

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Palynziq 2,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Palynziq 10 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Palynziq 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 2,5-miligramska napolnjena injekcijska brizga vsebuje 2,5 mg pegvaliaze (*pegvaliasum*) v 0,5 ml raztopine.

Ena 10-miligramska napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 mg pegvaliaze (*pegvaliasum*) v 0,5 ml raztopine.

Ena 20-miligramska napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg pegvaliaze (*pegvaliasum*) v 1 ml raztopine.

Jakost označuje količino dela fenilalanin amoniakliaze (rAvPAL) pegvaliaze brez upoštevanja pegilacije.

Učinkovina je kovalentni konjugat beljakovine fenilalanin amoniakliaze (rAvPAL)* z NHS-metoksipolietilen glikolom (NHS-PEG).

* rAvPAL iz bakterije *Anabaena variabilis*, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK v sevu *Escherichia coli*.

Jakost tega zdravila se ne sme primerjati s katero koli drugo pegilirano ali nepegilirano beljakovino iz iste terapevtske skupine. Za več informacij glejte poglavje 5.1.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Brezbarvna do blede rumena, bistra do nekoliko opalescentna raztopina s pH 6,6–7,4.

2,5-miligramska napolnjena injekcijska brizga:

Osmolalnost: 260–290 mOsm/kg

10- in 20-miligramska napolnjena injekcijska brizga:

Osmolalnost: 285–315 mOsm/kg, viskozna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Palynziq je indicirano za zdravljenje bolnikov s fenilketonurijo (PKU – phenylketonuria), starih 16 let in več, pri katerih je uravnavanje fenilalanina v krvi neustrezno (ravni fenilalanina v krvi presegajo 600 mikromolov/l) kljub predhodni obravnavi z razpoložljivimi možnostmi zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Palynziq mora voditi zdravnik z izkušnjami pri obravnavi PKU.

Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja je treba pridobiti raven fenilalanina v krvi. Spremljanje ravni fenilalanina v krvi se priporoča enkrat mesečno.

Vnos fenilalanina s hrano mora ostati nespremenljiv, dokler se ne vzpostavi vzdrževalni odmerek.

Režimi odmerjanja

Indukcija

Priporočeni začetni odmerek zdravila Palynziq je 2,5 mg, ki se daje enkrat na teden 4 tedne.

Titracija

Odmerek je treba postopno povečevati glede na prenašanje dnevnega vzdrževalnega odmerka, potrebnega za doseganje ravni fenilalanina v krvi v vrednosti 120–600 mikromolov/l v skladu s tabelo 1.

Vzdrževalno zdravljenje

Vzdrževalni odmerek je prilagojen posameznemu bolniku, s čimer se uravna njegova raven fenilalanina v krvi (tj. raven fenilalanina od 120 do 600 mikromolov/l), pri čemer se upošteva bolnikovo prenašanje zdravila Palynziq in vnos beljakovin s hrano (glejte tabelo 1).

Tabela 1: Priporočeni režim odmerjanja

	Odmerek¹, apliciran subkutano	Čas do naslednjega povečanja odmerka
Indukcija	2,5 mg enkrat tedensko	4 tedni ²
Titracija	2,5 mg dvakrat tedensko	1 teden ²
	10 mg enkrat tedensko	1 teden ²
	10 mg dvakrat tedensko	1 teden ²
	10 mg štirikrat tedensko	1 teden ²
	10 mg dnevno	1 teden ²
Vzdrževalno zdravljenje ³	20 mg dnevno	12 tednov do 24 tednov ²
	40 mg dnevno (2 zaporedni injiciranja z 20-miligramsko napolnjeno injekcijsko brizgo) ⁴	16 tednov ²
	60 mg dnevno (3 zaporedna injiciranja z 20-miligramsko napolnjeno injekcijsko brizgo) ⁴	Največji priporočeni odmerek

¹ Če so ravni fenilalanina v krvi nižje od 30 mikromolov/l, je treba vnos beljakovin s hrano povečati na ustrezno raven in nato po potrebi zmanjšati odmerek zdravila Palynziq (glejte poglavje 4.4 Hipofenilalaninemija).

² Pred posameznim povečanjem odmerka bo morda potrebnega več časa glede na bolnikovo prenašanje zdravila Palynziq.

³ Vzdrževalni odmerek se prilagodi posameznemu bolniku, da se doseže raven fenilalanina v krvi med 120 in 600 mikromoli/l.

⁴ Če je za enkratni odmerek potrebnih več injiciranj, se mora injiciranje izvesti ob istem času, pri čemer morajo biti mesta injiciranja med seboj oddaljena vsaj 5 cm. Odmerek se ne sme razdeliti na več manjših odmerkov čez dan (glejte Način uporabe).

Prilagajanje odmerkov

Med fazo titracije in vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Palynziq lahko pri bolnikih pride do ravni fenilalanina v krvi, nižjih od 30 mikromolov/l. Za zdravljenje hipofenilalaninemije je treba vnos beljakovin s hrano povečati na ustrezno raven in nato po potrebi zmanjšati odmerek zdravila Palynziq. Pri bolnikih, pri katerih se hipofenilalaninemija pojavi kljub vnosu ustreznih ravni beljakovin, se pričakuje, da je pri zdravljenju hipofenilalaninemije najučinkovitejše zmanjšanje odmerkov (glejte poglavje 5.2 Vpliv izpostavljenosti). Bolnike je treba spremljati vsaka 2 tedna, dokler ravni fenilalanina v krvi niso v klinično sprejemljivem razponu (glejte poglavje 4.4 Hipofenilalaninemija).

Če se hipofenilalaninemija razvije, preden se doseže dnevno odmerjanje, se lahko odmerek zmanjša na prejšnji titracijski odmerek. Če se hipofenilalaninemija razvije, ko se doseže dnevno odmerjanje, se lahko odmerek zmanjšuje po vsaj 10 mg, s čimer se dosežejo ravni fenilalanina v krvi v klinično sprejemljivem razponu in se tam vzdržujejo. Pri bolnikih, pri katerih se hipofenilalaninemija pojavi pri odmerku 10 mg/dan, se lahko odmerek zmanjša na 5 mg/dan.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Palynziq pri pediatričnih bolnikih od rojstva do starosti manj kot 16 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Trenutno razpoložljivi podatki za bolnike, stare od 16 do 18 let, so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1. Odmerjanje je pri teh bolnikih enako kot pri odraslih.

Način uporabe

Subkutana uporaba. Posamezna napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Zaradi možnosti akutne sistemske preobčutljivostne reakcije je potrebna premedikacija pred vsakim odmerkom med fazo indukcije in titracije (čas, preden se dosežejo ravni fenilalanina v krvi, nižje od 600 mikromolov/l, medtem ko bolnik prejema stabilen odmerek; glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti uporabo premedikacije z antagonistom receptorja H1, antagonistom receptorja H2 in antipiretikom. Med fazo vzdrževalnega zdravljenja se lahko znova razmisli o premedikaciji pri naknadnih injiciranjih glede na bolnikovo prenašanje zdravila Palynziq.

Dajanje začetnega odmerka oziroma začetnih odmerkov mora potekati pod nadzorom zdravstvenega delavca, pri čemer je treba bolnike skrbno opazovati vsaj 60 minut po tem začetnem injiciranju oz. vsakem od teh začetnih injiciranj (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pred prvim odmerkom zdravila Palynziq je treba bolnika poučiti o znakih in simptomih akutne sistemske preobčutljivostne reakcije ter o tem, da mora v primeru reakcije poiskati takojšnjo medicinsko pomoč. Prav tako je treba bolnika poučiti o pravilni uporabi pripomočka za injiciranje adrenalina (samoinjektorja ali napolnjene injekcijske brizge/peresnika).

Bolnikom je treba naročiti, naj imajo med zdravljenjem z zdravilom Palynziq pripomoček za injiciranje adrenalina vedno pri sebi.

Vsaj prvih 6 mesecev zdravljenja, ko si bolnik zdravilo injicira sam (tj. ko uporaba zdravila ne poteka pod nadzorom zdravstvenega delavca), mora biti pri vsakem injiciranju in vsaj 60 minut po njem prisoten opazovalec. Opazovalec je oseba, ki

- je prisotna ob bolniku med uporabo zdravila Palynziq in po njej,
- zna prepoznati znake in simptome akutne sistemske preobčutljivostne reakcije,
- lahko pokliče nujno medicinsko pomoč in aplicira adrenalin, če je potrebno.

Po 6 mesecih zdravljenja z zdravilom Palynziq se lahko znova razmisli o prisotnosti opazovalca.

Pred samostojnim samoinjiciranjem mora zdravstveni delavec:

- poučiti bolnika in oceniti njegovo sposobnost ustreznega samoinjiciranja tega zdravila;
- poučiti opazovalca o znakih in simptomih akutne sistemske preobčutljivostne reakcije ter o tem, da mora v primeru reakcije poiskati takojšnjo medicinsko pomoč. Prav tako mora opazovalca poučiti o pravilni uporabi pripomočka za injiciranje adrenalina (samoinjektorja ali napolnjene injekcijske brizge/peresnika).

Ponovna uporaba po blagih do zmernih akutnih sistemskih preobčutljivostnih reakcijah: zdravnik, ki je predpisal zdravilo, mora po odpravi prve blage do zmerne akutne sistemske preobčutljivostne reakcije razmisliti o tveganjih in koristih, povezanih s ponovno uporabo zdravila (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Ponovna uporaba s prvim odmerkom se mora izvesti pod nadzorom zdravstvenega delavca, ki zna obravnavati akutne sistemske preobčutljivostne reakcije.

Priporočeni mesti injiciranja na telesu sta: sredina sprednjega dela stegen in spodnji del trebuha z izjemo območja 5 cm okoli popka. Če injiciranje izvaja negovalec, sta primerni mesti injiciranja tudi zgornji del zadnjice in hrbtni del nadlakti.

Zdravilo Palynziq se ne sme injicirati v pigmentna znamenja, brazgotine, materina znamenja, podplutbe, izpuščaje ali območja, kjer je koža trda, občutljiva, pordela, poškodovana, opečena, vneta ali tetovirana. Preveriti je treba, ali je mesto injiciranja pordelo, otečeno ali občutljivo.

Bolnikom ali negovalcem je treba svetovati, naj menjajo mesta za subkutano injiciranje. Če je za enkratni odmerek potrebno več kot eno injiciranje, morajo biti posamezna mesta injiciranja med seboj oddaljena vsaj 5 cm.

Zdravilo Palynziq je bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina. Raztopina se ne sme uporabiti, če je razbarvana ali motna ali so v njej prisotni vidni delci.

4.3 Kontraindikacije

Huda sistemska preobčutljivostna reakcija ali ponovitev blage do zmerne akutne sistemske preobčutljivostne reakcije na pegvaliazo, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali drugo pegilirano zdravilo (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivostne reakcije

Preobčutljivostne reakcije zajemajo skupino izrazov, ki vključujejo akutne sistemske preobčutljivostne reakcije, druge sistemske preobčutljivostne reakcije, kot sta angioedem in serumska bolezen, ki se lahko pojavita v akutni ali kronični obliki, in lokalne preobčutljivostne reakcije, kot so reakcije na mestu injiciranja ali druge reakcije na koži. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Palynziq, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo, pri čemer se lahko te pojavijo kadar koli v času zdravljenja. Zdravilo Palynziq lahko prav tako poveča preobčutljivost na druga pegilirana zdravila za injiciranje (glejte Vpliv zdravila Palynziq na druga pegilirana zdravila za injiciranje). Tveganje za preobčutljivostno reakcijo je 2,6-krat večje v fazi indukcije/titracije kot v fazi vzdrževalnega zdravljenja.

Preobčutljivostne reakcije je treba obravnavati na podlagi stopnje resnosti reakcije; v kliničnih preskušanjih je to vključevalo prilagajanje odmerka, prekinitve ali prenehanje zdravljenja, dodatne antihistaminike, antipiretike, kortikosteroide, adrenalin in/ali kisik (glejte poglavji 4.2 Postopek uporabe in 4.8).

Akutne sistemske preobčutljivostne reakcije (tip III)

Mehanizem akutnih sistemskih preobčutljivostnih reakcij, ki so bile opažene v kliničnih preskušanjih, je bila preobčutljivost tipa III, ki ni bila posredovana s protitelesi razreda IgE, temveč z imunskimi kompleksi (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Pojav akutnih sistemskih preobčutljivostnih reakcij je vključeval kombinacijo naslednjih akutnih znakov in simptomov: sinkopo, hipotenzijo, hipoksijo, dispnejo, piskanje v pljučih, neugodje/tiščanje v prsnem košu, tahikardijo, angioedem (otekanje obraza, ustnic, oči in jezika), vročinske oblike, izpuščaji, urtikarijo, pruritus in prebavne težave (bruhanje, navzeo in diarejo). Akutne sistemske preobčutljivostne reakcije so se štejele za hude na podlagi prisotnosti cianoze ali nasičenosti s kisikom ($\text{SpO}_2 \leq 92\%$), hipotenzije (sistolčni krvni tlak, nižji od 90 mmHg pri odraslih) ali sinkope. Štirje od 16 bolnikov (1 %, 4/285) so občutili skupno 5 epizod akutne sistemske preobčutljivostne reakcije, ki so se štejele kot resne. Tveganje za akutne sistemske preobčutljivostne reakcije je bilo 6-krat večje v fazi indukcije/titracije kot v fazi vzdrževalnega zdravljenja.

