fenüülalaniini kontsentratsioon (mikromooli/l) Keskmine (standardhälve)			Vähimruutude keskmise muutus Uuringu 302 randomiseeritud lõpetamise uuringu lähteväärtustelt 8. nädalani (95% usaldusvahemik)	Ravi vahe vähimruutude keskmise muutusena (95% usaldusvahemik) P-väärtus ²
	Ravieelse lähteväärtus ¹	Uuring 302 Randomiseeritud lõpetamise uuringu lähteväärtus	Uuring 302 Randomiseeritud lõpetamise uuringu 8. nädal		
Palynziq 20 mg üks kord ööpäevas ³	1450,2 (310,5) n = 29	596,8 (582,8) n = 29	553,0 (582,4) n = 26	-23,3 (-156,2; 109,7)	-973,0 (-1204,2; -741,9) p < 0,0001
Platseebo 20 mg üks kord ööpäevas ⁴	1459,1 (354,7) n = 14	563,9(504,6) n = 14	1509,0 (372,6) n = 13	949,8 (760,4; 1139,1)	
Palynziq 40 mg üks kord ööpäevas ³	1185,8 (344,0) n = 29	410,9 (440,0) n = 29	566,3 (567,5) n = 23	76,3 (-60,2; 212,8)	-588,5 (-830,1; -346,9) p < 0,0001
Platseebo 40 mg üks kord ööpäevas ⁴	1108,9 (266,8) n = 14	508,2 (363,7) n = 14	1164,4 (343,3) n = 10	664,8 (465,5; 864,1)	

¹ Vere fenüülalaniini sisaldus enne ravi alustamist Palynziqiga.

² Kordusmõõtmistega segamudeli (*mixed model repeated measures*, MMRM) meetodi põhjal, milles lähteväärtuse vere fenüülalaniini kontsentratsiooni korrigeerimise teguriteks olid ravirühm, visiit ning ravirühma ja visiidi koostoime (vere fenüülalaniini sisalduse muutuste ajaprofiili hinnatakse iga ravirühma puhul eraldi).

³ Palynziqi ravirühmades (20 mg ööpäevas või 40 mg ööpäevas) jäeti üheksa patsienti 8 nädala analüüsist välja: 4 patsienti ei läbinud randomiseeritud lõpetamise uuringut kõrvaltoimete tõttu (1 patsient lõpetas ravi ja 3 patsienti viidi üle pikaajalisse jätkuperioodi) ja ülejäänud 5 patsienti ei läbinud fenüülalaniini hindamist 8. nädala ajavahemikus (43. kuni 56. päev).

⁴ Platseeborühmades (20 mg ööpäevas või 40 mg ööpäevas) jäeti viis patsienti 8 nädala analüüsist välja: 1 patsient ei läbinud randomiseeritud lõpetamise uuringut kõrvaltoime tõttu ja viidi üle pikaajalisse jätkuperioodi ning ülejäänud 4 patsienti ei läbinud fenüülalaniini hindamist 8. nädala ajavahemikus (43. kuni 56. päev).

Sel perioodil hinnati ka tähelepanematus ja meeleolu sümptomeid. Platseeborühma randomiseeritud patsientidel ei täheldatud Palynziqi rühma randomiseeritud patsientidega võrreldes sel 8-nädalasel perioodil tähelepanematuses ja meeleolus erinevusi.

Pikaajaline jätkuperiood

Patsiendid jätkasid pikaajalisel avatud jätkuperioodil ravi Palynziqiga ja arst kohandas nende annust (5, 10, 20, 40 ja 60 mg ööpäevas) vere fenüülalaniini sisalduste edasiseks vähendamiseks ja varem saavutatud fenüülalaniini sisalduste säilitamiseks.

Üldised ravikogemused uuringute 301 ja 302 põhjal

Uuringu lõpetamise ajaks olid 188 patsienti 261-st saanud ravi vähemalt 1 aasta jooksul, 4 patsienti viisid ravi lõpule ja 69 katkestasid ravi esimesel aastal. Neist 188 patsiendist 165 said ravi vähemalt 2 aastat, 22 patsienti katkestas teisel aastal ja 9 patsienti katkestas pärast 2 aastat ravi. 100 patsiendist, kes ravi katkestasid, katkestas 40 patsienti kõrvaltoime tõttu, 29 patsienti katkestas patsiendi otsusel, 10 patsienti katkestas arsti otsusel ja 21 patsienti katkestas muudel põhjustel (nt kadumine järelkontrollilt, rasedus või kõrvalekaldumine uuringuplaanist).

Efektiivsusega seotud tulemused aja jooksul on esitatud tabelis 4 ja joonisel 1.

Fenüülalaniini sisaldused aja jooksul

Keskmine vere fenüülalaniini sisaldused vähenesid ravieelselt 1233 mikromooli/l 565 mikromooli/l 12. kuul (n = 164) ja 333 mikromooli/l 24. kuul (n = 89) ning need vere fenüülalaniini sisalduste vähenemised püsisid 36. kuuni (371 mikromooli/l; n = 84) (vt tabel 4 ja joonis 1). Mediaanne muutus ravieelsega võrreldes oli 12. kuul -634 mikromooli/l, 24. kuul -968 mikromooli/l ja 36. kuul -895 mikromooli/l.

Tähelepanematus ATH-skaalal ja fenüülketonuuriaga seotud segasus POMS-skaalal aja jooksul

Tähelepanematus sümptomeid hinnati uurija hinnatud aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomite hindamiskaala tähelepanematus alamskaalat kasutades (*Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale*, ADHD-RS IV). ADHD-RS IV tähelepanematus alamskaala vahemik on 0 kuni 27, suuremad skoorid näitavad suuremat halvenemise astet ja skoor alla 9 näitab, et patsient on asümptomaatiline (s.t skoor on normaalses vahemikus). Tähelepanematus alamskaala tulemused aja jooksul on esitatud tabelis 4. Ravieelse tähelepanematus keskmine vähenemine (mis viitab paranemisele) skaalal ADHD-RS oli ATH-ga täiskasvanutel minimaalsest kliiniliselt olulisest vahest suurem (määratletud vähenemisena vähemalt 5,2 võrra) 18. kuul (n = 168; vähenemine 5,3), 24. kuul (n = 159; vähenemine 5,9 võrra) ja 36. kuul (n = 142; vähenemine 6,6 võrra). Patsientidel, kellel oli ravieelse ATH tähelepanematus skoor > 9 (mis näitas ravieelsete tähelepanematus sümptomite olemasolu), oli ATH tähelepanematus skoori keskmine vähenemine lähteväärtusega võrreldes (mis viitab paranemisele) ATH-ga täiskasvanutele prognoositud minimaalsest kliiniliselt olulisest vahest suurem 12. kuul (n = 80; vähenemine 7,8 võrra), 18. kuul (n = 78; vähenemine 8,9 võrra), 24. kuul (n = 76; vähenemine 9,6 võrra) ja 36. kuul (n = 66; vähenemine 10,7 võrra).

