

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Palynziq 2,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Palynziq 10 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Palynziq 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka od 2,5 mg sadrži 2,5 mg pegvaliaze u 0,5 ml otopine.
Jedna napunjena štrcaljka od 10 mg sadrži 10 mg pegvaliaze u 0,5 ml otopine.
Jedna napunjena štrcaljka od 20 mg sadrži 20 mg pegvaliaze u 1 ml otopine.

Jačina pokazuje količinu fenilalanin-amonij-lijaza (rAvPAL) dijela pegvaliaze ne uzimajući u obzir pegilaciju.

Djelatna tvar je kovalentni konjugat proteina fenilalanin-amonij-lijaze (rAvPAL)* sa NHS-metoksipolietilenglikolom (NHS-PEG).

* rAvPAL iz *Anabaena variabilis* proizvedena tehnologijom rekombinantne DNA u bakteriji *Escherichia coli*.

Potentnost ovog lijeka ne smije se uspoređivati s potentnosti drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iste terapijske skupine. Za više informacija vidjeti dio 5.1.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bezbojna do blijedo žuta, bistra do blago opalescentna otopina pH vrijednosti od 6,6 – 7,4.

Napunjena štrcaljka od 2,5 mg

Osmolalnost: 260 – 290 mOsm/kg

Napunjena štrcaljka od 10 mg i 20 mg

Osmolalnost: 285 – 315 mOsm/kg, viskozna otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Palynziq je indiciran za liječenje bolesnika s fenilketonurijom (PKU) u dobi od 16 godina i starijih koji imaju neadekvatnu kontrolu fenilalanina u krvi (razine fenilalanina u krvi veće od 600 mikromola/l) unatoč prethodnom liječenju dostupnim opcijama liječenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Palynziq treba voditi liječnik s iskustvom u liječenju PKU.

Doziranje

Prije započinjanja liječenja, potrebno je utvrditi razinu fenilalanina u krvi. Preporučuje se praćenje razine fenilalanina u krvi jednom mjesečno.

Unos fenilalanina hranom treba ostati dosljedan dok se ne uspostavi doza održavanja.

Režimi doziranja

Indukcija

Preporučena početna doza lijeka Palynziq je 2,5 mg jednom tjedno tijekom 4 tjedna.

Titracija

Dozu treba postupno povećavati na temelju podnošljivosti do dnevne doze održavanja potrebne za postizanje razine fenilalanina u krvi u vrijednosti od 120 do 600 mikromola/l prema Tablici 1.

Održavanje

Doza održavanja individualizirana je kako bi se postigla kontrola fenilalanina u krvi bolesnika (tj. razina fenilalanina od 120 do 600 mikromola/l) uzimajući u obzir podnošljivost lijeka Palynziq za bolesnika i unos proteina hranom (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Preporučeni režim doziranja

	Doza¹ primijenjena supkutano	Trajanje prije sljedećeg povećanja doze
Indukcija	2,5 mg jednom tjedno	4 tjedna ²
Titracija doze	2,5 mg dvaput tjedno	1 tjedan ²
	10 mg jednom tjedno	1 tjedan ²
	10 mg dvaput tjedno	1 tjedan ²
	10 mg četiri puta tjedno	1 tjedan ²
	10 mg dnevno	1 tjedan ²
Održavanje ³	20 mg dnevno	12 tjedana do 24 tjedna ²
	40 mg dnevno (2 uzastopne injekcije iz napunjenih štrcaljki od 20 mg) ⁴	16 tjedana ²
	60 mg dnevno (3 uzastopne injekcije iz napunjenih štrcaljki od 20 mg) ⁴	Maksimalna preporučena doza

¹ Ako je razina fenilalanina u krvi niža od 30 mikromola/l, potrebno je povećati unos proteina hranom na odgovarajuću razinu, a potom, ako je potrebno, smanjiti dozu lijeka Palynziq (vidjeti dio 4.4, Hipofenilalaninemija).

² Dodatno vrijeme može biti potrebno prije svakog povećanja doze na temelju bolesnikove podnošljivosti lijeka Palynziq.

³ Doza održavanja određuje se individualno kako bi se postigla razina fenilalanina u krvi između 120 i 600 mikromola/l.

⁴ Ako je za jednu dozu potrebno više injekcija, injekcije treba primijeniti u isto doba dana, a razmak između mjesta primjene injekcija treba biti najmanje 5 cm. Doze se ne smiju podijeliti na manje doze tijekom dana (vidjeti Način primjene).