Pri akutnih sistemskih preobčutljivostnih reakcijah sta potrebna zdravljenje z adrenalinom in takojšnja medicinska pomoč. Bolnikom, ki prejemajo to zdravilo, je treba predpisati pripomoček za injiciranje adrenalina (samoinjektor ali napolnjeno injekcijsko brizgo/peresnik). Bolnikom je treba naročiti, naj imajo med zdravljenjem z zdravilom Palynziq pripomoček za injiciranje adrenalina vedno pri sebi. Bolnike in opazovalca je treba poučiti o znakih in simptomih akutnih sistemskih preobčutljivostnih reakcij, ustrezni uporabi pripomočka za injiciranje adrenalina v nujnih primerih ter o tem, da je treba poiskati takojšnjo medicinsko pomoč. Pri predpisovanju zdravila Palynziq je treba znova razmisliti o tveganjih, povezanih z uporabo adrenalina. Za celotne informacije glejte informacije o adrenalinu. V primeru ponovitve blage do zmerne akutne sistemske preobčutljivostne reakcije morajo bolniki poiskati takojšno medicinsko pomoč in trajno prenehati zdravljenje z zdravilom Palynziq (glejte poglavje 4.3).

Zaradi možnosti akutnih sistemskih preobčutljivostnih reakcij je pred vsakim odmerkom med fazo indukcije in titracije potrebna premedikacija (glejte poglavje 4.2 Način uporabe). Bolnikom je treba naročiti uporabo premedikacije z antagonistom receptorja H1, antagonistom receptorja H2 in antipiretikom. Med fazo vzdrževalnega zdravljenja se lahko razmisli o premedikaciji pri naknadnih injiciranjih skladno z bolnikovim prenašanjem zdravila Palynziq. Vsaj prvih 6 mesecev zdravljenja, ko si bolnik zdravilo injicira sam (tj. ko uporaba zdravila ne poteka pod nadzorom zdravstvenega delavca), mora biti pri vsakem injiciranju in vsaj 60 minut po njem prisoten opazovalec (glejte poglavje 4.2 Način uporabe).

Druge sistemske preobčutljivostne reakcije

V primeru drugih hudih sistemskih preobčutljivostnih reakcij (npr. anafilaksije, hudega angioedema, hude serumske bolezni) morajo bolniki poiskati takojšnjo medicinsko pomoč in trajno prenehati zdravljenje z zdravilom Palynziq (glejte poglavje 4.3).

Ponovna uporaba po akutni sistemski preobčutljivostni reakciji

Po odpravi prve blage do zmerne akutne sistemske preobčutljivostne reakcije mora zdravnik, ki je predpisal zdravilo, razmisliti o tveganjih in koristih, povezanih s ponovno uporabo zdravila. Pri ponovni uporabi je treba prvi odmerek aplicirati s premedikacijo pod nadzorom zdravstvenega delavca, ki zna obravnavati akutne sistemske preobčutljivostne reakcije. Zdravnik, ki je predpisal zdravilo, bi moral nadaljevati dajanje premedikacije ali razmisliti o ponovnem dajanju premedikacije.

Titracija odmerka in čas, potreben za doseganje odziva

Čas do odziva (vzpostavitev ravni fenilalanina v krvi ≤ 600 mikromolov/l) se med bolniki razlikuje. Čas za doseganje odziva je znašal od 0,5 do 54 mesecev. Pri večini bolnikov (67 %) je bil odziv dosežen v 18 mesecih celotnega zdravljenja. Dodatnih 8 % bolnikov se je na zdravilo Palynziq odzvalo po 18 mesecih zdravljenja. Če se pri bolniku ne doseže klinično pomembno znižanje fenilalanina v krvi po 18 mesecih zdravljenja, je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja. Zdravnik se lahko skupaj z bolnikom odloči za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Palynziq pri tistih

bolnikih, pri katerih je mogoče opaziti druge koristne učinke (npr. možnost povečanja vnosa beljakovin iz nepredelane hrane ali izboljšanje nevrokognitivnih simptomov).

Vpliv zdravila Palynziq na druga pegilirana zdravila za injiciranje

Pri pegiliranih beljakovinah obstaja možnost, da sprožijo imunski odziv. Protitelesa se vežejo na del PEG pegvaliaze, zato lahko obstaja možnost za vezavo z drugimi pegiliranimi zdravili in povečano preobčutljivost na druga pegilirana zdravila za injiciranje. V študiji z enkratnim odmerkom zdravila Palynziq pri odraslih bolnikih s PKU je pri dveh bolnikih, ki sta prejela sočasne injekcije suspenzije medroksiprogesteron acetata, v kateri je bil PEG, prišlo do preobčutljivostnih reakcij. Pri enem od dveh bolnikov je prišlo do preobčutljivostne reakcije na 15. dan po enkratnem odmerku zdravila Palynziq v 15 minutah po prejemu medroksiprogesteron acetata in pozneje do akutne sistemske preobčutljivostne reakcije na 89. dan v 30 minutah po naslednjem odmerku suspenzije medroksiprogesteron acetata za injiciranje. Pri drugem bolniku je prišlo do preobčutljivostne reakcije na 40. dan po enkratnem odmerku zdravila Palynziq v 10 minutah po prejemu suspenzije medroksiprogesteron acetata za injiciranje. V kliničnih preskušanjih zdravila Palynziq so se pri večini bolnikov po zdravljenju z zdravilom Palynziq razvila protitelesa proti PEG razredov IgM in IgG (glejte poglavje 4.8). Vpliv protiteles proti PEG na klinične učinke drugih zdravil, ki vsebujejo PEG, ni znan.

Hipofenilalaninemija

V kliničnih preskušanjih se je pri 46 % bolnikov razvila hipofenilalaninemija (ravni fenilalanina v krvi, nižje od 30 mikromolov/l, pri dveh zaporednih meritvah). Tveganje za pojav hipofenilalaninemije je 2,1-krat večje v fazi vzdrževalnega zdravljenja kot v fazi indukcije/titracije (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje ravni fenilalanina v krvi se priporoča enkrat mesečno. V primeru hipofenilalaninemije je treba vnos beljakovin s hrano povečati na ustrezno raven in nato po potrebi zmanjšati odmerek zdravila Palynziq (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, pri katerih se hipofenilalaninemija pojavi kljub vnosu ustreznih ravni beljakovin, se pričakuje, da je pri zdravljenju hipofenilalaninemije najučinkovitejše zmanjšanje odmerkov. Bolnike, pri katerih se razvije hipofenilalaninemija, je treba spremljati vsaka 2 tedna, dokler raven fenilalanina v krvi ni v klinično sprejemljivem razponu. Dolgoročne klinične posledice kronične hipofenilalaninemije niso znane.

Na podlagi študij na živalih je lahko hipofenilalaninemija pri nosečnicah s PKU, ki se zdravijo z zdravilom Palynziq, povezana z neželenimi posledicami za plod (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Pred in med nosečnostjo je treba ravni fenilalanina v krvi pogosteje spremljati.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v napolnjeni injekcijski brizgi, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Palynziq pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri materi, ki je bila povezana s koncentracijami fenilalanina v krvi, nižjimi od normalnih ravni (glejte poglavje 5.3).

Neuravnane ravni fenilalanina v krvi (hiperfenilalaninemija) pred in med nosečnostjo so povezane s povečanim tveganjem za spontani splav, hudimi prirojenimi okvarami (vključno z mikrocefalijo in hudimi srčnimi napakami), intrauterinim zastojem rasti ploda in poznejšo umsko prizadetostjo z nizkim IQ. V primeru hipofenilalaninemije med nosečnostjo obstaja tveganje za intrauterini zastoj rasti ploda. Druga tveganja za nerojenega otroka zaradi hipofenilalaninemije niso bila dokazana.

Pred in med nosečnostjo je treba ravni fenilalanina v krvi pri materi strogo uravnavati tako, da se doseže raven med 120 in 360 mikromolov/l. Zdravilo Palynziq se ne priporoča med nosečnostjo, razen če je zaradi kliničnega stanja nosečnice potrebno zdravljenje s pegvaliazo in so bile druge strategije uravnavanja ravni fenilalanina izčrpane.

Dojenje

Ni znano, ali se pegvaliaza izloča v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki za živali so pokazali, da se pegvaliaza izloča v mleko. Pri mladičih teh živali ni bila zaznana sistemska izpostavljenost pegvaliazi. Tveganja za dojenčke ni mogoče izključiti. Zaradi pomanjkanja podatkov za ljudi se sme zdravilo Palynziq dajati doječim materam le, kadar se šteje, da potencialna korist odtehta potencialno tveganje za otroka.

Plodnost

Podatki za ljudi niso na voljo. Pri normalnih podganjih samicah so po dajanju zdravila Palynziq opazili zmanjšano stopnjo implantacije (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Palynziq ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Preobčutljivostne reakcije, ki vključujejo simptome, kot je omotica ali sinkopa, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih je pri večini bolnikov prišlo do reakcij na mestu injiciranja (93 %), artralgijske (86 %) in preobčutljivostnih reakcij (75 %). Klinično najpomembnejše preobčutljivostne reakcije vključujejo akutno sistemske preobčutljivostne reakcije (6 %), angioedem (7 %) in serumske bolezni (2 %) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

V kliničnih preskušanjih so bile stopnje neželenih učinkov najvišje v fazi indukcije in titracije (čas, preden se dosežejo ravni fenilalanina v krvi, nižje od 600 mikromolov/l, medtem ko bolnik prejema stabilen odmerek), kar sovпада z obdobjem, ko so bili titri protiteles razreda IgM in protiteles proti PEG najvišji. Stopnje so se s časom zmanjševale zaradi zorenja imunskega odziva (glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V tabeli 2 so prikazani neželeni učinki iz kliničnih preskušanj pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Palynziq.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči stopnji resnosti.

Tabela 2: Neželjeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Palynziq

Organski sistem po MedDRA	Neželjeni učinek(-ki)	Indukcija/titracija¹	Vzdrževalno zdravljenje
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfadenopatija	pogosti (9,8 %)	zelo pogosti (16 %)
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostna reakcija ²	zelo pogosti (65 %)	zelo pogosti (60 %)
	akutna sistemska preobčutljivostna reakcija ³	pogosti (4,6 %)	pogosti (1,7 %)
	angioedem ³	pogosti (5,6 %)	pogosti (2,8 %)
	serumska bolezen ³	pogosti (2,1 %)	občasni (0,6 %)
	anafilaksija ⁴	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti (42 %)	zelo pogosti (47 %)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj ²	zelo pogosti (19 %)	zelo pogosti (24 %)
	dispneja ²	pogosti (4,2 %)	pogosti (7,3 %)
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu ^{2, 5}	zelo pogosti (19 %)	zelo pogosti (30 %)
	navzea	zelo pogosti (25 %)	zelo pogosti (28 %)
	bruhanje	zelo pogosti (19 %)	zelo pogosti (27 %)
Bolezni kože in podkožja	alopecija	pogosti (6,7 %)	zelo pogosti (21 %)
	urtikarija	zelo pogosti (25 %)	zelo pogosti (24 %)
	izpuščaj	zelo pogosti (33 %)	zelo pogosti (24 %)
	pruritus	zelo pogosti (25 %)	zelo pogosti (23 %)
	eritem	zelo pogosti (11 %)	pogosti (6,7 %)
	luščenje kože	občasni (0,4 %)	pogosti (1,7 %)
	makulopapulozni izpuščaj	pogosti (3,5 %)	pogosti (1,79 %)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija ³	zelo pogosti (79 %)	zelo pogosti (67 %)
	mialgija	zelo pogosti (11 %)	zelo pogosti (12 %)
	otekanje sklepov	pogosti (6,0 %)	pogosti (3,9 %)
	mišično-skeletna okorelost	pogosti (4,2 %)	pogosti (5,6 %)
	okorelost sklepov	pogosti (6,3 %)	pogosti (2,2 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu injiciranja ³	zelo pogosti (93 %)	zelo pogosti (66 %)

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek(-ki)	Indukcija/titracija ¹	Vzdrževalno zdravljenje
Preiskave	hipofenilalaninemija	zelo pogosti (15 %)	zelo pogosti (65 %)
	znižanje ravni faktorja C3 komplementa ⁶	zelo pogosti (66 %)	zelo pogosti (73 %)
	znižanje ravni faktorja C4 komplementa ⁶	zelo pogosti (64 %)	zelo pogosti (39 %)
	zvišanje ravni CRP visoke občutljivosti ⁷	zelo pogosti (17 %)	zelo pogosti (13 %)

¹ Faza indukcije in titracije predstavlja čas, preden se ob prejetanju stabilnega odmerka dosežejo ravni fenilalanina v krvi, nižje od 600 mikromolov/l. Ko so bile ob prejetanju stabilnega odmerka dosežene ravni fenilalanina v krvi, nižje od 600 mikromolov/l, se je štelo, da so bolniki dosegli fazo vzdrževalnega zdravljenja.

² Preobčutljivostne reakcije zajemajo skupino izrazov, vključno z akutnimi sistemskimi preobčutljivostnimi reakcijami, ter se lahko izrazijo v obliki različnih simptomov, kot so angioedem, omotica, dispneja, izpuščaj, serumska bolezen in urtikarija.

³ Glejte Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

⁴ Pogostnosti anafilaksije, o kateri so poročali po začetku trženja, ni mogoče določiti.

⁵ Bolečine v trebuhu zajemajo naslednje izraze: bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha in neugodje v trebuhu.

⁶ Znižanje ravni faktorja C3/C4 komplementa je opredeljeno s spremembo z normalne ali visoke izhodiščne vrednosti komplementa na nizko vrednost komplementa, pridobljeno po izhodiščni vrednosti.

⁷ Predstavlja ravni CRP visoke občutljivosti (hs-CRP), višje od zgornje meje normalne vrednosti (več kot 0,287 mg/dl) v obdobju 6 mesecev.