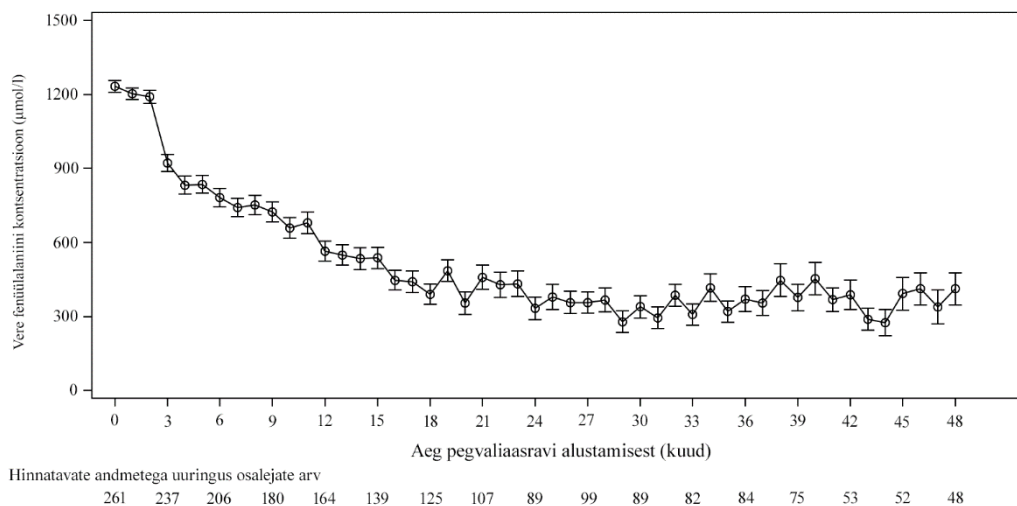
Meeleolu sümptomeid (segasuse, väsimuse, depressiooni, pingetärskust, energilisuse ja viha domeenid) hinnati meeleolumuutuste profiili (*Profile of Mood States*, POMS) vahendiga, mida on muudetud spetsiifiliselt fenüülketonuuri suhtes (PKU-POMS). PKU-POMS-i segasuse alamskaalat (vahemikus 0 kuni 12 punkti, mille puhul suuremad skoorid näitavad halvenemise suuremat astet) loeti vere fenüülalaniini sisalduste muutuste suhtes kõige tundlikumaks. PKU-POMS-i segasuse alamskaala tulemused aja jooksul on esitatud tabelis 4. PKU-POMS-i segasuse alamskaala keskmine muutus (mis viitab paranemisele) oli minimaalsest kliiniliselt olulisest vahest (määratletud vähenemisena

vähemalt 1 võrra) suurem 12. kuul (n = 130; vähenemine 1,6 võrra), 18. kuul (n = 123; vähenemine 2 võrra), 24. kuul (n = 116; vähenemine 2,2 võrra) ja 36. kuul (n = 103; vähenemine 2,2 võrra).

Muutused valgutarbimises tavatoidust aja jooksul

Mediaanne valgutarbimine tavatoidust suurenes 12. kuul (ravieelsest 4 g rohkem), 24. kuul (ravieelsest 14 g rohkem) ja 36. kuul (ravieelsest 20 g rohkem).

Joonis 1. Keskmised (standardhälve) fenüülalaniini sisaldused aja jooksul



Tabel 4. Efektiivsusega seotud tulemused Palynziqiga ravitud patsientidel 12., 18., 24. ja 36. kuul

	Ravieelne	12. kuu	18. kuu	24. kuu	36. kuu
Vere fenüülalaniini sisaldus¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Keskmine (standardhälve) vere fenüülalaniini sisaldus (mikromooli/l)	1233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Muutus ravieelsega võrreldes (mikromooli/l)					
Keskmine (standardhälve)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Mediaan	-	-634	-920	-968	-895
ATH tähelepanematus³ alamskaala (uurija hinnatud)					
N	253	178	175	166	147
Keskmine (standardhälve) tähelepanematus skoor	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Ravieelse tähelepanematus skoori muutus (n) ⁴	-	n = 172	n = 168	n = 159	n = 142
Keskmine (standardhälve)	-	-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,6 (6,1)
Mediaan	-	-4	-5	-5	-5
ATH tähelepanematus³ alamskaala (uurija hinnatud) ravieelse skooriga > 9					
N	116	80	78	76	66
Keskmine (standardhälve) tähelepanematus skoor	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Ravieelse tähelepanematus skoori muutus (n) ⁴	-	n = 80	n = 78	n = 76	n = 66
Keskmine (standardhälve)	-	-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,7 (6,0)
Mediaan	-	-7	-9	-10	-12

	Ravieelne	12. kuu	18. kuu	24. kuu	36. kuu
PKU-POMS-i segasuse³ alamskaala (ise hinnatud)					
N	170	181	178	168	152
Keskmine (standardhälve) segasuse skoor	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Ravieelse segasuse skoori muutus (n) ⁴	-	n = 130	n = 123	n = 116	n = 103
Keskmine (standardhälve)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Mediaan		-1	-2	-2	-2
Valgutarbimine tavatoidust (g)					
N	250	160	111	83	80
Keskmine (standardhälve)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Valgutarbimise muutus (n) ⁴	-	n = 154	n = 106	n = 80	n = 78
Keskmine (standardhälve)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Mediaan		4	9	14	20

¹ Lähteväärtuse järgsed fenüülalaniini väärtused kaardistati lähima igakuise visiidi järgi (s.t 1-kuulises ajavahemikus).

² Näitab andmete esitamise ajaks ravi ajapunktini (12./18./24./36. kuu) jõudnud patsientide arvu, kellel oli selles ajapunktis ettenähtud fenüülalaniini hindamine tehtud.

³ Lähteväärtuse järgsed ATH tähelepanematuse / PKU-POMS-i segasuse väärtused kaardistati lähima 3 kuu visiidi järgi (s.t 3-kuulises ajavahemikus).

⁴ Muutused ravieelsega võrreldes põhinesid uuringus osalejatel, kelle kohta olid mõõtmised saadaval mõlemas ajapunktis. Kõigil uuringus osalejatel ravieelseid ATH tähelepanematuse skoori ja POMS-i segasuse skoori uuringu algul ei hinnatud.

253 patsiendist, kelle vere fenüülalaniini sisaldus ei allunud uuringus 301 ravieelselt piisavalt kontrollile (vere fenüülalaniini sisaldused üle 600 mikromooli/l):

- saavutati 54%-l patsientidest, 69%-l patsientidest ja 72%-l patsientidest vere fenüülalaniini sisaldus \leq 600 mikromooli/l vastavalt 12. kuuks, 24. kuuks ja 36. kuuks;
- saavutati 44%-l patsientidest, 62%-l patsientidest ja 67%-l patsientidest vere fenüülalaniini sisaldus \leq 360 mikromooli/l vastavalt 12. kuuks, 24. kuuks ja 36. kuuks.

Vere fenüülalaniini sisalduse vähenemise mõju ATH tähelepanematuse ja PKU-POMS-i segasuse skoorile

ATH tähelepanematuse ja PKU-POMS-i segasuse alamskaalade analüüs vere fenüülalaniini sisaldustes ravieelsega võrreldes toimunud muutuste kvartiilide järgi näitas, et fenüülalaniini sisalduste suurima vähenemisega patsientidel paranesid ATH tähelepanematuse ja PKU-POMS-i segasuse alamskaala skoorid kõige rohkem.

Lapsed

Alla 16-aastaste laste kohta andmed puuduvad.

Uuringus 301 olid 11 patsienti 261-st uuringusse kaasamise ajal 16...18 aasta vanused.

Ühelgi 11 patsiendist ei allunud uuringueelne vere fenüülalaniini sisaldus piisavalt kontrollile (vere fenüülalaniini sisaldused üle 600 mikromooli/l). Need patsiendid järgisid selles uuringus sama sissejuhatava ravi / tiitrimise / säilitusravi raviskeemi kui 18-aastased ja vanemad patsiendid. Keskmine (standardhälve) muutus ravieelsega võrreldes oli 12. kuul 20 (323) mikromooli/l (n = 9), 24. kuul -460 (685) mikromooli/l (n = 5) ja 36. kuul -783 (406) mikromooli/l (n = 5). Algselt uuringusse 301 kaasatud 11 patsiendist kolmel saavutati vere fenüülalaniini sisaldused \leq 600 mikromooli/l 12. kuuks, 7 patsiendil saavutati see piir 24. kuuks ja 8 patsiendil saavutati see piir 36. kuuks.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Palynziqiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme hüperfenüülalanineemia ravi alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pegvaliaas on pegüleeritud rekombinantne fenüülalaniini ammooniumlüaas (rAvPAL), mis on valmistatud *Escherichia coli*'s ekspresseeritud tsüanobakterist *Anabaena variabilis*. rAvPALi pegüleerimise eesmärk on vähendada rAvPALi bakterivalgu äratundmist immuunsüsteemi poolt ja pikendada selle poolväärtusaega.

Pegvaliaasi farmakokineetika varieerub tugevalt patsientide vahel ja konkreetsetel patsientidel immuunvastuse heterogeensuse tõttu fenüülketonuuriaga täiskasvanud patsientidel. Immuunvastus mõjutab kliirensit ja aega stabiilse oleku saavutamiseni. Immuunvastus stabiliseerub 6 kuni 9 kuud kestva täisravi jooksul.

Imendumine

Pärast ühekordset subkutaanset annust (0,01, 0,03 või 0,1 mg/kg) imendub pegvaliaas aeglaselt, mediaanne t_{max} on 3,5 kuni 4 päeva (individuaalne vahemik 2,5 kuni 7 päeva). Erinevad süstekohad kehal (vt lõik 4.2) biosaadavust ei mõjuta. Absoluutne biosaadavus inimesel ei ole teada.

Jaotumine

Keskmine (standardhälve) näiv jaotusruumala stabiilses olekus pärast 20 mg ja 40 mg annuseid oli vastavalt 26,4 l (64,8 l) ja 22,2 l (19,7 l).

Biotransformatsioon

Pärast rakkude poolt omastamist toimub fenüülalaniini ammooniumlüaasi metabolism eeldatavalt kataboolsete teede kaudu ja see laguneb eeldatavalt väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks; PEG-i molekul on metaboolset stabiilne ja eeldatavalt eraldub fenüülalaniini ammooniumlüaasi valgust ja eritub eelkõige renaalse filtratsiooni teel.

Eritumine

Pegvaliaas eritub pärast korduvaid annuseid eelkõige immuunvahendatud mehhanismide kaudu. Kliinilistes uuringutes on fenüülalaniini ammooniumlüaasi, PEG-i ja pegvaliaasi vastased antikehad olnud põhiliselt IgG ja IgM. Täheldatud on ka suhteliselt väikesi IgE tiitreid. Säilitusravi etapil saavutatakse stabiilne olek eeldatavalt 4 kuni 24 nädalat pärast säilitusannusega alustamist. Keskmine (standardhälve) poolväärtusaeg annusel 20 mg ja 40 mg oli vastavalt 47,3 tundi (41,6 tundi) ja 60,2 tundi (44,6 tundi). Individuaalsed poolväärtusajad varieeruvad 14 tunnist 132 tunnini. PEG-i molekul eritub eeldatavalt eelkõige renaalse filtratsiooni teel.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annuse suurendamisel 20 mg-lt ööpäevas 40 mg-ni ööpäevas ja 40 mg-lt ööpäevas 60 mg-ni ööpäevas täheldati kontsentratsiooni suuremat annusega proportsionaalset tõusu.

Erirühmad

Kliinilistest uuringutest pegvaliaasi kontsentratsiooni kohta saadud andmete kohaselt kehamass, sugu ja vanus pegvaliaasi farmakokineetikat märkimisväärselt ei mõjutanud. Neeru- või maksakahjustuse mõju pegvaliaasi farmakokineetikale ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

Ekspositsioon – toime

Farmakokineetika/farmakodünaamika analüüs, milles kasutati III faasi andmeid, näitas pegvaliaasi kontsentratsioonid ja fenüülalaniini sisaldusele avalduva ravivastuse vahelist pöördvõrdelist seost, mida võib mõjutada fenüülalaniini tarbimine toiduga. Kui pegvaliaasi C_{trough} plasmakontsentratsioonid on madalamad, $< 10\,000$ ng/ml, kalduvad toiduga rohkem fenüülalaniini tarbivatele patsientidel olema kõrgemad fenüülalaniini sisaldused kui sama C_{trough} kontsentratsiooniga patsientidel, kes toiduga tarbivad fenüülalaniini vähem, mis näitab ensüümi (s.t. rAvPAL-i) küllastumist. Kui pegvaliaasi C_{trough} kontsentratsioonid on kõrged, $\geq 10\,000$ ng/ml, on vere fenüülalaniini sisaldused enamasti (97%) ≤ 30 mikromooli/l, isegi kui fenüülalaniini tarbimine toiduga on kõrge. Seetõttu tuleb kaaluda patsientide puhul, kellel on hoolimata õigel tasemel valgutarbimisest hüpofenüülalanineemia, pegvaliaasi annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pegvaliaasi ühekordse annusega ja korduvtoksilisuse uuringus, samuti arengu- ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutes täheldati normaalsetel loomadel (ahvid, rotid ja küülikud) kaaluiibe annusest sõltuvat vähenemist, mida põhjustas fenüülalaniini plasmakontsentratsioonide langus alla normaalse taseme. Fenüülalaniini plasmakontsentratsioonide ja kaaluiibe vähenemine olid pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Jaava makaakidel olid 4- ja 39-nädalastes korduvtoksilisuse uuringutes kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel arterite põletiku esinemissagedus ja raskusaste annusest sõltuvad ning täheldatavad väga erinevates elundites ja kudedes. Neis uuringutes täheldatud arterite põletikud hõlmasid väikesi artereid ja arterioole väga erinevates elundites ja kudedes ning subkutaansetes süsteakohtades. Arteriidi põhjuseks loeti immuunvahendatud ravivastust, mis oli seotud võõrvalgu korduva manustamisega loomadele. Neis uuringutes täheldatud veresoonepõletik taandus pärast ravi lõppu.

Rottidel täheldati 4- ja 26-nädalates korduvtoksilisuse uuringutes kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral pegvaliaasiga ravimisest põhjustatud, annusest sõltuvat vakuolisatsiooni mitmes elundis ja koes, kuid Jaava makaakidel mitte. Ajus vakuolisatsiooni ei täheldatud. Vakuoolid kõigis kudedes peale neerude kadusid või vähenesid taastumisperioodi lõpuks, mis näitas osalist tagasipöörduvust. Kliinilise biokeemia / uriinianalüüsi ja histopatoloogia analüüsi kohaselt ei olnud neis uuringutes täheldatud vakuolisatsioon seotud elunditega seotud toksilisusega. Nende leidude kliiniline olulisus ja funktsionaalsed tagajärjed ei ole teada.

Pegvaliaasi kahjulikud toimed rottide ja küülikute reproduktsiooni- ja arengutoksilisusele olid annusest sõltuvad ja hõlmasid implantatsioonimäära vähenemist, pesakondade suuruse vähenemist, loote kaalu vähenemist ja lootemuutuste suurenemist. Küülikutel olid täiendavateks leidudeks abortide, loote väärarengute ja embrüo/loote suremuse kasv. Need leiud esinesid emasloomal avalduva toksilisuse korral (kehamassi vähenemine, munasarjade kaalu vähenemine ja toidutarbimise vähenemine) ning olid seotud fenüülketonuuriata loomadel emaslooma vere fenüülalaniini sisalduste langusega alla normaalsete tasemetega. Emaslooma fenüülalaniinisalduste vähenemise seost mõjudega embrüo-loote arengule ei hinnatud.

Peri-/postnataalses uuringus vähendas pegvaliaas järglaste kehamassi, pesakondade suurust ja järglaste elulemust laktatsiooni ajal ning põhjustas järglaste suguküpsuse hilinemist subkutaansel manustamisel rottidele annuses 20 mg/kg ööpäevas. Järglastel avaldunud toimed olid seotud emasloomal tekkinud toksilisusega.

Pegvaliaasiga ei ole läbi viidud loomade pikaajalisi uuringuid potentsiaalse kantserogeensuse ega potentsiaalse mutageensuse hindamiseks. Pegvaliaas ei ole oma toimemehhanismi tõttu eeldatavalt tumorigeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Trometamool
Trometamoolvesinikkloriid
Naatriumkloriid
Trans-kaneelhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Palynziqi võib säilitada selle õhukindlalt suletud alusel külmpapist väljas (alla 25 °C) ühe kuni 30-päevase perioodi jooksul, kaitstes seda soojusallikate eest. Pärast külmpapist väljavõtmist ei tohi ravimit külmpappi tagasi panna.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmpapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Lisateavet säilitamise kohta külmpapist väljas (alla 25 °C) vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml süstel I tüüpi boorsilikaatklaasist, varustatud roostevabast terasest 26 G nõelaga, nõela ohutusseadise, polüpropüleenist kolvivarre ja klorobutüül- või bromobutüülkummist süstlakorgiga, millel on fluoropolümeerkate. Automaatne nõelakaitse koosneb läbipaistvast polükarbonaadist nõelakaitsest ja nõelakaitsest olevast roostevabast terasest vedrust. Pärast süsti vedru lödveneb, kattes nõela nõelakaitsega.