Opis izbranih neželenih učinkov

Artralgijska ter drugi znaki in simptomi, povezani s sklepi

V kliničnih preskušanjih je 86 % bolnikov občutilo epizode z znaki artralgijske (vključno z bolečinami v hrbtu, mišično-skeletnimi bolečinami, bolečinami v udih in bolečinami v vratu). Artralgijska se je pojavila že pri prvem odmerku in se lahko pojavi kadar koli v času zdravljenja. Tveganje za pojav artralgijske je 3,1-krat večje v fazi indukcije/titracije kot v fazi vzdrževalnega zdravljenja.

Huda artralgijska (huda bolečina, ki omejuje vsakodnevne dejavnosti samooskrbe) se je pojavila pri 5 % bolnikov. Epizode artralgijske so bile obravnavane s sočasno uporabo zdravil (npr. nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, glukokortikoidi in/ali antipiretiki), zmanjšanjem odmerka, prekinitvijo zdravljenja ali trajno prekinitvijo zdravljenja, pri čemer se je 97 % epizod artralgijske odpravilo do zaključka študije.

Do persistentne artralgijske (s trajanjem vsaj 6 mesecev) je prišlo pri 7 % bolnikov. Pri 96 % epizod odmerka ni bil spremenjen, vse epizode persistentne artralgijske pa so se odpravile brez posledic.

Reakcije na mestu injiciranja

O reakcijah na mestu injiciranja so poročali pri 93 % bolnikov. Najpogostejše reakcije na mestu injiciranja (prisotne pri vsaj 10 % bolnikov) so bile reakcija, eritem, podplutba, pruritus, bolečina, oteklina, izpuščaj, induracija in urtikarija. Tveganje za pojav reakcij na mestu injiciranja je 5,2-krat večje v fazi indukcije/titracije kot v fazi vzdrževalnega zdravljenja.

Reakcije na mestu injiciranja so se pojavile že pri prvem odmerku in se lahko pojavijo kadar koli v času zdravljenja. Povprečno trajanje reakcije na mestu injiciranja je bilo 10 dni, pri čemer se je 99 % reakcij na mestu injiciranja odpravilo do zaključka študije.

Poročali so o treh reakcijah na mestu injiciranja z znaki granulomatozne kožne lezije (vsaka reakcija se je pojavila pri enem bolniku): granulomatoznem dermatitisu (pojavil se je 15 mesecev po zdravljenju z zdravilom Palynziq in trajal 16 dni), ksantogranulomu (pojavil se je 12 mesecev po zdravljenju z zdravilom Palynziq in trajal 21 mesecev) in lipoidni diabetični nekrobiozi (pojavila se je 9 mesecev po zdravljenju z zdravilom Palynziq in trajala 9 mesecev). Lipoidna diabetična nekrobioza je bila zdravljena z injiciranjem steroidov, pri čemer se je zapletla zaradi okužbe z bakterijo *Pseudomonas*. Vse omenjene reakcije na mestu injiciranja so se odpravile. En bolnik je poročal o okužbi mehkega tkiva, povezani z mezenteričnim panikulitisom, zaradi česar se je prenehal zdraviti.

Kožne reakcije (ki niso omejene na mesto injiciranja) s trajanjem ≥ 14 dni

V kliničnih preskušanjih so se pri 47 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Palynziq, pojavile kožne reakcije (ki niso omejene na mesto injiciranja) s trajanjem vsaj 14 dni. Tveganje za pojav kožnih reakcij, ki trajajo vsaj 14 dni, je 1,5-krat večje v fazi indukcije/titracije kot v fazi vzdrževalnega zdravljenja.

Najpogostejše kožne reakcije (vsaj 5 % bolnikov), o katerih so poročali, so bile pruritus, izpuščaj, eritem in urtikarija. Druge reakcije, o katerih so poročali, so vključevale luščenje kože, generalizirani izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj in pruritični izpuščaj. Povprečno (SD) trajanje teh reakcij je znašalo 63 (76) dni, pri čemer se je 86 % teh reakcij odpravilo do zaključka študije.

Imunogenost

Pri vseh bolnikih, zdravljenih z zdravilom Palynziq, se je razvil trajen odziv skupnih protiteles proti pegvaliazi (TAb – total anti-pegvaliaze antibodies), pri čemer so bili rezultati skoraj vseh bolnikov pozitivni do 4. tedna. Povprečna vrednost titrov TAb se je med dolgotrajnim zdravljenjem ohranila (več kot 3 leta od začetka zdravljenja). Pri skoraj vseh bolnikih, ki so se zdravili, so bila zaznana protitelesa proti fenilalanin-amoniakliazi (PAL – phenylalanine ammonia lyase) razreda IgM do 2. meseca po začetku zdravljenja, pri čemer so se incidenca in povprečni titri s časom postopno zniževali. Protitelesa proti PAL razreda IgG so bila zaznana pri skoraj vseh bolnikih do 4. meseca in povprečni titri so bili razmeroma stabilni pri dolgotrajnem zdravljenju. Odzivi protiteles proti PEG razredov IgM in IgG, ki jih je inducirala pegvaliaza, so bili zaznani pri skoraj vseh bolnikih, pri čemer so povprečni titri dosegli največjo vrednost od 1 do 3 mesece po začetku zdravljenja, nato pa so se pri večini bolnikov vrnili na izhodiščne vrednosti od 6 do 9 mesecev po začetku zdravljenja. Nevtralizacijska protitelesa (NAb – neutralising antibodies), ki lahko inhibirajo aktivnost encima PAL, so bila sčasoma zaznana pri večini bolnikov do prvega leta po začetku zdravljenja, pri dolgotrajnem zdravljenju pa so se ohranili relativno stabilni povprečni titri.

Vseh 16 bolnikov, pri katerih so se pojavile akutne sistemske preobčutljivostne reakcije, je imelo negativne rezultate za protitelesa razreda IgE, specifična za pegvaliazo, v času, ko je prišlo do epizode akutne sistemske preobčutljivostne reakcije. Te reakcije so imele znake mehanizma preobčutljivosti tipa III, posredovanega z imunskimi kompleksi, in so bile najpogostejše v zgodnjih fazah zdravljenja (med indukcijo in titracijo), ko so v zgodnjem imunskem odzivu prevladovali odzivi protiteles IgM proti PEG, IgG proti PEG in IgM proti PAL, ravni faktorja C3/C4 pa so bile najnižje. Pogostnost preobčutljivostnih reakcij se je s časom zmanjšala v fazi vzdrževalnega zdravljenja z zmanjšanjem incidence teh protiteles, ravni faktorja C3/C4 pa so se vrnile na vrednosti blizu izhodiščne. Na podlagi prisotnosti titrov protiteles ni bilo mogoče napovedati preobčutljivostnih reakcij.

V kliničnih preskušanjih je bila opažena neposredna korelacija med plazemsko izpostavljenostjo pegvaliazi in zmanjšanjem ravni fenilalanina v krvi. Plazemska izpostavljenost pegvaliazi je bila primarno odvisna od imunskega odziva na pegvaliazo. Pri bolnikih z nižjo vrednostjo titrov protiteles za vse analite protiteles, vključno z NAb, je bila koncentracija pegvaliaze višja, in sicer zaradi manjšega očistka pegvaliaze z imunskim odzivom. Zato je bil razvoj hipofenilalaninemije pri teh bolnikih verjetnejši. Bolniki z višjo vrednostjo titrov protiteles so potrebovali večje odmerke, da ni prišlo do očistka in da se je doseglo zmanjšanje ravni fenilalanina v krvi. Vendar pa zaradi velike raznolikosti vrednosti titrov protiteles pri bolnikih na podlagi nikakršnega posebnega titra protiteles ni

bilo mogoče napovedati, kakšen odmerek pegvaliaze je potreben za doseganje pomembnega znižanja ravni fenilalanina v krvi ali za razvoj hipofenilalaninemije. V zgodnjem obdobju zdravljenja (manj kot 6 mesecev po dajanju zdravila Palynziq), ko je bil očistek z imunskim odzivom velik, odmerki pa majhni, so bolniki z višjo vrednostjo titrov protiteles dosegli manjše znižanje ravni fenilalanina v krvi. Po koncu zorenja zgodnjega imunskega odziva (več kot 6 mesecev po aplikaciji zdravila Palynziq) in prilagoditvi odmerka za vzdrževanje uravnane ravni fenilalanina v krvi pri dolgotrajnem zdravljenju so se povprečne ravni fenilalanina v krvi še naprej nižale pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje (glejte poglavje 5.1). Pri dolgotrajnem zdravljenju je bila vrednost titrov protiteles stabilna in povečani odmerki niso bili povezani z večjo vrednostjo titrov protiteles. Povprečna količina odmerka se je tako pri dolgotrajnem zdravljenju stabilizirala in terapevtski učinek se je ohranil.

Pediatrična populacija

Za pediatrične bolnike, mlajše od 16 let, ni na voljo podatkov.

Dvanajst bolnikov (11 bolnikov iz študije 301), starih od 16 do 18 let, se je zdravilo z zdravilom Palynziq. Neželeni učinki pri njih so bili glede na vrsto in pogostnost podobnim tistim, ki so se pojavili pri odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so se preskušali odmerki pegvaliaze do 150 mg/dan; po teh večjih odmerkih ni prišlo do nobenih posebnih znakov ali simptomov. Ni bilo opaženih razlik v varnostnem profilu. Za obvladovanje neželenih učinkov glejte poglavji 4.4 in 4.8.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za boleznih prebavil in presnove, encimi, oznaka ATC: A16AB19

Pegvaliaza je konjugat beljakovine rAvPAL z linearnim NHS-PEG mase 20 kDa pri stopnji substitucije 28–44 molov za polimer/mol beljakovine. Povprečna molekulska masa znaša približno 1.000 kDa, pri čemer beljakovinski del znaša približno 248 kDa.

Mehanizem delovanja

Pegvaliaza je pegilirani rekombinantni encim fenilalanin amoniakliaza, ki pretvori fenilalanin v amoniak in *trans*-cinamično kislino, ki se primarno izločata s presnovo v jetrih.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinki zdravila Palynziq pri zdravljenju PKU so se pokazali pri bolnikih s fenilketonurijo v študiji 301, nezaslepljeni študiji za začetek zdravljenja z zdravilom Palynziq, in študiji 302, nadaljnji študiji za ocenjevanje učinkovitosti.

Študija 301: začetek zdravljenja (indukcija in titracija)

Študija 301 je nezaslepljena, randomizirana (1 : 1), multicentrična študija bolnikov s PKU za ocenjevanje varnosti in prenašanja samoapliciranega zdravila Palynziq pri režimu odmerjanja za indukcijo/titracijo/vzdrževalno zdravljenje. 261 vključenih bolnikov je bilo starih od 16 do 55 let (povprečje: 29 let), njihova povprečna izhodiščna vrednost fenilalanina v krvi pa je znašala 1.233 mikromolov/l. Na začetku zdravljenja je imelo 253 (97 %) bolnikov neustrezno uravnano raven fenilalanina v krvi (raven fenilalanina v krvi, večjo od 600 mikromolov/l), pri 8 bolnikih pa je raven fenilalanina v krvi znašala 600 mikromolov/l ali manj. Bolniki, ki so se pred tem zdravili s sapropterinom, so se morali prenehati zdraviti vsaj 14 dni pred prvim odmerkom zdravila Palynziq. V izhodišču je 149 (57 %) bolnikov del svojega skupnega vnosa beljakovin prejemalo z živili za posebne zdravstvene namene, 41 od 261 (16 %) bolnikov pa je bilo na dieti z omejenim vnosom fenilalanina (kar pomeni, da so več kot 75 % skupnega vnosa beljakovin prejeli z živili za posebne zdravstvene namene). Bolniki so zdravljenje z zdravilom Palynziq začeli z režimom odmerjanja za indukcijo (4-tedensko jemanje 2,5 mg enkrat na teden), titracija pa se je izvajala postopoma (povečevanje odmerka in pogostnosti), da so dosegli svoj randomizirani ciljni odmerek 20 mg enkrat na dan ali 40 mg enkrat na dan. Trajanje titracije se je razlikovalo glede na bolnika in je temeljilo na njegovem prenašanju zdravila (do 30 tednov). Za to študijo je bilo obdobje vzdrževalnega zdravljenja opredeljeno kot vsaj 3-tedensko dajanje randomiziranega odmerka 20 mg ali 40 mg enkrat na dan.

Od 261 vključenih bolnikov jih je 195 (75 %) doseglo svoj randomizirani vzdrževalni odmerek (103 bolniki v skupini z 20 mg enkrat na dan in 92 bolnikov v skupini s 40 mg enkrat na dan). Bolniki v randomizirani skupini z 20 mg enkrat na dan so svoj vzdrževalni odmerek dosegli pri mediani časa 10 tednov (razpon: 9 do 29 tednov), bolniki v skupini s 40 mg enkrat na dan pa so svoj vzdrževalni odmerek dosegli pri mediani časa 11 tednov (razpon: od 10 do 33 tednov). Od 261 bolnikov, vključenih v študijo 301, je 152 bolnikov sodelovanje nadaljevalo v obdobju ocenjevanja primernosti študije 302, 51 bolnikov pa je bilo iz študije 301 neposredno vključenih v dolgotrajno podaljšano obdobje študije 302.

Študija 302: ocenjevanje učinkovitosti

Študija 302 je bila nadaljnja študija (po študiji 301) in je vključevala nezaslepljeno obdobje ocenjevanja primernosti; dvojno slepo, s placebom kontrolirano obdobje preskušanja z randomiziranim prenehanjem dajanja zdravila (RDT – randomised discontinuation trial) in dolgotrajno nezaslepljeno podaljšano obdobje.