Süstel 2,5 mg (valge kolb):

Igas karbis on 1 süstel.

Süstel 10 mg (roheline kolb):

Igas karbis on 1 süstel.

Süstel 20 mg (sinine kolb):

Igas karbis on 1 süstel või 10 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Pärast süstimist tõmbub nõel automaatselt nõelakaitsest tagasi, kattes ohutult nõela.

Juhised Palynziqi valmistamiseks ja manustamiseks on esitatud pakendi infolehel.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Iirimaa
P43 R298

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1362/001 1 x 2,5 mg süstel
EU/1/19/1362/002 1 x 10 mg süstel
EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg süstel
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. mai 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

MM YYYY

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive
Novato
CA 94949
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Palynziqi turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama riikliku pädeva ametiasutusega teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teabedastuskanalid, levitamisviisid ja programmi muud aspektid.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus Palynziq turule tuuakse, kõigile eeldatavalt Palynziqi raviks määravatele, kasutatavatele või selle manustamist juhendavatele tervishoiutöötajatele ja patsientidele ligipääsu järgmisele teavituspaketile või nende sellega varustamise:

- arsti teabematerjal
- patsiendi teabepakett
- **Arsti teabematerjal** peab sisaldama:
 - ravimi omaduste kokkuvõtet
 - juhendit tervishoiutöötajatele
- **Juhend tervishoiutöötajatele** peab sisaldama järgmisi põhielemente:
 - teave ägedate süsteemsete ülitundlikkusreaktsioonide riski kohta ja üksikasjalik teave selle riski vähendamiseks vajalike riski minimeerimise meetmete kohta (s.t eelaravimid, väljaõppega jälgija, adrenaliini süsteseadme väljakirjutamine)
 - ägedate süsteemsete ülitundlikkusreaktsioonide ravi ja teave ravi uuesti alustamise kohta
 - enne kui patsient alustab ise süstimist, tuleb talle esitada järgmine põhiteave ja järgmised juhised:
 - anda patsiendile väljaõpe ägedate süsteemsete ülitundlikkusreaktsioonide tunnuste ja sümptomite äratundmiseks ning tegutsemiseks sellise reaktsiooni tekkimisel
 - kirjutada välja adrenaliini süsteseade ja õpetada teda seda kasutama
 - nõuded eelaravimite kasutamiseks
 - anda vajalikud juhised pegvaliaasi endale manustamiseks
 - hinnata patsiendi pädevust endale manustamiseks
 - vajadus väljaõppega jälgija juuresviibimiseks vähemalt ravi esimese 6 kuu jooksul
 - jälgijale väljaõppe andmine ägedate süsteemsete ülitundlikkusreaktsioonide tunnuste ja sümptomite äratundmiseks, reaktsiooni tekkimisel kohe meditsiiniabi otsimiseks ja adrenaliini süsteseadme õige kasutamiseks
 - väljastada patsiendile ja väljaõppega jälgijale juhend ja patsiendi hoiatuskaart
 - teave vaatlusuringu kohta, milles hinnatakse pikaajalist ohutust, ja vajaduse korral selles uuringus osalemise tähtsuse kohta
- **Patsiendi teabepakett** peab sisaldama:
 - patsiendi infolehte
 - juhendit patsientidele ja väljaõppega jälgijatele
 - patsiendi hoiatuskaarti
- **Juhend patsientidele ja väljaõppega jälgijatele** peab sisaldama järgmist põhiteavet:
 - raskete allergiliste reaktsioonide tunnuste ja sümptomite kirjeldus
 - teave meetmete kohta, mida patsient ja/või väljaõppega jälgija peab kasutusele võtma raske allergilise reaktsiooni korral
 - raskete allergiliste reaktsioonide riski vähendamiseks vajalike riski minimeerimise meetmete kirjeldus, nimelt:
 - nõuded eelaravimitele
 - nõue kanda adrenaliini süsteseadet alati kaasas
 - nõue väljaõppega jälgija juuresviibimiseks vähemalt esimese 6 kuu jooksul

- vajadus pöörduda raske allergilise reaktsiooni tekkimisel enne ravi jätkamist ravi määraja poole
- patsiendi hoiatuskaardi kaasaskandmise vajadus
- **Patsiendi hoiatuskaart** peab sisaldama järgmist põhiteavet:
 - hoiatusteade kõigile patsienti ravivatele tervishoiutöötajatele, et patsient kasutab Palynziqi, millega on seostatud raskeid allergilisi reaktsioone
 - raske allergilise reaktsiooni tunnused ja sümptomid ja meetmed, mida sellise reaktsiooni korral kasutusele võtta
 - adrenaliini süsteseadme ja patsiendi hoiatuskaardi alati kaasas kandmise tähtsus
 - hädaolukorra kontaktandmed patsiendile ja ravi määraja kontaktandmed

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**2,5 MG KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Palynziq 2,5 mg süstelahus süstlis
pegvaliasum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 2,5 mg pegvaliasum 0,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: trometamool, trometamoolvesinikkloriid, naatriumkloriid, trans-kaneelhape, süstevesi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Võib hoida külmkapist väljas (alla 25 °C) ühe kuni 30-päevase perioodi jooksul.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: ____/____/____

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Iirimaa
P43 R298

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1362/001 2,5 mg süstel

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Palynziq 2,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**10 MG KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Palynziq 10 mg süstelahus süstlis
pegvaliasum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 10 mg pegvaliasum 0,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: trometamool, trometamoolvesinikkloriid, naatriumkloriid, trans-kaneelhape, süstevesi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Võib hoida külmkapist väljas (alla 25 °C) ühe kuni 30-päevase perioodi jooksul.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: ____/____/____

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Iirimaa
P43 R298

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1362/002 10 mg süstel

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Palynziq 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**20 MG KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Palynziq 20 mg süstelahus süstlis
pegvaliasum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 20 mg pegvaliasum 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: trometamool, trometamoolvesinikkloriid, naatriumkloriid, trans-kaneelhape, süstevesi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

10 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Võib hoida külmkapist väljas (alla 25 °C) ühe kuni 30-päevase perioodi jooksul.

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: ____/____/____

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Iirimaa
P43 R298

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg süstel
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Palynziq 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
2,5 MG ALUSE KAAS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palynziq 2,5 mg süstelahus süstlis
pegvaliasum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BioMarin International Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Subkutaanne

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: ____/____/____

Rebida siit

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
10 MG ALUSE KAAS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palynziq 10 mg süstelahus süstlis
pegvaliasum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BioMarin International Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Subkutaanne

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: ____/____/____

Rebida siit

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
20 MG ALUSE KAAS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palynziq 20 mg süstelahus süstlis
pegvaliasum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

BioMarin International Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Subkutaanne

Külmkapist väljavõtmise kuupäev: ____/____/____

Rebida siit

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

2,5 MG SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Palynziq 2,5 mg süstelahus
pegvaliasum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

10 MG SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Palynziq 10 mg süstelahus
pegvaliasum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

20 MG SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Palynziq 20 mg süstelahus
pegvaliasum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Palynziq 2,5 mg süstelahus süstlis

Palynziq 10 mg süstelahus süstlis

Palynziq 20 mg süstelahus süstlis

pegvaliaas
(pegvaliasum)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Palynziq ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Palynziqi kasutamist
3. Kuidas Palynziqi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Palynziqi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Palynziq ja milleks seda kasutatakse

Palynziq sisaldab toimeainena pegvaliaasi ehk ensüümi, mis suudab lagundada kehas teatavat ainet nimega fenüülalaniin. Palynziq on ette nähtud fenüülketonuuria (raske pärilik häire, mis põhjustab toidus sisalduvatest valkudest pärineva fenüülalaniini kogunemist kehas) raviks 16-aastastel ja vanematel patsientidel. Fenüülketonuuriaga inimestel on fenüülalaniini sisaldus veres kõrge ja see võib põhjustada tõsiseid terviseprobleeme. Palynziq vähendab vere fenüülalaniini sisaldust fenüülketonuuriaga patsientidel, kelle vere fenüülalaniini sisaldust ei saa hoida alla 600 mikromooli/l muul viisil, näiteks dieediga.

2. Mida on vaja teada enne Palynziqi kasutamist

Palynziqi ei tohi kasutada

- kui olete pegvaliaasi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või muu polüetüleenglükooli (PEG) sisaldava ravimi suhtes raskelt allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Palynziqi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Allergilised reaktsioonid

Ravi ajal Palynziqiga võib teil tekkida allergilisi reaktsioone. Teie arst annab teile juhiseid allergiliste reaktsioonide raviks olenevalt reaktsiooni raskusest ja määrab teile reaktsiooni raviks lisaravimeid.

Õelge oma arstile enne Palynziqi kasutamist, kui te ei saa või ei soovi kasutada Palynziqi suhtes tekkiva allergilise reaktsiooni raviks adrenaliini süsteseadet.

Palynziq võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, mis võivad olla eluohtlikud ja võivad tekkida igal ajal pärast Palynziqi süstimist.

- **Järgmiste sümptomite tekkimisel lõpetage Palynziqi süstimine:**

- näo, silmade, huulte, suu, kõri, keele, käte ja/või jalgade turse;
- hingamisraskus või vilistav hingamine;
- pitsitustunne kõris või lämbumistunne;
- neelamisraskus või kõnehäire;
- pearinglus või minestamistunne;
- kontrolli kaotamine urineerimise või sooletühjenduse üle;
- südamegevuse kiirenemine;
- nõgestõbi (sügelev, kupladega nahalööve), mis kiiresti laieneb;
- õhetus;
- rasked kõhukrampid või -valu, oksendamine või kõhulahtisus.

- **Kasutage oma arsti juhiste kohaselt adrenaliini süsteseadet ja pöörduge kohe arsti poole.**

Teie arst kirjutab teile välja adrenaliini süstimise seadme kasutamiseks raske allergilise reaktsiooni korral. Teie arst annab teile ja teid abistavale isikule väljaõppe selle kohta, millal ja kuidas adrenaliini kasutada. Kandke adrenaliini süsteseadet endaga alati kaasas.

Vähemalt 6 esimese ravikuu jooksul peab keegi juures viibima, kui endale ise Palynziqi süstite. See isik peab jääma teie juurde vähemalt 1 tunniks pärast teie süsti ja jälgima teid raske allergilise reaktsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes ning vajaduse korral süstima teile adrenaliini ja kutsuma erakorralise meditsiiniabi.

Raske allergilise reaktsiooni tekkimisel ärge jätkake Palynziqi kasutamist, kuni olete pidanud nõu arstiga, kes teile Palynziqi määras. Õelge oma arstile, et teil tekkis raske allergiline reaktsioon. Arst annab teile nõu, kas võite Palynziqi kasutamist jätkata.

Teie vere fenüülalaniini sisalduse langetamiseks vajalik aeg

Teie arst alustab teil ravi Palynziqi väikeste annustega ja suurendab aeglaselt teie annust. Teie vere fenüülalaniini sisalduse langetamiseks kõige paremini toimiva annuse leidmiseks kulub aega. Enamikul inimestel tekib ravivastus 18 kuu jooksul, kuid vahel võib kuluda kuni 30 kuud.

Muude polüetüleenglükooli sisaldavate ravimite süstimine Palynziqi kasutamise ajal

Palynziqi üks koostisaine on polüetüleenglükool (PEG). Kui süstite Palynziqi koos mõne teise süstitava ravimiga, mis sisaldab polüetüleenglükooli, näiteks pegüleeritud medroksüprogesteronatsetaadiga, võib teil tekkida allergiline reaktsioon. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te süstite, olete hiljuti süstinud või kavatsete süstida mis tahes muid ravimeid.

Vere liiga madal fenüülalaniini sisaldus

Teie vere fenüülalaniini sisaldus võib langeda Palynziqi kasutamisel liiga madalale. Teie arst kontrollib teie vere fenüülalaniini sisaldust kord kuus. Kui teie vere fenüülalaniini sisaldus on liiga madal, võib teie arst anda teile juhise muuta oma dieeti ja/või vähendada teil Palynziqi annust. Teie arst kontrollib teie vere fenüülalaniini sisaldust iga 2 nädala järel kuni teie vere normaalse fenüülalaniini sisalduse taastumiseni.

Lapsed ja noorukid

Ei ole teada, kas Palynziq on alla 16-aastastele fenüülketonuuriaga lastele ja noorukitele ohutu ja efektiivne ning seetõttu ei tohi seda alla 16-aastastel kasutada.

Muud ravimid ja Palynziq

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Palynziqi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, välja arvatud, kui teie seisund vajab ravi Palynziqiga ja muud viisid teie vere fenüülalaniini sisalduse kontrolli all hoidmiseks ei toimi. Kui teie fenüülalaniini sisaldus on raseduse ajal liiga kõrge või liiga madal, võib see teie last kahjustada. Teie ja teie arst otsustate, kuidas teil on kõige parem oma vere fenüülalaniini sisaldust kontrolli all hoida. Väga tähtis on hoida oma fenüülalaniini sisaldust kontrolli all enne rasedust ja raseduse ajal.

Ei ole teada, kas Palynziq imendub rinnapiima või kahjustab teie last. Pidage nõu oma arstiga, kuidas oleks kõige parem Palynziqi kasutamise ajal oma last sööta.

Ei ole teada, kas Palynziq mõjutab viljakust. Loomkatsete kohaselt võib naistel olla raske rasestuda, kui nende fenüülalaniini sisaldus on ebanormaalselt madal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Palynziq võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kui teil on raske allergiline reaktsioon.

Palynziq sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi süstli kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Palynziqi kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Palynziqi manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süst).

Annus

- Te alustate Palynziqi kasutamist väikseimast annusest. Kasutate vähemalt esimesed 4 nädalat 2,5 mg süstlit üks kord nädalas. 2,5 mg süstlil on valge kolb.
- Teie arst suurendab teil seejärel aeglaselt Palynziqi annust ja/või süstimissagedust. Arst ütleb teile, kui kaua iga annust kasutada. Annuse aeglane suurendamine aja jooksul võimaldab teie kehal selle ravimiga harjuda.
- Eesmärk on saavutada igapäevane annus, mis vähendab teie vere fenüülalaniini sisaldust sihtvahemikuni 120 kuni 600 mikromooli/l ega tekita liiga palju kõrvaltoimeid. Patsiendid vajavad oma vere fenüülalaniini sihtsisalduseni jõudmiseks tavaliselt annust 20 mg, 40 mg või 60 mg ööpäevas.

Näited sammude kohta teie vere fenüülalaniini sihtsisalduseni jõudmiseks

Palynziqi annus ja võtmise sagedus	Süstli värv
2,5 mg üks kord nädalas	Valge kolb
2,5 mg kaks korda nädalas	
10 mg üks kord nädalas	Roheline kolb
10 mg kaks korda nädalas	
10 mg neli korda nädalas	
10 mg 1 kord ööpäevas	
20 mg 1 kord ööpäevas	Sinine kolb
40 mg 1 kord ööpäevas (2 süsti 20 mg süstliga) ¹	
60 mg 1 kord ööpäevas (3 süsti 20 mg süstliga) ¹	

¹ Kui vajate oma ööpäevaseks annuseks mitut süsti, tuleb kõik süstid teha korraga samal päeval ja süstekohad peavad olema üksteisest vähemalt 5 cm kaugusel. Ärge jagage oma ööpäevast annust päeva peale ära.

- Teie arst jätkab teie vere fenüülalaniini sisalduse kontrollimist ravi ajal ja võib teie Palynziqi annust kohandada või anda teile juhise muuta oma dieeti.
- Teie arstil on vaja kontrollida teie vere fenüülalaniini sisaldust iga kuu, et näha, kas see ravim toimib teile.