Obdobje ocenjevanja primernosti

Skupno 164 bolnikov, ki so se predhodno zdravili z zdravilom Palynziq (152 bolnikov iz študije 301 in 12 bolnikov iz drugih preskušanj z zdravilom Palynziq), je zdravljenje nadaljevalo do 13 tednov.

Od 164 bolnikov, ki so bili vključeni v obdobje ocenjevanja primernosti študije 302, je 86 bolnikov izpolnjevalo merilo primernosti (doseženo vsaj 20-odstotno znižanje povprečne ravni fenilalanina v krvi glede na izhodiščno vrednost pred zdravljenjem pri randomiziranem odmerku v 13 tednih) in so bili vključeni v obdobje preskušanja z randomiziranim prenehanjem dajanja zdravila (RDT), 12 bolnikov se je prenehalo zdraviti, 57 bolnikov pa ni bilo vključenih v obdobje RDT in je nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Palynziq v dolgotrajnem podaljšanem obdobju študije 302, v katerem je bilo mogoče povečati odmerek.

Obdobje preskušanja z randomiziranim prenehanjem dajanja zdravila (RDT)

V dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju z randomiziranim prenehanjem dajanja zdravila (RDT) so bolniki 8 tednov v razmerju 2 : 1 randomizirano še naprej prejemali svoj randomizirani odmerek zdravila (20 mg/dan ali 40 mg/dan) ali so začeli prejemati ustrezni odmerek placeba.

Primarni izid je bila sprememba ravni fenilalanina v krvi med izhodiščno vrednostjo za obdobje RDT in vrednostjo v 8. tednu obdobja RDT. Bolniki, zdravljeni z zdravilom Palynziq, so po 8 tednih lahko vzdrževali nižano raven fenilalanina v krvi v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in katerih raven fenilalanina v krvi se je po tem obdobju vrnila na izhodiščno vrednost pred zdravljenjem ($p < 0,0001$, glejte tabelo 3).

Tabela 3: Povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (LS) v 8. tednu obdobja RDT glede na izhodiščno vrednost koncentracije fenilalanina v krvi (mikromol/l) za obdobje RDT pri bolnikih s PKU (študija 302)

Randomizirana skupina v študiji	Koncentracija fenilalanina v krvi (mikromol/l) Povprečje (SD)			Povprečna sprememba LS v 8. tednu glede na izhodiščno vrednost za obdobje RDT študije 302 (95-odstotni IZ)	Razlika pri zdravljenjih pri povprečni spremembi LS (95-odstotni IZ) P-vrednost ²
	Izhodiščna vrednost pred zdravljenjem ¹	Izhodiščna vrednost za obdobje RD T v študiji 302	Vrednost v 8. tednu obdobja RDT v študiji 302		
20 mg zdravila Palynziq enkrat na dan ³	1.450,2 (310,5) n = 29	596,8 (582,8) n = 29	553,0 (582,4) n = 26	-23,3 (-156,2; 109,7)	-973,0 (-1.204,2; -741,9) p < 0,0001
20 mg placeba enkrat na dan ⁴	1.459,1 (354,7) n = 14	563,9 (504,6) n = 14	1.509,0 (372,6) n = 13	949,8 (760,4; 1.139,1)	
40 mg zdravila Palynziq, enkrat na dan ³	1.185,8 (344,0) n = 29	410,9 (440,0) n = 29	566,3 (567,5) n = 23	76,3 (-60,2; 212,8)	-588,5 (-830,1; -346,9) p < 0,0001
40 mg placeba enkrat na dan ⁴	1.108,9 (266,8) n = 14	508,2 (363,7) n = 14	1.164,4 (343,3) n = 10	664,8 (465,5; 864,1)	

¹ Raven fenilalanina v krvi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Palynziq.

² Glede na metodo mešanega modela ponovljene meritve (MMRM), pri čemer so skupina zdravljenja, obisk in interakcija skupina zdravljenja-obisk (časovni profil sprememb ravni fenilalanina v krvi je ocenjen ločeno za posamezno skupino zdravljenja) dejavniki prilagoditve izhodiščne koncentracije fenilalanina v krvi.

³ Devet bolnikov je bilo v skupinah zdravljenja z zdravilom Palynziq (20 mg/dan ali 40 mg/dan) izključenih iz analize 8. tedna: 4 bolniki zaradi neželenih dogodkov niso zaključili obdobja RDT (1 bolnik se je prenehal zdraviti, 3 bolniki pa so prešli na zdravljenje v dolgotrajnem podaljšanem obdobju), za preostalih 5 bolnikov pa se ni pridobila ocena fenilalanina v obdobju 8. tedna (43. do 56. dan).

⁴ Pet bolnikov je bilo v skupinah, ki so prejemale placebo (20 mg/dan ali 40 mg/dan), izključenih iz analize 8. tedna:

1 bolnik zaradi neželenega dogodka ni zaključil obdobja RDT in je prešel na zdravljenje v dolgotrajnem podaljšanem obdobju, za preostale 4 bolnike pa se ni pridobila ocena fenilalanina v obdobju 8. tedna (43. do 56. dan).

V tem obdobju so se ocenjevali tudi simptomi, povezani z nepozornostjo in razpoloženjem. V teh 8 tednih ni bilo opaženih razlik glede nepozornosti ali razpoloženja med bolniki, randomiziranimi na prejetje placeba, in bolniki, randomiziranimi na prejetje zdravila Palynziq.

Dolgotrajno podaljšano obdobje

Bolniki so zdravljenje z zdravilom Palynziq nadaljevali v dolgotrajnem nezaslepljenem podaljšanem obdobju, zdravnik pa jim je prilagodil odmerek (5, 10, 20, 40 in 60 mg/dan), da bi se doseglo nadaljnje znižanje ravni fenilalanina v krvi in vzdrževale predhodno dosežene ravni fenilalanina.

Skupna izkušnja z zdravljenjem v študiji 301 in študiji 302

V času zaključka študij se je 188 od 261 bolnikov zdravilo vsaj 1 leto, 4 bolniki so zaključili zdravljenje, 69 pa se jih je prenehalo zdraviti v prvem letu. Od teh 188 bolnikov se je 165 bolnikov zdravilo vsaj 2 leti, 22 bolnikov se je prenehalo zdraviti v drugem letu, 9 bolnikov pa po 2 letih zdravljenja. Od 100 bolnikov, ki so se prenehali zdraviti, se je 40 bolnikov prenehalo zdraviti zaradi neželenega dogodka, 29 bolnikov se je samih odločilo prenehati zdravljenje, 10 bolnikov je zdravljenje prekinilo zaradi odločitve zdravnika, 21 bolnikov pa zaradi drugih razlogov (npr. neodzivnost na nadaljnje spremljanje, zanositev ali odklon od protokola).

Rezultati učinkovitosti glede na čas so predstavljeni v tabeli 4 in sliki 1.

Ravni fenilalanina glede na čas

Povprečne ravni fenilalanina v krvi so se znižale z izhodiščne vrednosti 1.233 mikromolov/l na 565 mikromolov/l (12. mesec; n = 164) in 333 mikromolov/l (24. mesec; n = 89). Ta znižanja povprečnih ravni fenilalanina v krvi so se ohranila v 36. mesecu (371 mikromolov/l; n = 84) (glejte tabelo 4 in sliko 1). Mediana spremembe glede na izhodiščno vrednost je znašala -634 mikromolov/l (12. mesec), -968 mikromolov/l (24. mesec) in -895 mikromolov/l (36. mesec).

Nepozornost v okviru ADHD in zmedenost po PKU-POMS glede na čas

Simptomi nepozornosti so se ocenjevali s podlestvico za nepozornost v okviru ocenjevalne lestvice za motnjo aktivnosti in pozornosti glede na ocene raziskovalca (ADHD-RS IV). Podlestvica za nepozornost v okviru ADHD-RS IV vsebuje vrednosti od 0 do 27, pri čemer višje vrednosti pomenijo višjo stopnjo motnje, vrednost pod 9 pa pomeni, da bolnik nima simptomov (tj. ima vrednost, ki je v normativnem razponu). Rezultati glede na čas, pridobljeni s podlestvico za nepozornost v okviru ADHD, so prikazani v tabeli 4. Povprečno znižanje vrednosti (kar nakazuje na izboljšanje) glede na izhodiščno vrednost za nepozornost v okviru ADHD-RS je bilo višje od najmanjše klinično pomembne razlike (MCID – minimally clinical important difference) pri odraslih z ADHD (opredeljeno kot znižanje za vsaj 5,2), in sicer v 18. mesecu (n = 168; znižanje za 5,3), 24. mesecu (n = 159; znižanje za 5,9) in 36. mesecu (n = 142; znižanje za 6,6). Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo za nepozornost v okviru ADHD > 9 (kar kaže na simptome nepozornosti v izhodiščni vrednosti) je bilo povprečno znižanje vrednosti za nepozornost v okviru ADHD glede na izhodiščno vrednost (kar nakazuje na izboljšanje) večje od ocenjene najmanjše klinično pomembne razlike (MCID) pri odraslih z ADHD, in sicer v 12. mesecu (n = 80; znižanje za 7,8), 18. mesecu (n = 78; znižanje za 8,9), 24. mesecu (n = 76; znižanje za 9,6) in 36. mesecu (n = 66; znižanje za 10,7).

Simptomi v povezavi z razpoloženjem (povezani z zmedenostjo, utrujenostjo, depresijo, napetostjo/tesnobo, zavzetostjo in jezo) so se ocenili s profilom razpoloženjskih stanj (POMS – Profile of Mood States), ki je bil posebej prilagojen za PKU (PKU-POMS). Podlestvica za zmedenost PKU-POMS (z vrednostmi od 0 do 12 točk, pri čemer več točk pomeni višjo stopnjo motnje) se je štela kot najnatančnejša pri določanju sprememb ravni fenilalanina v krvi. Rezultati glede na čas, pridobljeni s podlestvico za zmedenost PKU-POMS, so prikazani v tabeli 4. Povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost podlestvice za zmedenost PKU-POMS (kar nakazuje na izboljšanje) je bila večja od najmanjše klinično pomembne razlike (MCID) (opredeljene kot znižanje za vsaj 1), in sicer v 12. mesecu (n = 130; znižanje za 1,6), 18. mesecu (n = 123; znižanje za 2), 24. mesecu (n = 116; znižanje za 2,2) in 36. mesecu (n = 103; znižanje za 2,2).

Spremembe glede na čas pri vnosu beljakovin iz nepredelane hrane

Mediana vnosa beljakovin iz nepredelane hrane se je povečala v 12. mesecu (4-gramsko povečanje glede na izhodiščno vrednost), 24. mesecu (14-gramsko povečanje glede na izhodiščno vrednost) in 36. mesecu (20-gramsko povečanje glede na izhodiščno vrednost).

Slika 1: Povprečne (SE) ravni fenilalanina glede na čas

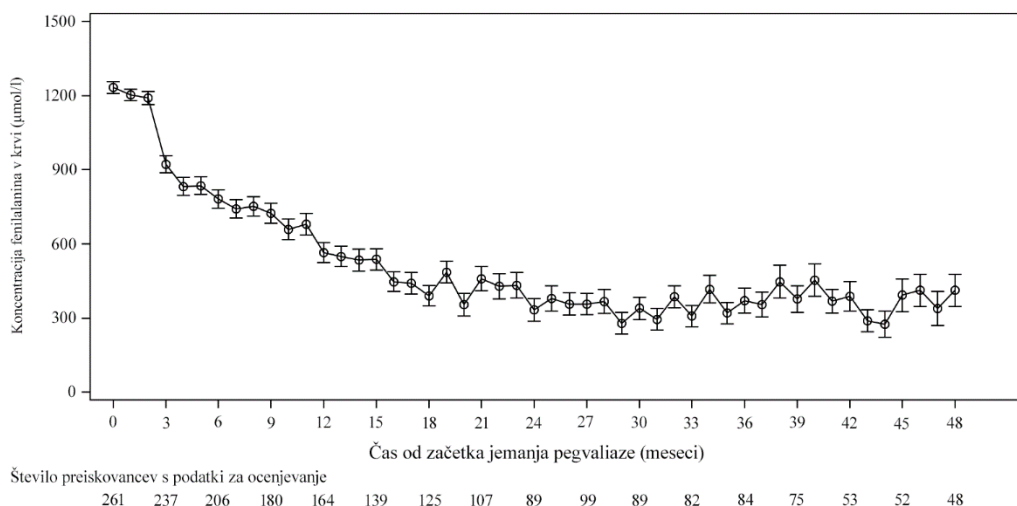


Tabela 4: Rezultati učinkovitosti v 12. mesecu, 18. mesecu, 24. mesecu in 36. mesecu pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Palynziq

	Izhodiščna vrednost	12. mesec	18. mesec	24. mesec	36. mesec
Fenilalanin v krvi¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Povprečna vrednost (SD) fenilalanina v krvi (mikromol/l)	1.233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Sprememba glede na izhodiščno vrednost (mikromol/l)					
Povprečje (SD)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Mediana		-634	-920	-968	-895
Podlestvica za nepozornost v okviru ADHD³ (ocene raziskovalca)					
N	253	178	175	166	147
Povprečna (SD) vrednost za nepozornost	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Sprememba glede na izhodiščno vrednost za nepozornost (n) ⁴	-	n = 172	n = 168	n = 159	n = 142
Povprečje (SD)		-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,6 (6,1)
Mediana		-4	-5	-5	-5
Podlestvica za nepozornost v okviru ADHD³ (ocene raziskovalca) z izhodiščno vrednostjo > 9					
N	116	80	78	76	66
Povprečna (SD) vrednost za nepozornost	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Sprememba glede na izhodiščno vrednost za nepozornost (n) ⁴	-	n = 80	n = 78	n = 76	n = 66
Povprečje (SD)		-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,7 (6,0)
Mediana		-7	-9	-10	-12

	Izhodiščna vrednost	12. mesec	18. mesec	24. mesec	36. mesec
Podlestvica za zmedenost PKU-POMS³ (samoocena)					
N	170	181	178	168	152
Povprečna (SD) vrednost za zmedenost	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Sprememba glede na izhodiščno vrednost za zmedenost (n) ⁴	-	n = 130	n = 123	n = 116	n = 103
Povprečje (SD)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Mediana		-1	-2	-2	-2
Vnos beljakovin iz nepredelane hrane (g)					
N	250	160	111	83	80
Povprečje (SD)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Sprememba glede na izhodiščno vrednost vnosa beljakovin (n) ⁴	-	n = 154	n = 106	n = 80	n = 78
Povprečje (SD)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Mediana		4	9	14	20

¹ Vrednosti fenilalanina, pridobljene po izhodiščni vrednosti, so bile pripisane najbližjemu obisku v enem mesecu (tj. v obdobju 1 meseca).