Ravi alustamine Palynziqiga

- Teie tervishoiutöötaja teeb teile Palynziqi süste, kuni saate seda ise teha (või saab seda teha teie hooldaja).
- Teie arst määrab teile ravimeid enne Palynziqi süsti võtmiseks, näiteks paratsetamooli, feksofenadiini ja/või ranitidiini. Need ravimid aitavad vähendada allergilise reaktsiooni sümptomeid.
- Tervishoiutöötaja jälgib teid vähemalt 1 tund pärast Palynziqi saamist allergilise reaktsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes.
- Teie arst kirjutab teile välja ka adrenaliini süstimise seadme kasutamiseks võimaliku raske allergilise reaktsiooni korral. Teie tervishoiutöötaja selgitab ka teile, milliste tunnuste ja sümptomite suhtes tuleks end jälgida ja mida teha raske allergilise reaktsiooni tekkimisel.
- Teie arst näitab teile, kuidas ja millal adrenaliini süsteseadet kasutada. Kandke seda alati kaasas.

Ravi jätkamine Palynziqiga

- Seda ravimit müüakse 3 eri tugevusega süstlites (2,5 mg – valge kolviga, 10 mg – rohelise kolviga või 20 mg – sinise kolviga). Võite vajada teile määratud annuse manustamiseks mitut süstlit. Teie tervishoiutöötaja ütleb teile, millist süstlit või süstlite kombinatsiooni kasutada, ja näitab teile (või hooldajale), kuidas Palynziqi süstida.
- „Kasutamishüvises“ (selle infolehe lõik 7) selgitatakse:
 - kuidas Palynziqi ette valmistada ja süstida ja
 - kuidas Palynziqi süstleid pärast kasutamist õigesti ära visata.
- Teie arst ütleb teile, kui kaua peate jätkama selliste ravimite, nagu paratsetamool, feksofenadiin ja/või ranitidiin võtmist enne Palynziqi süstimist.
- Palynzigiga ravimise vähemalt esimese 6 kuu jooksul peab keegi olema juures, kui endale Palynziqi süstite, samuti vähemalt 1 tund pärast teie süsti, ja jälgima teid raske allergilise reaktsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes ning vajaduse korral süstima teile adrenaliini ja kutsuma erakorralise meditsiiniabi.
 - Teie arst õpetab talle, kuidas raske allergilise reaktsiooni tunnuseid ja sümptomeid ära tunda ja kuidas adrenaliini süstida.
 - Teie arst ütleb teile, kui vajate jälgijat kauem kui 6 kuud.

- Ärge muutke oma valgutarbimist enne, kui arst annab teile selleks juhise.

Kui te kasutate Palynziqi rohkem, kui ette nähtud

Kui te kasutate Palynziqi rohkem kui ette nähtud, öelge seda arstile. Vt lõigust 4 täpsemalt, mida teha olenevalt teie sümptomitest.

Kui te unustate Palynziqi kasutada

Kui annus jäi võtmata, võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Palynziqi võtmise

Kui te lõpetate ravi Palynziqiga, teie vere fenüülalaniini sisaldus tõenäoliselt tõuseb. Enne ravi lõpetamist Palynziqiga pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid on väga sagedad (*võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st*) ja erineva raskusastmega. Allergiliste reaktsioonide sümptomid võivad olla nahalööve, sügelus, pea või näo turse, silmade sügelus või pisaravool, köha, hingamisraskused, vilistav hingamine ja pearingluse tunne. Teie arst annab teile juhised võimalike allergiliste reaktsioonide raviks olenevalt nende raskusest ja määrab teile sellise reaktsiooni raviks täiendavaid ravimeid. Mõningad neist allergilistest reaktsioonidest võivad olla tõsisemad, nagu kirjeldatud allpool, ning vajavad kohe ravi.

Tõsised kõrvaltoimed on:

- Äkki tekkivad rasked allergilised reaktsioonid: (*Sage – võib esineda kuni 1 inimesel 10-st*). Lõpetage Palynziqi süstimine, kui märkate ükskõik milliseid tõsiseid äkki tekkinud allergia tunnuseid või tunnuste kombinatsioone:
 - o näo, silmade, huulte, suu, kõri, keele, käte ja/või jalgade turse;
 - o hingamisraskus või vilistav hingamine;
 - o pitsitustunne kõris või lämbumistunne;
 - o neelamisraskus või kõnehäire;
 - o pearinglus või minestamistunne;
 - o kontrolli kaotamine urineerimise või sooletühjenduse üle;
 - o südamegevuse kiirenemine;
 - o nõgestõbi (sügelev, kuplodega nahalööve), mis kiiresti laieneb;
 - o õhetus;
 - o rasked kõhukrampid või -valu, oksendamine või kõhulahtisus.

Kasutage oma arsti juhiste kohaselt adrenaliini süsteseadet ja pöörduge kohe arsti poole. Teie arst kirjutab teile välja adrenaliini süstimise seadme kasutamiseks raske allergilise reaktsiooni korral. Teie arst annab teile ja teid abistavale isikule väljaõppe selle kohta, millal ja kuidas adrenaliini kasutada. Kandke adrenaliini süsteseadet endaga alati kaasas.

Öelge oma arstile **kohe**, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- Teatavat tüüpi allergiline reaktsioon, mida nimetatakse seerumtõveks ja mille puhul esinevad koos palavik (kõrge kehatemperatuur), lööve, lihas- ja liigesevalud (*Sage – võib esineda kuni 1 inimesel 10-st*)

Muud kõrvaltoimed

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- nahapunetus, turse, verevalum, valulikkus või valu Palynziqi süstekohal
- liigesevalu
- komplemendi faktorite C3 ja C4 valkude (mis kuuluvad teie immuunsüsteemi) sisalduse vähenemine vereanalüüsis
- allergiline reaktsioon
- fenüülalaniini liiga madal sisaldus vereanalüüsidest
- peavalu
- nahalööve
- kõhuvalu
- iiveldus
- oksendamine
- nõgestõbi (sügelev kupladega lööve nahal)
- sügelus
- juuste hõrenemine või väljalangemine
- köha
- C-reaktiivse valgu (CRV) sisalduse tõus vereanalüüsis (CRV on valk, mis näitab teil põletiku olemasolu)
- kaela, kaenlaaluse või kubeme piirkonna näärmete turse
- nahapunetus
- lihasevalu

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- hingamisraskused
- liigeste jäikus
- liigeste turse
- lihaste jäikus
- väikeste kupladega nahalööve
- naha pealmiste kihtide villid või koorumine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Palynziqi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud süstli sildil, aluse kaanel ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C). Mitte hoida sügavkülmas.

Vajaduse korral võite hoida Palynziqi selle õhukindlalt suletud alusel külmkapist väljas (alla 25 °C) ühe kuni 30-päevase perioodi jooksul, soojusallikatest eemal. Märkige avamata ravimialusele külmkapist väljavõtmise kuupäev. Külmkapist väljas hoitud ravimit ei tohi külmkappi tagasi panna.

Ärge kasutage seda ravimit, kui süstel on vigastatud või kui märkate lahusel värvimuutust või hägusust või selles sisalduvaid osakesi.

Järgige süstlite äraviskamisel ohutust. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Palynziq sisaldab

- Toimeaine on pegvaliaas.
Üks 2,5 mg süstel sisaldab 2,5 mg pegvaliaasi 0,5 ml lahuses.
Üks 10 mg süstel sisaldab 10 mg pegvaliaasi 0,5 ml lahuses.
Üks 20 mg süstel sisaldab 20 mg pegvaliaasi 1 ml lahuses.
- Teised koostisosad on trometamool, trometamoolvesinikkloriid, naatriumkloriid (lisateavet vt lõik 2), trans-kaneelhape, süstevesi.

Kuidas Palynziq välja näeb ja pakendi sisu

Palynziqi süstelahus (süstevedelik) on selge kuni veidi opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus. Süstlil on automaatne nõelakaitse.

Süstel 2,5 mg (valge kolb):

Igas 2,5 mg karbis on 1 süstel.

Süstel 10 mg (roheline kolb):

Igas 10 mg karbis on 1 süstel.

Süstel 20 mg (sinine kolb):

Igas 20 mg karbis on 1 süstel või 10 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Iirimaa
P43 R298

Infoleht on viimati uuendatud MM YYYY.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

7. Kasutamishüüanded

ENNE KUI ALUSTATE

Enne Palynziqi süstli kasutamise alustamist ja iga kord pärast retsepti uuendamist lugege läbi need kasutamishüüanded. Neis võib olla uut teavet. Rääkige oma seisundist või ravist ka oma perearstile.

Järgige Palynziqi kasutamisel hoolikalt järgmisi juhiseid. Kui teie perearst otsustab, et teie või teie hooldaja võite teile Palynziqi kodus süstida, näitab teie perearst teile või teie hooldajale enne Palynziqi esmakordset süstimist, kuidas seda süstida. **Ärge** süstige Palynziqi enne, kui teie perearst on teile või teie hooldajale näidanud, kuidas Palynziqi süstida.

Kui teil on Palynziqi õige süstimise kohta küsimusi, pidage kohe nõu oma perearstiga.

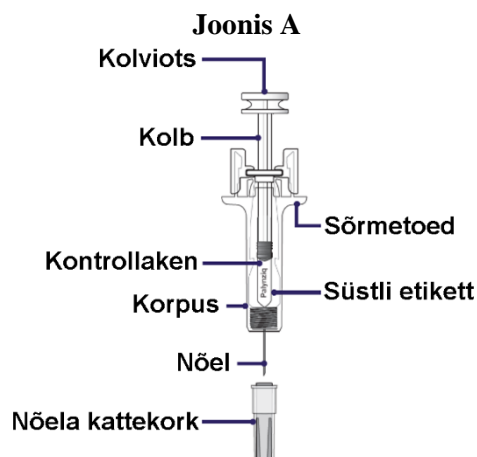
Ärge kasutage kellegagi ühist süstlit.

Juhiseid säilitamiseks vt selle infolehe lõigust 5 „Kuidas Palynziqi säilitada“.

Tähtis teave teie Palynziqi süstli kasutamise kohta:

- Kasutage iga Palynziqi süstlit ainult üks kord. **Ärge** kasutage Palynziqi süstlit rohkem kui üks kord.
- **Ärge** tõmmake kolbi tagasi.
- **Ärge** eemaldage nõela kattekorki enne, kui olete valmis süstima.

Allpool joonisel A on näidatud süstel enne selle kasutamist.



Valige oma annusega sobiv õige Palynziqi süstel:

Kui saate oma Palynziqi süstli(d) kätte, veenduge, et karbil/karpidel on nimetus „Palynziq“.

- Palynziqi süstleid on 3 erineva tugevusega: 2,5 mg, 10 mg ja 20 mg.
- Võite vajada teile määratud annuse manustamiseks mitut süstlit. Teie tervishoiutöötaja ütleb teile, millist süstlit või süstlite kombinatsiooni kasutada. Kui teil on küsimusi, esitage need oma perearstile.
- Enne Palynziqi süstimist kontrollige iga karpi ja süstlit, et veenduda, et teil on teile määratud annuseks õige süstel.

Joonis B

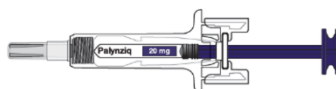
2,5 mg tugevus



10 mg tugevus



20 mg tugevus



SÜSTIMISEKS VALMISTUMINE

1. samm. Vahendite valmispanemine

Koguge kõik süstimiseks vajalikud vahendid kokku ja asetage need puhtale, tasasele pinnale. Võtke külmkapist välja teie annuseks vajalik arv karpe.

Palynziqi süstimiseks vajate järgmisi vahendeid:

- Palynziqi süstel/süstlid õhukindlalt suletud alus(t)el. Igal alusel on 1 süstel.
- marlilapp või vatitups
- 1 alkoholiga immutatud lapp
- 1 plaaster
- 1 teravatele esemetele mõeldud või torkekindel konteiner

2. samm. Võtke Palynziqi alus(ed) karbist välja ja kontrollige kõlblikkusaega:

- Võtke külmkapist välja teie annuseks vajalikud karbid. Kontrollige karbile märgitud kõlblikkusaega. Kui kõlblikkusaeg on möödunud, ärge selles karbis sisalduvat süstlit kasutage.
- Avage iga karp ja võtke välja teie annuseks vajalik õhukindlalt suletud alus.
- Asetage iga õhukindlalt suletud alus puhtale, tasasele pinnale lastele ja lemmikloomadele kättesaamatus kohas.
- Pange ülejäänud alustega karp külmkappi tagasi. Kui külmkappi ei ole saadaval, vt selle infolehe lõiku 5 „Kuidas Palynziqi säilitada“.

3. samm. Enne avamist hoidke Palynziqi alust/aluseid 30 minutit toatemperatuuril:

Hoidke õhukindlalt suletud alust/aluseid vähemalt 30 minutit toatemperatuuril. Külma Palynziqi süstimine võib olla ebamugav.

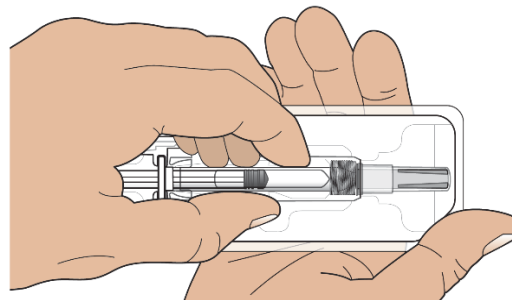
- **Ärge** soojendage süstlit mingil muul viisil. **Ärge** kasutage mikrolaineahju ega asetage kuuma vette.

4. samm. Võtke süstel aluselt välja:

Rebige aluselt kate ära. Võttes süstli korpuse keskelt kinni, võtke süstel aluselt välja (vt joonis C).

- **Ärge** kasutage süstlit, kui see näib olevat vigastatud või kasutatud. Kasutage süstimiseks uut süstlit.
- **Ärge** võtke nõela kattekorki süstlilt ära.
- **Ärge** süstlit loksutage ega veeretage käes.

Joonis C

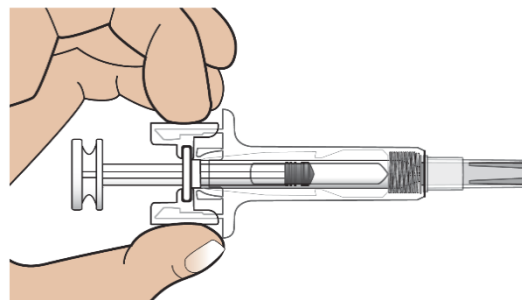


5. samm. Kontrollige süstli annuse tugevust ja kontrollige seda osakeste sisaldumise suhtes:

Kontrollige süstli etiketti, et veenduda, et teil on ettenähtud annuseks õige tugevus. Vaadeldge vedelikku läbi kontrollakna (vt joonist D). Vedelik peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollane. Õhumulli sisaldumine on normaalne.

- **Ärge** nipsutage vastu süstlit ega püüdke mulli välja suruda.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui vedelik on hägune või värvi muutnud või selles on klompe või osakesi. Kasutage süstimiseks uut süstlit.

Joonis D



PALYNZIQI SÜSTIMINE

6. samm. Valige süstekoht.

Soovitavad süstekohad on:

- Reie esikülje keskosa.
- Kõhu alaosa, välja arvatud 5 cm suurune ala ümber naba.

Kui süstijaks on hooldaja, sobivad süstekohtadeks ka tuhara ülaosa ja õlavarre tagakülg (vt joonis E).