² Pomeni število bolnikov, ki so na datum prenehanja zbiranja podatkov dosegli časovno točko v zdravljenju (12. mesec/18. mesec/24. mesec/36. mesec) in so imeli na določeni časovni točki načrtovano ocenjevanje ravni fenilalanina.

³ Vrednosti za nepozornost v okviru ADHD/zmedenost po PKU/POMS, pridobljene po izhodiščni vrednosti, so bile pripisane najbližjemu obisku v 3 mesecih (tj. v obdobju 3 mesecev).

⁴ Sprememba glede na izhodiščno vrednost je temeljila na preiskovancih, za katere so bile na voljo meritve za obe časovni točki. Na začetku študije se izhodiščna vrednost za nepozornost v okviru ADHD in izhodiščna vrednost za zmedenost po POMS nista pridobili za vse preiskovance.

Od 253 bolnikov, ki so imeli v študiji 301 v izhodišču neustrezno uravnan fenilalanin v krvi (ravni fenilalanina v krvi, višje od 600 mikromolov/l), je:

- 54 % bolnikov, 69 % bolnikov in 72 % bolnikov doseglo raven fenilalanina v krvi, ki je znašala ≤ 600 mikromolov/l, in sicer do 12. meseca, 24. meseca in 36. meseca (v tem zaporedju);
- 44 % bolnikov, 62 % bolnikov in 67 % bolnikov doseglo raven fenilalanina v krvi, ki je znašala ≤ 360 mikromolov/l, in sicer do 12. meseca, 24. meseca in 36. meseca (v tem zaporedju).

Vpliv znižanja ravni fenilalanina v krvi na nepozornost v okviru ADHD in zmedenost po PKU-POMS
 Analiza podlestick za nepozornost v okviru ADHD in zmedenost PKU-POMS, ki je obravnavala spremembo vrednosti fenilalanina v krvi glede na izhodiščno vrednost v kvartilih, je pokazala, da so bolniki z največjim znižanjem vrednosti fenilalanina dosegli največje izboljšanje po podlestickah za nepozornost v okviru ADHD in zmedenost PKU-POMS.

Pediatrična populacija

Za pediatrične bolnike, mlajše od 16 let, ni na voljo podatkov.

Od 261 bolnikov v študiji 301 je bilo 11 bolnikov ob vključitvi v študijo starih med 16 in 18 let. Vseh 11 bolnikov je imelo v izhodišču neustrezno uravnan fenilalanin v krvi (ravni fenilalanina v krvi, višje od 600 mikromolov/l). V tej študiji se je za te bolnike izvajal enak režim odmerjanja za indukcijo/titracijo/vzdrževalno zdravljenje kot za bolnike, stare 18 let in več. Povprečna (SD) sprememba glede na izhodiščno vrednost je znašala 20 (323) mikromolov/l (12. mesec; n = 9), -460 (685) mikromolov/l (24. mesec; n = 5) in -783 (406) mikromolov/l (36. mesec; n = 5). Od 11 bolnikov, ki so bili prvotno vključeni v študijo 301, so 3 bolniki raven fenilalanina v krvi ≤ 600 mikromolov/l dosegli do 12. meseca, 7 bolnikov je ta prag doseglo do 24. meseca, 8 bolnikov pa do 36. meseca.

Evropska agencija za zdravila je za zdravljenje hiperfenilalaninemije začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Palynziq za eno ali več podskupin pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pegvaliaza je pegilirana rekombinantna fenilalanin amoniakliaza (rAvPAL), pridobljena iz cianobakterije *Anabaena variabilis*, ki je vzgojena v sev *Escherichia coli*. Namen pegilacije beljakovine rAvPAL je zmanjšanje imunskega prepoznavanja bakterijske beljakovine rAvPAL in povečanje razpolovnega časa.

Farmakokinetika pegvaliaze kaže visoko inter- in intravariabilnost bolnikov, in sicer zaradi heterogenosti imunskega odziva pri odraslih bolnikih s PKU. Imunski odziv vpliva na očistek in čas do doseženega stanja dinamičnega ravnovesja. Imunski odziv se stabilizira v 6–9 mesecih celotnega zdravljenja.

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem odmerku (0,01, 0,03 ali 0,1 mg/kg) se pegvaliaza absorbira počasi z mediano t_{max} 3,5–4 dni (posamezni razpon 2,5–7 dni). Različna mesta injiciranja na telesu ne vplivajo na biološko uporabnost (glejte poglavje 4.2). Absolutna biološka uporabnost pri ljudeh ni znana.

Porazdelitev

Povprečje (SD) navideznega volumna porazdelitve (Vz/F) pri stanju dinamičnega ravnovesja po odmerku 20 mg in 40 mg je znašalo 26,4 l (64,8 l) in 22,2 l (19,7 l), v tem zaporedju.

Biotransformacija

Po vnosu v celice se pričakuje, da se fenilalanin amoniakliaza (PAL) metabolizira prek katabolnih poti ter se razgradi v majhne peptide in aminokisliline; molekula PEG je metabolno stabilna ter naj bi se ločila od beljakovine PAL in primarno izločila s filtracijo v ledvicah.

Izločanje

Po ponavljajočem odmerjanju se pegvaliaza primarno izčisti z imunskimi mehanizmi. V kliničnih študijah so bila protitelesa proti PAL, PEG in pegvaliazi večinoma prepoznana kot protitelesa razredov IgG in IgM. Opaženi so bili tudi relativno nizki titri protiteles razreda IgE. V fazi vzdrževalnega zdravljenja se pričakuje, da se stanje dinamičnega ravnovesja doseže 4–24 tednov po začetku dajanja vzdrževalnega odmerka. Povprečni (SD) razpolovni čas pri 20 mg in 40 mg je bil 47,3 ure (41,6 ure) in 60,2 ure (44,6 ure), v tem zaporedju. Posamezne vrednosti razpolovnega časa znašajo od 14 do 132 ur. Pričakuje se, da se molekula PEG primarno izloči s filtracijo v ledvicah.

Linearnost/nelinearnost

Pri povečanju odmerka z 20 mg/dan na 40 mg/dan in s 40 mg/dan na 60 mg/dan je bilo opaženo več kot proporcionalno povečanje izpostavljenosti.

Posebne populacije

Analiza podatkov o koncentraciji pegvaliaze, pridobljenih v kliničnih preskušanjih, je pokazala, da telesna teža, spol in starost nimajo pomembnega vpliva na farmakokinetiko pegvaliaze. Klinične študije za ocenjevanje vpliva okvare ledvic ali jeter na farmakokinetiko pegvaliaze niso bile izvedene.

Vpliv izpostavljenosti

Analiza farmakokinetike/farmakodinamike, opravljena s podatki iz faze III, je pokazala obratni odnos med izpostavljenostjo pegvaliazi in odzivom pri fenilalaninu, na katerega je morda vplival vnos fenilalanina s hrano. Pri nižjih koncentracijah pegvaliaze Ctrough v plazmi, ki znašajo < 10.000 ng/ml, imajo bolniki z večjim vnosom fenilalanina s hrano običajno višjo raven fenilalanina v krvi v primerjavi z bolniki z enako koncentracijo Ctrough in manjšim vnosom fenilalanina s hrano, kar kaže na nasičenost encima (tj. rAvPAL). Pri visokih koncentracijah pegvaliaze Ctrough, ki znašajo ≥ 10.000 ng/ml, ravni fenilalanina v krvi pri večini bolnikov (97 %) znašajo ≤ 30 mikromolov/l, tudi ko je vnos fenilalanina s hrano visok. Zato bi bilo treba o zmanjšanju odmerka pegvaliaze razmisliti pri bolnikih, ki imajo hipofenilalaninemijo kljub ustreznim ravnem vnosa beljakovin (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije z enkratnim in ponavljajočim se odmerkom in toksikološke študije o razvoju in razmnoževanju, ki so vključevale pegvaliazo, so pokazale, da je bilo pri normalnih živalih (opicah, podganah in zajcih) odvisno od odmerka manjše pridobivanje telesne teže, ki je bilo pripisano padcu ravni fenilalanina v plazmi na raven, nižjo od normalne. Nižja raven fenilalanina v plazmi in manjše pridobivanje telesne teže sta bila reverzibilna po ustavitvi zdravljenja.

V toksikoloških študijah, ki so trajale 4 in 39 tednov ter so vključevale ponavljajoče se odmerke, sta bili pri javanskih makakih incidenca in stopnja resnosti vnetja arterij pri klinično pomembni izpostavljenosti odvisni od odmerka in opaženi pri velikem naboru organov in tkiv. Vnetje arterij, opaženo v teh študijah, je vključevalo majhne arterije in arteriole v velikem naboru organov in tkiv ter na mestih subkutanega injiciranja. Razlog za arteriitis je bil pripisan imunskemu odzivu, povezanemu z dolgotrajnim dajanjem tuje beljakovine živalim. Vnetje arterij, opaženo v teh študijah, je bilo reverzibilno po ustavitvi zdravljenja.

V toksikoloških študijah na podganah, ki so trajale 4 in 26 tednov ter so vključevale ponavljajoče se odmerke, je bila pri podganah pri klinično pomembni izpostavljenosti v več organih in tkivih opažena vakuolizacija, ki je bila odvisna od odmerka in pripisana zdravljenju s pegvaliazo. Vakuolizacija ni bila opažena pri javanskih makakih. Vakuolizacija ni bila opažena v možganih. Vakuole v vseh tkivih, razen v ledvicah, so se do konca obdobja okrevanja odpravile ali zmanjšale, kar kaže na delno reverzibilnost. Klinična kemijska analiza/analiza urina in histopatološka preiskava sta pokazali, da vakuolizacija, opažena v teh študijah, ni povezana z nikakršno toksičnostjo v zvezi z organi. Klinična pomembnost teh ugotovitev in funkcijske posledice niso znane.

Škodljivi učinki pegvaliaze na razmnoževanje in razvoj podgan in zajcev so bili odvisni od odmerka in so vključevali manjšo stopnjo implantiranja, manjše leglo, manjšo težo ploda in večje spremembe pri plodu. Dodatne ugotovitve pri zajcih so vključevale večje število splavov, malformacije ploda in večjo smrtnost zarodka/ploda. Do teh ugotovitev je prišlo v primeru toksičnosti pri materi (manjša telesna teža, manjša teža jajčnikov, manj zaužite hrane), povezane pa so bile z ravno fenilalanina v krvi matere, ki je bila znatno pod normalno ravno, in sicer pri živalih brez PKU. Vpliv znižanja ravni fenilalanina pri materi na incidenco učinkov na razvoj zarodka/ploda se ni ocenjeval.

Pri subkutanem dnevnem dajanju 20 mg/kg pegvaliaze v študiji v peri-/postnatalnem obdobju pri podganah je zaradi pegvaliaze prišlo do zmanjšanja teže mladičev, velikosti legla in možnosti preživetja mladičev med laktacijo ter poznejše spolne zrelosti mladičev. Učinki pri mladičih so bili povezani s toksičnostjo pri materi.

Dolgotrajne študije na živalih za ocenjevanje karcinogenega potenciala oziroma študije za ocenjevanje mutagenega potenciala s pegvaliazo niso bile izvedene. Glede na mehanizem delovanja se ne pričakuje, da bi bila pegvaliaza tumorogena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Trometamol
Trometamol hidroklorid
Natrijev klorid
trans-cinamična kislina
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Zdravilo Palynziq se lahko hrani zunaj hladilnika (pri temperaturi do 25 °C) samo enkrat za največ 30 dni, pri čemer mora biti zatesnjeno na pladnju in zaščiteno pred viri toplote. Ko se izdelek vzame iz hladilnika, se vanj ne sme vrniti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Za dodatne informacije o shranjevanju zunaj hladilnika (pri temperaturi do 25 °C) glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1-mililitrska napolnjena injekcijska brizga iz borosilikatnega stekla tipa I, opremljena z iglo 26 G iz nerjavnega jekla, ščitnikom igle, batom iz polipropilena in zamaška injekcijske brizge iz klorobutilne ali bromobutilne gume s prevleko iz fluoropolimera. Samodejni ščitnik igle je sestavljen iz prosojnega ščitnika igle iz polikarbonata in vzmeti iz nerjavnega jekla, ki je v notranjosti ščitnika igle. Po injiciranju se vzmet razširi in igla se prekrije s ščitnikom igle.

2,5-miligramska napolnjena injekcijska brizga (bel bat):

Ena škatla vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

10-miligramska napolnjena injekcijska brizga (zelen bat):

Ena škatla vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

20-miligramska napolnjena injekcijska brizga (moder bat):

Ena škatla vsebuje 1 ali 10 napoljenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Po injiciranju se igla samodejno uvleče v ščitnik igle, ki jo varno prekrije.