Märkus:

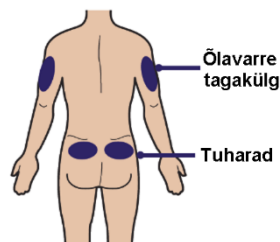
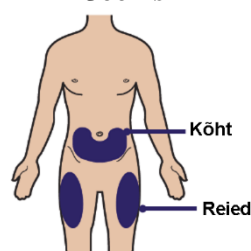
- **mitte** süstida sünnimärkide, armide, verevalumite, löövete piirkonda ega kõvastunud, valulikku, punetavasse, vigastatud, kõrvetatud, põletikulisse ega tätoveeringuga nahapiirkonda.
- Kui vajate igapäevaseks annuseks rohkem kui 1 süsti, peavad süstekohad olema üksteisest vähemalt 5 cm kaugusel (vt joonised E ja F).
- Tähtis on kasutada süsteohti vaheldumisi (muuta). Valige süsteoht, mis on vähemalt 5 cm kaugusel eelmisel päeval kasutatud süstekoh(t)a(de)st. See võib olla samal või muul kehaosal (vt jooniseid E ja F).

7. samm. Peske hoolikalt käed seebi ja veega (vt joonist G).

8. samm. Puhastage valitud kohta alkoholiga immutatud lapiga. Laske nahal enne süstimist vähemalt 10 sekundit õhu käes kuivada (vt joonist H).

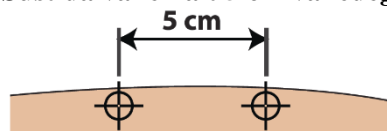
- **Ärge** puudutage puhastatud süsteohta.
- **Ärge** eemaldage nõela katekorki enne, kui olete valmis Palynziqi süstima.
- Veenduge enne süstimist, et nõel ei ole vigastatud ega paindunud.

Joonis E

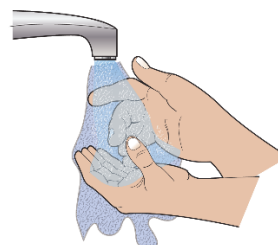


Joonis F

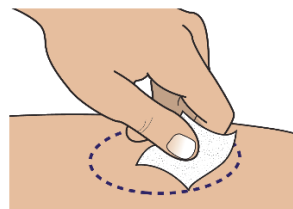
Süstida vähemalt 5 cm vahedega



Joonis G



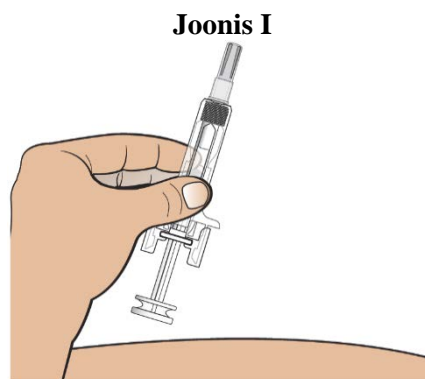
Joonis H



Palynziqi süstimine

9. samm. Hoidke ühe käega süstli korpusest, suunates nõela endast eemale (vt joonist I).

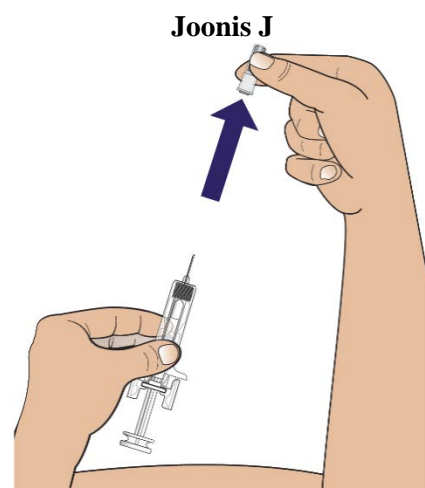
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on maha kukkunud. Kasutage süstimiseks uut süstlit.



10. samm. Tõmmake nõela katekork otse nõelalt ära (vt joonist J).

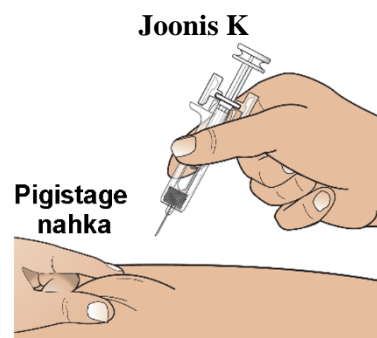
- **Ärge** väänake nõela katekorki selle eemaldamise ajal.
- **Ärge** hoidke nõelalt katekorki eemaldades süstlit kolvist ega kolviotsast kinni.

Võite näha nõela otsas vedelikutilka. See on normaalne. **Ärge** pühkige seda ära. Visake nõela katekork teravatele esemetele mõeldud või torkekindlasse konteinerisse.



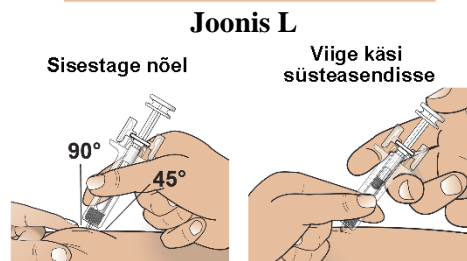
11. samm. Hoidke süstli korpust ühe käe pöidla ja nimetissõrme vahel. Pigistage teise käega puhastatud süstekoha ümbruse nahavolti. Hoidke nahka pingul (vt joonist K).

- **Ärge** puudutage nõela nahasse sisestades kolviotsa.

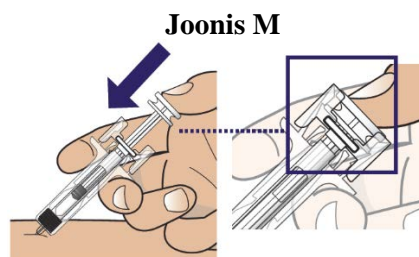


12. samm. Sisestage kiire liigutusega nõel 45...90-kraadise nurga all sõrmede vahele pigistatud nahavolti (vt joonist L).

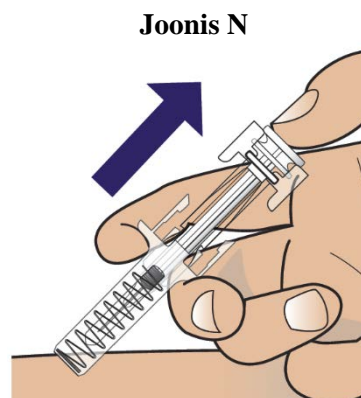
Vabastage nahavolt. Hoidke selle käega süstli põhja paigal. Asetage teise käe põial kolviotsale (vt joonist L).



13. samm. Vajutage pöidlaga aeglaselt ja kindlalt kolb lõpuni, kuni kogu ravim on süstitud (vt joonis M). 10 mg ja 20 mg tugevuse korral võib kogu ravimi süstimine vajada rohkem survet.



14. samm. Liigutage aeglaselt pöialt kolvi vabastamiseks, lastes süstli korpusel automaatselt katta nõel (vt joonis N).



Süstekoha töötlemine

15. samm. Töödelge süstekohta (vajaduse korral).

Kui näete süstekohal veretilku, suruge süstekohale steriilne vati- või marlitups ja hoidke seda ligikaudu 10 sekundit. Vajaduse korral võite süstekoha plaastriega katta.

Kui vajate mitut süstlit:

16. samm. Kui teie perearst annab teile juhise kasutada oma annuse manustamiseks mitut süstlit, korrake eeltoetletud 4. kuni 15. sammu iga kasutatava süstli puhul.

- **Märkus: ärge** tehke mitut süsti samasse kohta. Süstekohad peavad olema üksteisest vähemalt 5 cm kaugusel. Süstekoha valimise kohta vt 6. sammu.
- Kui vajate üheks annuseks mitut süstlit, peate süstima need samal süstimiskorral. Annuseid ei tohi päeva peale ära jagada.

Kui vajate oma annuseks mitut süstlit, korrake 4.–15. sammu kohe iga kasutatava süstli puhul.

PÄRAST SÜSTIMIST

Kõrvaldage kasutatud süstlid kasutuselt

Pange kasutatud nõelad ja süstlid kohe pärast kasutamist teravatele esemetele mõeldud või torkekindlasse konteinerisse. Küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt, kuidas on õige konteinerit ära visata. Järgige süstlite äraviskamisel ohutust.