Navodila za pripravo in dajanje zdravila Palynziq so navedena v navodilu za uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1362/001 1 x 2,5-miligramska napolnjena injekcijska brizga
EU/1/19/1362/002 1 x 10-miligramska napolnjena injekcijska brizga
EU/1/19/1362/003 1 x 20-miligramska napolnjena injekcijska brizga
EU/1/19/1362/004 10 x 20-miligramskih napolnjenih injekcijskih brizg

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. maj 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/YYYY

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Palynziq na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom z nacionalnim pristojnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsaki državi članici, kjer se trži zdravilo Palynziq, zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci ter bolniki, skrbniki in opazovalci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, uporabljali ali nadzorovali dajanje zdravila Palynziq, imeli dostop oziroma prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- izobraževalno gradivo za zdravnika;
- paket izobraževalnih gradiv za bolnika.
- **Izobraževalno gradivo za zdravnika** mora vsebovati:
 - povzetek glavnih značilnosti zdravila;
 - vodnik za zdravstvene delavce.
- **Vodnik za zdravstvene delavce** mora vključevati naslednje ključne elemente:
 - informacije o tveganju za akutne sistemske preobčutljivostne reakcije in podrobne podatke o ukrepih, potrebnih za zmanjševanje tega tveganja (tj. premedikacija, usposobljen opazovalec, predpisovanje pripomočka za injiciranje adrenalina);
 - obravnava akutnih sistemskih preobčutljivostnih reakcij in informacije o ponovnem zdravljenju;
 - ključna sporočila, ki jih je treba posredovati, in elemente, ki jih je treba obravnavati, preden si bolnik zdravilo injicira sam, zlasti:
 - usposabljanje bolnikov glede prepoznavanja znakov in simptomov akutnih sistemskih preobčutljivostnih reakcij in ukrepi, ki jih je treba izvesti ob pojavu tovrstne reakcije;
 - predpisovanje pripomočka za injiciranje adrenalina in usposabljanje o njegovi uporabi;
 - zahteve po premedikaciji;
 - zagotovitev ustreznih navodil za samoinjiciranje pegvaliaze;
 - ocena sposobnosti bolnika za samoinjiciranje;
 - zahteva po usposobljenem opazovalcu vsaj prvih 6 mesecev zdravljenja;
 - usposabljanje opazovalca v zvezi s prepoznavanjem znakov in simptomov akutnih sistemskih preobčutljivostnih reakcij, iskanjem takojšnje medicinske pomoči ob pojavu reakcije in pravilnem načinu uporabe pripomočka za injiciranje adrenalina;
 - zagotovitev vodnika za bolnike in usposobljene opazovalce ter opozorilne kartice za bolnika;
 - informacije o opazovalni študiji za vrednotenje dolgoročne varnosti in o pomenu prispevanja k takšni študiji, če ustreza.
- **Paket izobraževalnih gradiv za bolnika** mora vsebovati:
 - navodilo za uporabo;
 - vodnik za bolnike in usposobljene opazovalce;
 - opozorilno kartico za bolnika.
- **Vodnik za bolnike in usposobljene opazovalce** mora vključevati naslednja ključna sporočila:
 - opis znakov in simptomov hudih alergijskih reakcij;
 - informacije o ukrepih, ki jih morata izvesti bolnik in/ali usposobljen opazovalec ob pojavu hude alergijske reakcije;
 - opis ukrepov, potrebnih za zmanjševanje tveganja za hude alergijske reakcije, zlasti:
 - zahteve po premedikaciji;

- zahteva, da ima bolnik stalno pri sebi pripomoček za injiciranje adrenalina;
 - zahteva po prisotnosti usposobljenega opazovalca vsaj prvih 6 mesecev zdravljenja;
 - potreba po obveščanju zdravnika, ki je predpisal zdravilo, ob pojavu hude alergijske reakcije pred nadaljevanjem zdravljenja;
 - pomembnost, da imajo bolniki opozorilno kartico za bolnika vedno pri sebi.
- **Opozorilna kartica za bolnika** mora vključevati naslednja ključna sporočila:
 - opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadar koli zdravijo bolnika, da bolnik uporablja zdravilo Palynziq in da so bile s tem zdravilom povezane hude alergijske reakcije;
 - znaki ali simptomi hudih alergijskih reakcij in ukrepi, ki jih je treba izvesti ob pojavu take reakcije;
 - pomembnost, da imajo bolniki vedno pri sebi pripomoček za injiciranje adrenalina in opozorilno kartico za bolnika;
 - kontaktni podatki za nujne primere in kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravilo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Z 2,5 MG ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Palynziq 2,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
pegvaliasum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 2,5 mg pegvaliasum v 0,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: trometamol, trometamol hidroklorid, natrijev klorid, *trans*-cinamična kislina, voda za injicije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Zunaj hladilnika (pri temperaturi do 25 °C) se lahko hrani samo enkrat za največ 30 dni.

Datum, ko se je zdravilo vzelo iz hladilnika: ____/____/____

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1362/001 2,5-miligramska napolnjena injekcijska brizga

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Palynziq 2,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Z 10 MG ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Palynziq 10 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
pegvaliasum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 mg pegvaliasum v 0,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: trometamol, trometamol hidroklorid, natrijev klorid, *trans*-cinamična kislina, voda za injicije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Zunaj hladilnika (pri temperaturi do 25 °C) se lahko hrani samo enkrat za največ 30 dni.

Datum, ko se je zdravilo vzelo iz hladilnika: ____/____/____

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1362/002 10-miligramska napolnjena injekcijska brizga

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Palynziq 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA Z 20 MG ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Palynziq 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
pegvaliasum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg pegvaliasum v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: trometamol, trometamol hidroklorid, natrijev klorid, *trans*-cinamična kislina, voda za injicije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga
10 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Zunaj hladilnika (pri temperaturi do 25 °C) se lahko hrani samo enkrat za največ 30 dni.

Datum, ko se je zdravilo vzelo iz hladilnika: ____/____/____

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1362/003 1 x 20-miligramska napolnjena injekcijska brizga
EU/1/19/1362/004 10 x 20-miligramskih napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Palynziq 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

OVOJ ZA PLADENJ Z 2,5 MG ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Palynziq 2,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
pegvaliasum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioMarin International Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Subkutana uporaba

Datum, ko se je zdravilo vzelo iz hladilnika: ____/____/____

Odlepите tukaj

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

OVOJ ZA PLADENJ Z 10 MG ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Palynziq 10 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
pegvaliasum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioMarin International Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Subkutana uporaba

Datum, ko se je zdravilo vzelo iz hladilnika: ____/____/____

Odlepите tukaj

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

OVOJ ZA PLADENJ Z 20 MG ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Palynziq 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
pegvaliasum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioMarin International Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Subkutana uporaba

Datum, ko se je zdravilo vzelo iz hladilnika: ____/____/____

Odlepите tukaj

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

2,5-MILIGRAMSKA NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Palynziq 2,5 mg injekcija
pegvaliasum
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

10-MILIGRAMSKA NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Palynziq 10 mg injekcija
pegvaliasum
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

20-MILIGRAMSKA NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Palynziq 20 mg injekcija
pegvaliasum
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Palynziq 2,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Palynziq 10 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Palynziq 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
pegvaliaza
(pegvaliasum)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Palynziq in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Palynziq
3. Kako uporabljati zdravilo Palynziq
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Palynziq
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Palynziq in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Palynziq vsebuje učinkovino pegvaliazo. To je encim, ki lahko razgradi snov z imenom fenilalanin, ki je v telesu. Zdravilo Palynziq se uporablja za zdravljenje bolnikov, starih 16 let in več, ki imajo fenilketonurijo (PKU), redko dedno motnjo, ki v telesu povzroča kopičenje fenilalanina iz beljakovin v hrani. Ljudje s PKU imajo visoke ravni fenilalanina, kar lahko povzroči resne zdravstvene težave. Zdravilo Palynziq zniža ravni fenilalanina v krvi bolnikov s PKU, pri katerih ravni fenilalanina v krvi ni mogoče drugače vzdrževati pod 600 mikromoli/l, na primer z dieto.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Palynziq

Ne uporabljajte zdravila Palynziq

- če ste hudo alergični na pegvaliazo ali katero koli drugo sestavino tega zdravila oziroma drugo zdravilo, ki vsebuje polietilen glikol (PEG) (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Palynziq se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Alergijske reakcije

Pri zdravljenju z zdravilom Palynziq lahko pride do alergijskih reakcij. Zdravnik vam bo glede na resnost alergijske reakcije povedal, kako lahko v takem primeru ukrepate, in vam predpisal dodatna zdravila za obvladovanje reakcije.

Pred uporabo zdravila Palynziq zdravniku povejte, če ne morete ali ne želite uporabiti pripomočka za injekcijo adrenalina za ukrepanje v primeru hude alergijske reakcije na zdravilo Palynziq.

Zdravilo Palynziq lahko povzroči hude alergijske reakcije, ki so lahko življenjsko nevarne, do njih pa lahko pride kadar koli po injekciji zdravila Palynziq.

- ***Če pride do katerega koli od naslednjih simptomov, prenehajte vbrizgavati zdravilo Palynziq:***
 - otekanje obraza, oči, ustnic, ust, grla, jezika, dlani in/ali stopal,
 - oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
 - tiščanje v grlu ali občutek dušenja,
 - oteženo požiranje ali govorjenje,
 - občutek omotice ali omedlevice,
 - uhajanje urina ali blata,
 - hitro bitje srca,
 - koprivnica (kot je srbeč, izbočen kožni izpuščaj), ki se hitro širi,
 - vročinski oblivi,
 - hudi krči ali bolečina v želodcu, bruhanje ali driska.
- ***Skladno z navodili zdravnika uporabite pripomoček za injekcijo adrenalina in poiščite nujno medicinsko pomoč.***

Zdravnik vam bo predpisal pripomoček za injekcijo adrenalina, ki ga uporabite v primeru hude alergijske reakcije. Zdravnik bo vas in še nekoga, ki vam bo pomagal, poučil o tem, kdaj se uporabi adrenalin in kako. Pripomoček za injekcijo adrenalina imejte vedno pri sebi.

Vsaj prvih 6 mesecev zdravljenja mora biti nekdo z vami, ko si vbrizgavate zdravilo Palynziq. Ta oseba mora ostati z vami vsaj 1 uro po vbrizgavanju in spremljati vaše stanje, če bi prišlo do znakov in simptomov hude alergijske reakcije. Po potrebi vam mora dati injekcijo adrenalina in poklicati nujno medicinsko pomoč.

Če imate hudo alergijsko reakcijo, zdravila Palynziq ne uporabljajte, dokler se ne posvetujete z zdravnikom, ki vam je predpisal zdravilo Palynziq. Zdravniku povejte, da ste imeli hudo alergijsko reakcijo. Zdravnik vam bo povedal, ali lahko nadaljujete zdravljenje z zdravilom Palynziq.

Potrebni čas za znižanje ravni fenilalanina v krvi

Zdravnik bo zdravljenje z zdravilom Palynziq začel z majhnim odmerkom, ki ga bo počasi povečeval. Nekaj časa bo trajalo, preden bo ugotovil, kateri odmerek je najboljši za znižanje vaše ravni fenilalanina v krvi. Pri večini ljudi do odziva pride v 18 mesecih, vendar lahko včasih traja do 30 mesecev.

Vbrizgavanje drugih zdravil, ki vsebujejo PEG, med uporabo zdravila Palynziq

Zdravilo Palynziq vsebuje sestavino z imenom polietilen glikol (PEG). Če zdravilo Palynziq vbrizgate z drugim zdravilom za vbrizgavanje, ki vsebuje PEG (kot je pegiliran medroksiprogesteron acetat), lahko pride do alergijske reakcije. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vbrizgavate, ste pred kratkim vbrizgavali ali pa boste morda začeli vbrizgavati katero koli drugo zdravilo.

Prenizke ravni fenilalanina v krvi

Med uporabo zdravila Palynziq boste morda imeli prenizke ravni fenilalanina v krvi. Zdravnik vam bo vsak mesec preveril raven fenilalanina v krvi. Če boste imeli prenizko raven fenilalanina v krvi, vam bo zdravnik lahko naročil, da spremenite dieto, in/ali zmanjšal odmerek zdravila Palynziq. Zdravnik vam bo na vsaka 2 tedna preverjal raven fenilalanina v krvi, dokler se ne bo vrnila na normalno.

Otroci in mladostniki

Ni znano, ali je zdravilo Palynziq varno in učinkovito pri otrocih in mladostnikih s PKU, mlajših od 16 let, zato se ne sme uporabljati pri osebah, mlajših od 16 let.

Druga zdravila in zdravilo Palynziq

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Zdravilo Palynziq se ne priporoča med nosečnostjo, razen če se morate zaradi svojega zdravstvenega stanja zdraviti z zdravilom Palynziq in drugi načini uravnavanja ravni fenilalanina v krvi ne delujejo. Če imate med nosečnostjo previsoke ali prenizke ravni fenilalanina, lahko to škoduje vam ali otroku. Z zdravnikom se bosta skupaj odločila, kateri je za vas najboljši način za uravnavanje ravni fenilalanina v krvi. Izjemno pomembno je, da imate pred nosečnostjo in po njej uravnano raven fenilalanina.

Ni znano, ali zdravilo Palynziq prehaja v materino mleko in ali lahko vpliva na otroka. Če uporabljate zdravilo Palynziq, se glede najboljšega načina hranjenja otroka posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Ni znano, ali zdravilo Palynziq vpliva na plodnost. Študije na živalih kažejo, da lahko ženske težje zanosijo, če imajo nenormalno nizko raven fenilalanina.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Palynziq lahko v primeru hude alergijske reakcije vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Palynziq vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v napolnjeni injekcijski brizgi, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Palynziq

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Palynziq se daje kot podkožna injekcija (subkutana injekcija).

Odmerek

- Zdravilo Palynziq boste začeli uporabljati pri najmanjšem odmerku. Vsaj prve 4 tedne boste enkrat na teden uporabili 2,5-miligramsko injekcijsko brizgo. 2,5-miligramska injekcijska brizga ima bel bat.
- Zdravnik vam bo nato počasi povečeval odmerek in/ali pogostnost vbrizgavanja zdravila Palynziq. Povedal vam bo, kako dolgo morate uporabljati posamezni odmerek. S počasnim postopnim povečevanjem odmerka se vaše telo lahko prilagodi na to zdravilo.
- Cilj je doseči dnevni odmerek, ki vam bo raven fenilalanina v krvi znižal na ciljni razpon 120–600 mikromolov/l in vam ne bo povzročil preveč neželenih učinkov. Bolniki za doseganje ciljne ravni fenilalanina v krvi običajno potrebujejo dnevni odmerek 20 mg, 40 mg ali 60 mg.

Primer korakov za doseganje ciljne ravni fenilalanina v krvi

Odmerek zdravila Palynziq in pogostnost jemanja	Barva injekcijske brizge
2,5 mg enkrat tedensko	bel bat
2,5 mg dvakrat tedensko	
10 mg enkrat tedensko	zelen bat
10 mg dvakrat tedensko	
10 mg štirikrat tedensko	
10 mg dnevno	
20 mg dnevno	moder bat
40 mg dnevno (2 injekciji z 20-miligramsko napolnjeno injekcijsko brizgo) ¹	
60 mg dnevno (3 injekcije z 20-miligramsko napolnjeno injekcijsko brizgo) ¹	

¹ Če za dnevni odmerek potrebujete več kot eno injekcijo, morate vse injekcije dobiti ob istem času, pri čemer morajo biti mesta vbrizgavanja med seboj oddaljena vsaj 5 centimetrov. Dnevnega odmerka si ne razdelite na več manjših odmerkov čez dan.

- Zdravnik vam bo med zdravljenjem preverjal raven fenilalanina v krvi in vam morda prilagodil odmerek zdravila Palynziq ali naročil, da spremenite dieto.
- Zdravnik vam bo raven fenilalanina v krvi moral preveriti vsak mesec, da bo ugotovil, ali zdravilo deluje.

Začetek uporabe zdravila Palynziq

- Injekcijo zdravila Palynziq vam bo dajal zdravstveni delavec, dokler se postopka ne naučite sami (oziroma dokler se ga ne nauči negovalec).
- Zdravnik vam bo predpisal zdravila, ki jih morate vzeti pred injekcijo zdravila Palynziq, kot so paracetamol, feksofenadin in/ali ranitidin. Ta zdravila pripomorejo k zmanjšanju simptomov alergijske reakcije.
- Zdravstveni delavec bo vaše stanje spremljal vsaj 1 uro po uporabi zdravila Palynziq, če bi prišlo do znakov in simptomov alergijske reakcije.
- Zdravnik vam bo predpisal tudi pripomoček za injekcijo adrenalina, ki ga uporabite v primeru kakršne koli hude alergijske reakcije. Zdravstveni delavec vam bo prav tako povedal, na katere znake in simptome morate biti pozorni in kako ukrepate v primeru hude alergijske reakcije.
- Zdravnik vam bo pokazal, kako se uporabi pripomoček za injekcijo adrenalina, in vam povedal, kdaj ga uporabite. Vedno ga imejte pri sebi.

Nadaljevanje uporabe zdravila Palynziq

- To zdravilo je v 3 različnih jakostih na voljo v napolnjenih injekcijskih brizgah (2,5-miligramska z belim batom, 10-miligramska z zelenim batom ali 20-miligramska z modrim batom). Za predpisani odmerek boste morda potrebovali več kot eno napolnjeno injekcijsko brizgo. Zdravstveni delavec vam bo povedal, katero injekcijsko brizgo oziroma kombinacijo injekcijskih brizg morate uporabiti, in vam pokazal, kako vbrizgate zdravilo Palynziq (oziroma bo to povedal in pokazal negovalcu).
- V navodilih za uporabo (poglavje 7 tega navodila) je prikazano:
 - kako pripravite in vbrizgate zdravilo Palynziq in
 - kako po uporabi ustrezno zavržete injekcijske brizge z zdravilom Palynziq.

- Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate še jemati zdravila, kot so paracetamol, feksofenadin in/ali ranitidin, preden vzamete zdravilo Palynziq.
- Vsaj prvih 6 mesecev zdravljenja z zdravilom Palynziq mora biti nekdo z vami, ko si vbrizgate zdravilo Palynziq. Z vami mora ostati vsaj 1 uro po injekciji in spremljati vaše stanje, če bi prišlo do znakov in simptomov hude alergijske reakcije. Po potrebi vam mora dati injekcijo adrenalina in poklicati nujno medicinsko pomoč.
 - Vaš zdravnik bo to osebo poučil o tem, kako prepoznati znake in simptome hude alergijske reakcije ter kako vam dati injekcijo adrenalina.
 - Zdravnik vam bo povedal, ali potrebujete opazovalca več kot 6 mesecev.
- Vnosa beljakovin ne spreminjajte, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Palynziq, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Palynziq, kot bi smeli, obvestite zdravnika. Za podrobnosti o ukrepanju glede na simptome glejte poglavje 4.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Palynziq

Če odmerka niste vzeli, naslednji odmerek vzemite ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka zdravila Palynziq, če prejšnjega odmerka niste vzeli.

Če ste prenehali jemati zdravilo Palynziq

Če ste prenehali jemati zdravilo Palynziq, se bo vaša raven fenilalanina v krvi verjetno zvišala. Pred prenehanjem zdravljenja z zdravilom Palynziq se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Alergijske reakcije se pojavijo zelo pogosto (*pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov*) in se razlikujejo glede na resnost. Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo kožni izpuščaj, srbenje, otekanje glave ali obraza, srbeče oči ali izcedek iz oči, kašelj, oteženo dihanje, piskanje v pljučih in občutek omotice. Zdravnik vam bo povedal, kako v primeru alergijske reakcije ukrepate glede na njeno resnost, in vam predpisal dodatna zdravila za obvladovanje reakcije. Nekatere alergijske reakcije so lahko resnejše, kot je opisano spodaj, in zahtevajo takojšnje ukrepanje.

Resni neželeni učinki so med drugim:

- nenadne hude alergijske reakcije (*pogoste – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*). Zdravilo Palynziq prenehajte vbrizgavati, če opazite kakršne koli nenadne hude znake alergije ali kombinacijo znakov, navedenih spodaj:
 - otekanje obraza, oči, ustnic, ust, grla, jezika, dlani in/ali stopal,
 - oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
 - tiščanje v grlu ali občutek dušenja,
 - oteženo požiranje ali govorjenje,
 - občutek omotice ali omedlevice,
 - uhajanje urina ali blata,
 - hitro bitje srca,
 - koprivnica (kot je srbeč, izbočen kožni izpuščaj), ki se hitro širi,
 - vročinski oblivi,
 - hudi krči ali bolečina v želodcu, bruhanje ali driska.

Skladno z navodili zdravnika uporabite pripomoček za injekcijo adrenalina in poiščite nujno medicinsko pomoč. Zdravnik vam bo predpisal pripomoček za injekcijo adrenalina, ki ga uporabite v primeru hude alergijske reakcije. Zdravnik bo vas in še nekoga, ki vam bo pomagal, poučil o tem, kdaj se uporabi adrenalin in kako, ter vaju naučil postopka. Pripomoček za injekcijo adrenalina imejte vedno pri sebi.

Nemudoma se obrnite na zdravnika, če se pojavi:

- vrsta alergijske reakcije, imenovane serumska bolezen, ki vključuje kombinacijo vročine (povišana telesna temperatura), izpuščaja ter bolečin v mišicah in sklepih (*pogosta – pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- pordela koža, otekanje, podplutbe, občutljivost ali bolečina na mestu vbrizgavanja zdravila Palynziq,
- bolečina v sklepih,
- znižanje ravni faktorjev (beljakovin) C3 in C4 komplementa (ki so del imunskega sistema) v krvi,
- alergijska reakcija,
- prenizka raven fenilalanina v krvi,
- glavobol,
- kožni izpuščaj,
- bolečina v želodcu,
- občutek slabosti, imenovan tudi navzea,
- bruhanje,
- koprivnica (izbočen, srbeč kožni izpuščaj),
- srbenje,
- tanjšanje ali izguba las,
- kašelj,
- višja raven C-reaktivnega proteina (CRP – C-reactive protein) v krvi (CRP je beljakovina, ki kaže, da imate vnetje),
- otekle bezgavke v vratu, pazduhi ali dimljah,
- pordela koža,
- bolečine v mišicah.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- oteženo dihanje,
- okorelost sklepov,
- otekanje sklepov,
- okorelost mišic,
- kožni izpuščaj z majhnimi izboklinami,
- mehurjasti izpuščaji ali luščenje zunanje plasti kože.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Palynziq

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na injekcijski brizgi, ovoju za pladenj in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Zdravilo Palynziq se lahko po potrebi hrani zunaj hladilnika (pri temperaturi do 25 °C) samo enkrat za največ 30 dni, pri čemer mora biti zatesnjeno na pladnju in zaščiteno pred viri toplote. Na neodprt pladenj za izdelek zabeležite datum, ko se je zdravilo vzelo iz hladilnika. Ko se izdelek hrani zunaj hladilnika, se vanj ne sme vrniti.

Zdravila ne uporabljajte, če je napolnjena injekcijska brizga poškodovana ali če opazite, da je raztopina obarvana, motna ali vsebuje delce.

Injekcijske brizge zavrzite skladno s postopki za varno odlaganje. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Palynziq

- Učinkovina je pegvaliaza.
Ena 2,5-miligramska napolnjena injekcijska brizga vsebuje 2,5 mg pegvaliaze v 0,5 ml raztopine.
Ena 10-miligramska napolnjena injekcijska brizga vsebuje 10 mg pegvaliaze v 0,5 ml raztopine.
Ena 20-miligramska napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg pegvaliaze v 1 ml raztopine.
- Druge sestavine so trometamol, trometamol hidroklorid, natrijev klorid (za več informacij glejte poglavje 2), *trans*-cinamična kislina, voda za injekcije.

Izgled zdravila Palynziq in vsebina pakiranja

Raztopina za injiciranje Palynziq (injekcija) je bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina. Napolnjena injekcijska brizga vključuje samodejni ščitnik igle.

2,5-miligramska napolnjena injekcijska brizga (bel bat):

Ena škatla z 2,5 mg zdravila vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

10-miligramska napolnjena injekcijska brizga (zelen bat):

Ena škatla z 10 mg zdravila vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

20-miligramska napolnjena injekcijska brizga (moder bat):

Ena škatla z 20 mg zdravila vsebuje 1 ali 10 napoljenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/YYYY.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

7. Navodila za uporabo

PRED ZAČETKOM

Preden začnete uporabljati napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Palynziq in vsakič, ko dobite nov recept, preberite ta navodila za uporabo. Morda bodo vključevala nove informacije. Prav tako se glede svojega zdravstvenega stanja ali zdravljenja posvetujte z zdravstvenim delavcem.

Pri uporabi zdravila Palynziq skrbno upoštevajte ta navodila. Če se zdravstveni delavec odloči, da si lahko injekcije zdravila Palynziq dajete sami doma oziroma da vam jih lahko daje negovalec, bo vam ali negovalcu pokazal, kako vbrizgati zdravilo Palynziq, preden ga prvič uporabite. Zdravila Palynziq si **ne** vbrizgavajte, dokler vam zdravstveni delavec ne pokaže, kako si vbrizgate zdravilo Palynziq, oziroma dokler tega ne pokaže vašemu negovalcu.

Če imate kakršna koli vprašanja glede pravilnega načina vbrizgavanja zdravila Palynziq, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.

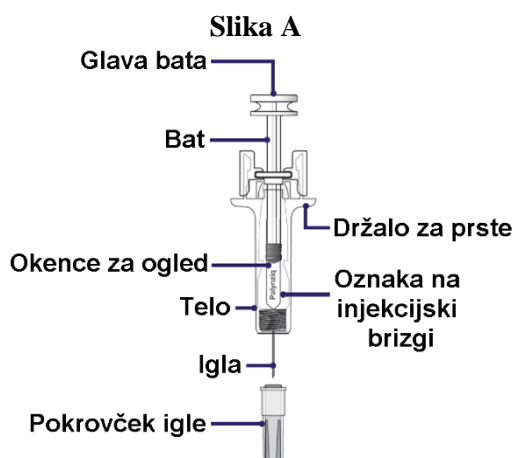
Napoljenih injekcijskih brizg ne delite z nikomer.

Za navodila o shranjevanju glejte poglavje 5 „Shranjevanje zdravila Palynziq“ v tem navodilu.

Pomembne informacije o uporabi napolnjene injekcijske brizge z zdravilom Palynziq:

- Posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Palynziq uporabite samo enkrat. Injekcijske brizge z zdravilom Palynziq **ne** uporabite več kot enkrat.
- **Nikoli** ne vlecite za bat.
- Pokrovčka igle **ne** odstranite, dokler niste pripravljeni na injiciranje.

Na spodnji sliki A je prikazano, kako je napolnjena injekcijska brizga videti pred uporabo.



Izberite eno ali več ustreznih napolnjenih injekcijskih brizg z zdravilom Palynziq za svoj odmerek:

Ko prejmete eno ali več napolnjenih injekcijskih brizg z zdravilom Palynziq, preverite, ali je na škatli oziroma škatlah navedeno ime „Palynziq“.

- Zdravilo Palynziq je v napolnjenih injekcijskih brizgah na voljo v 3 različnih jakostih: 2,5 mg, 10 mg in 20 mg.
- Za predpisani odmerek boste morda potrebovali več kot eno napolnjeno injekcijsko brizgo. Zdravstveni delavec vam bo povedal, katero injekcijsko brizgo oziroma kombinacijo injekcijskih brizg morate uporabiti. Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravstvenim delavcem.
- Preden vbrižgate zdravilo Palynziq, preglejte posamezne škatle in injekcijske brizge ter se prepričajte, da imate ustrezno napolnjeno injekcijsko brizgo za predpisani odmerek.

Slika B

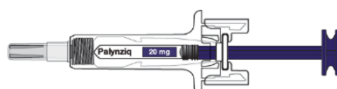
Jakost 2,5 mg



Jakost 10 mg



Jakost 20 mg



PRIPRAVA NA INJEKCIJO

1. korak: Zberite pripomočke:

Zberite pripomočke za injekcijo in jih položite na čisto, ravno površino. Iz hladilnika vzemite toliko škatel, kot jih potrebujete za svoj odmerek.

Pripomočki, ki jih boste potrebovali za injekcijo zdravila Palynziq:

- Ena ali več napolnjenih injekcijskih brizg z zdravilom Palynziq na zatesnjenih pladnjih (na posameznem pladnju je 1 injekcijska brizga)
- Blazinica iz gaze ali kroglica iz vate
- 1 alkoholna krpica
- 1 obliž
- 1 vsebnik za odlaganje ostrih predmetov ali vsebnik, odporen na vbode

2. korak: Enega ali več pladnjev z zdravilom Palynziq odstranite iz škatle in preverite datum izteka roka uporabnosti:

- Iz hladilnika vzemite škatle, ki jih potrebujete za svoj odmerek. Na škatli preverite datum izteka roka uporabnosti. Če je datum izteka roka uporabnosti potekel, napolnjene injekcijske brizge v tej škatli ne uporabljajte.
- Odprite posamezno škatlo in iz nje vzemite zatesnjeni pladenj, ki ga potrebujete za svoj odmerek.
- Posamezni zatesnjeni pladenj položite na čisto, ravno površino zunaj dosega otrok in domačih živali.
- Škatlo z morebitnimi ostalimi pladnji položite nazaj v hladilnik. Če hladilnika nimate na voljo, glejte poglavje 5 „Shranjevanje zdravila Palynziq“ v tem navodilu.

3. korak: Enega ali več pladnjev z zdravilom Palynziq pustite 30 minut na sobni temperaturi, preden ga odprete:

Enega ali več zatesnenih pladnjev pustite **vsaj 30 minut** na sobni temperaturi. Vbrizgavanje mrzlega zdravila Palynziq je lahko neprijetno.

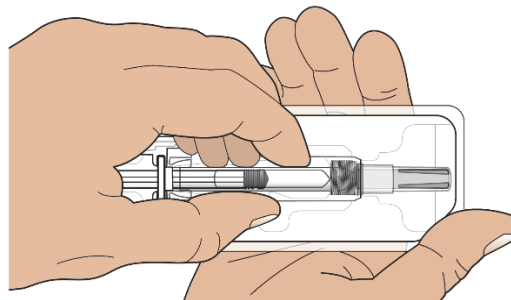
- Napolnjene injekcijske brizge **ne** segrevajte na nikakršen drug način. **Ne** uporabite mikrovalovne pečice in ne potopite je v vročo vodo.

4. korak: Injekcijsko brizgo vzemite s pladnja:

S pladnja odlepите ovoj. Primitte srednji del telesa napolnjene injekcijske brizge in jo vzemite s pladnja (glejte sliko C).

- Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte, če je videti poškodovana ali uporabljena. Za injekcijo uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo.
- Z napolnjene injekcijske brizge **ne** odstranite pokrovčka igle.
- Injekcijske brizge v rokah **ne** stresajte ali obračajte.

Slika C

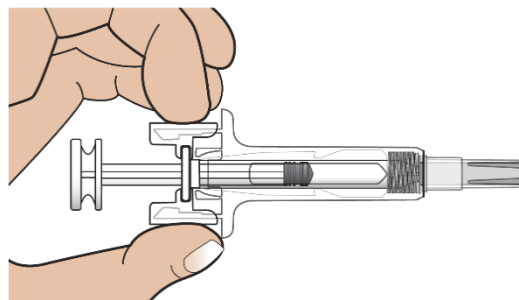


5. korak: Preverite jakost zdravila v injekcijski brizgi in prisotnost delcev:

Preverite nalepko na injekcijski brizgi in se prepričajte, da je jakost zdravila ustrezna za vaš predpisani odmerek. Skozi okence za ogled si oglejte tekočino (glejte sliko D). Tekočina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena. Prisotnost zračnih mehurčkov je normalna.

- Zračnih mehurčkov **ne** poskušajte odstraniti s frcanjem ali potiskanjem.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte, če je tekočina motna, obarvana ali vsebuje grudice oziroma delce. Za injekcijo uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo.

Slika D



VBRIZGAVANJE ZDRAVILA PALYNZIQ

6. korak: Izberite mesto vbrizgavanja.

Priporočeni mesti vbrizgavanja sta:

- sredina sprednjega dela stegen,
- spodnji del trebuha z izjemo območja 5 centimetrov okoli popka.

Če vam injekcijo daje negovalec, sta primerni mesti tudi zgornji del zadnjice in hrbtni del nadlakti (glejte sliko E).

Opomba:

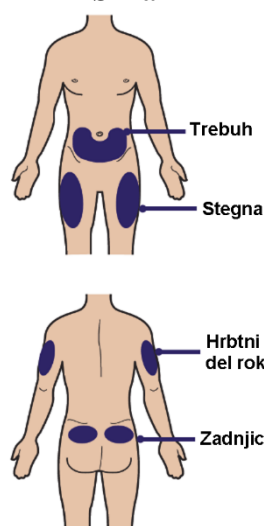
- Ne vbrizgavajte v pigmentna znamenja, brazgotine, materina znamenja, podplutbe, izpuščaje ali območja, kjer je koža trda, občutljiva, pordela, poškodovana, opečena, vneta ali tetovirana.
- Če za dnevni odmerek potrebujete več kot 1 injekcijo, morajo biti mesta vbrizgavanja med seboj oddaljena vsaj 5 centimetrov (glejte sliko E in F).
- Vsak dan spremenite (menjajte) mesta vbrizgavanja. Izberite mesto vbrizgavanja, ki je vsaj 5 centimetrov oddaljeno od mest vbrizgavanja, v katere ste injekcijo dali prejšnji dan. Mesto je lahko na istem ali drugem delu telesa (glejte sliko E in F).

7. korak: Roke si dobro umijte z milom in vodo (glejte sliko G).

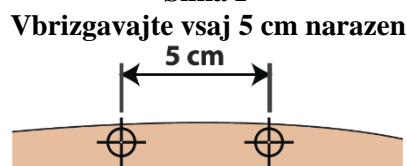
8. korak: Izbrano mesto očistite z alkoholno krpico. Pred vbrizgavanjem počakajte vsaj 10 sekund, da se koža posuši na zraku (glejte sliko H).

- Ne dotikajte se očiščenega mesta vbrizgavanja.
- Pokrovčka igle **ne** odstranite, dokler niste pripravljeni na injekcijo zdravila Palynziq.
- Pred vbrizgavanjem preglejte iglo in se prepričajte, da ni poškodovana ali ukrivljena.

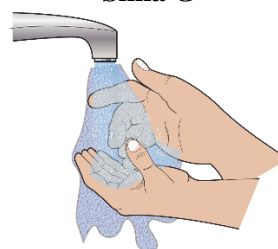
Slika E



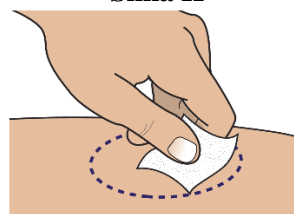
Slika F



Slika G



Slika H



Vbrizgavanje zdravila Palynziq

9. korak: Telo napolnjene injekcijske brizge držite z eno roko, pri čemer naj bo igla obrnjena stran od vas (glejte sliko I).

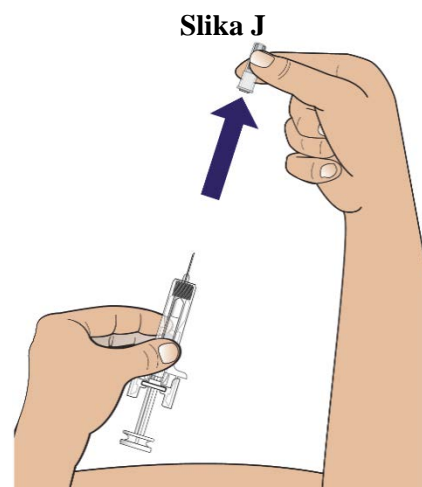
- Če vam je napolnjena injekcijska brizga padla, je **ne** uporabljajte. Za injekcijo uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo.



10. korak: Pokrovček igle z ravnim potegom odstranite z igle (glejte sliko J).

- Ko pokrovček igle odstranjujete, ga **ne** obračajte.
- Ko odstranjujete pokrovček igle, napolnjene injekcijske brizge **ne** držite za bat ali glavo bata.

Na konici igle lahko vidite kapljico tekočine. To je normalno. **Ne** obrišite je. Pokrovček igle zavrzite v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov ali vsebnik, odporen na vbode.

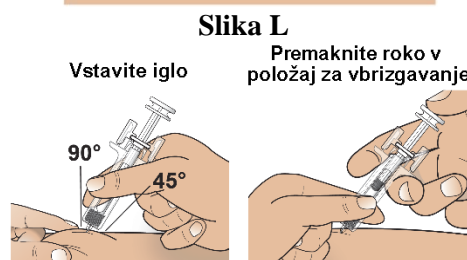


11. korak: Telo napolnjene injekcijske brizge držite v 1 roki, in sicer med palcem in kazalcem. Z drugo roko stisnite kožo okoli mesta vbrizgavanja. Kožo dobro držite (glejte sliko K).

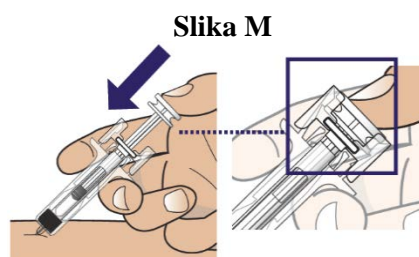
- Med vstavljanjem igle v kožo se **ne** dotikajte glave bata.

12. korak: S hitrim gibom iglo v celoti vstavite v stisnjeno kožo, in sicer pod kotom 45 do 90 stopinj (glejte sliko L).

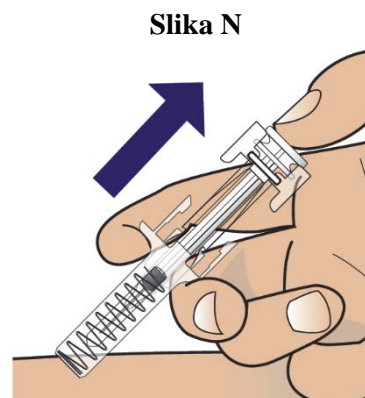
Popustite prijem na koži. S to roko primite spodnji del injekcijske brizge in jo držite pri miru. Palec druge roke položite na glavo bata (glejte sliko L).



13. korak: S palcem počasi in enakomerno potiskajte bat, dokler ne vbrizgate celotnega zdravila (glejte sliko M). Pri jakostih zdravila 10 mg in 20 mg boste morda morali uporabiti večji pritisk, da boste vbrizgali celotno zdravilo.



14. korak: Palec počasi dvignite in s tem sprostite bat, da bo telo injekcijske brizge samodejno prekrilo iglo (glejte sliko N).



Oskrba mesta vbrizgavanja

15. korak: Oskrbite mesto vbrizgavanja (po potrebi).

Če na mestu vbrizgavanja opazite kapljice krvi, nanj pritisnite sterilno kroglico iz vate ali gazo ter držite približno 10 sekund. Na mesto vbrizgavanja lahko po potrebi nalepite obliž.

Če potrebujete več kot eno injekcijsko brizgo:

16. korak: Če vam zdravstveni delavec naroči, da morate za svoj odmerek uporabiti več kot eno injekcijsko brizgo, za vsako injekcijsko brizgo, ki jo uporabite, ponovite zgornje postopke v 4.–15. koraku.

- **Opomba:** Za več injekcij **ne** uporabite istega mesta. Mesta vbrizgavanja morajo biti med seboj oddaljena vsaj 5 centimetrov. Za informacije o izbiri mesta vbrizgavanja glejte 6. korak.
- Če za enkratni odmerek potrebujete več injekcijskih brizg, jih vbrizgajte ob istem času. Odmerek se ne sme razdeliti na več manjših odmerkov čez dan.

Če za odmerek potrebujete več kot eno injekcijsko brizgo, za vsako injekcijsko brizgo, ki jo uporabite, nemudoma ponovite postopke v 4.–15. koraku.

PO INJEKCIJI

Uporabljene injekcijske brizge zavržite.

Uporabljene igle in injekcijske brizge takoj po uporabi zavržite v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov ali vsebnik, odporen na vbode. Zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro vprašajte, kako lahko pravilno zavržete vsebnik. Injekcijske brizge zavržite skladno s postopki za varno odlaganje.