Prilagodba doze

Tijekom titracije i terapije održavanja lijekom Palynziq, razina fenilalanina u krvi bolesnika može pasti ispod 30 mikromola/l. Za liječenje hipofenilalaninemije potrebno je povećati unos proteina hranom na odgovarajuću razinu, a potom, ako je potrebno, smanjiti dozu lijeka Palynziq. U bolesnika koji imaju hipofenilalaninemiju unatoč odgovarajućim razinama unosa proteina, očekuje se da će smanjenje doze biti najučinkovitije u liječenju hipofenilalaninemije (vidjeti dio 5.2, Izloženost - učinak). Bolesnike je potrebno pratiti svaka 2 tjedna dok razina fenilalanina u krvi ne bude unutar klinički prihvatljivog raspona (vidjeti dio 4.4, Hipofenilalaninemija).

Ako se hipofenilalaninemija javi prije postizanja dnevnog doziranja, doza lijeka Palynziq može se smanjiti na prethodnu dozu titracije. Ako se hipofenilalaninemija javi nakon postizanja dnevnog doziranja, doza se može smanjivati po najmanje 10 mg za postizanje i održavanje razine fenilalanina u krvi u klinički prihvatljivom rasponu. U bolesnika u kojih se javi hipofenilalaninemija pri 10 mg/dan, doza se može smanjiti na 5 mg/dan.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Palynziq u djece u dobi od rođenja do manje od 16 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Trenutno dostupni podaci za bolesnike u dobi od 16 do 18 godina opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1. Doziranje u ovih bolesnika isto je kao i u odraslih.

Način primjene

Supkutano. Jedna napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

S obzirom na mogućnost akutne sistemske reakcije preosjetljivosti, tijekom indukcije i titracije (vrijeme do postizanja razine fenilalanina u krvi manje od 600 mikromola/l na stabilnoj dozi; vidjeti dio 4.8) potrebna je premedikacija prije svake doze. Bolesnike treba uputiti na premedikaciju antagonistom H1 receptora, antagonistom H2 receptora i antipiretikom. Tijekom održavanja, može se ponovno razmotriti premedikacija za kasnije injekcije na temelju bolesnikove podnošljivosti lijeka Palynziq.

Početnu(e) primjenu(e) treba provesti pod nadzorom zdravstvenog radnika, a bolesnike treba pažljivo pratiti najmanje 60 minuta nakon svake od tih početnih injekcija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Prije prve doze lijeka Palynziq, bolesnika treba obučiti o znakovima i simptomima akutne sistemske reakcije preosjetljivosti te uputiti da zatraži hitnu medicinsku skrb ako dođe do reakcije i kako pravilno primijeniti uređaj za injekciju adrenalina (autoinjektor ili napunjenu štrcaljku/brizgalicu).

Bolesnike treba uputiti da sa sobom nose uređaj za injekciju adrenalina sve vrijeme tijekom liječenja lijekom Palynziq.

Najmanje prvih 6 mjeseci liječenja, kad bolesnik sam sebi daje injekcije (tj. kad primjena nije pod nadzorom zdravstvenog radnika), promatrač mora biti prisutan tijekom svake primjene i najmanje 60 minuta nakon svake primjene. Promatrač je osoba koja:

- je prisutna s bolesnikom tijekom i nakon primjene lijeka Palynziq,
- može prepoznati znakove i simptome akutne sistemske reakcije preosjetljivosti,
- može pozvati hitnu medicinsku pomoć i dati injekciju adrenalina, ako je to opravdano.

Nakon 6 mjeseci liječenja lijekom Palynziq, potrebu za promatračem može se ponovno razmotriti.

Prije samostalnog injiciranja lijeka, zdravstveni radnik treba:

- obučiti bolesnika i procijeniti sposobnost bolesnika za pravilnu samoprimjenu ovog lijeka,
- obučiti promatrača kako prepoznati znakove i simptome akutne sistemske reakcije preosjetljivosti i hitno zatražiti medicinsku pomoć ako dođe do reakcije te kako pravilno primijeniti uređaj za injekciju adrenalina (autoinjektor ili napunjenu štrcaljku/brizgalicu).

Ponovna primjena nakon blage do umjerene akutne sistemske reakcije preosjetljivosti: Nakon smirivanja prve blage do umjerene akutne sistemske reakcije preosjetljivosti, liječnik koji propisuje lijek treba razmotriti rizike i koristi ponovne primjene lijeka (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Ponovna primjena prve doze mora se obaviti pod nadzorom zdravstvenog radnika koji zna kako postupati u slučaju akutne sistemske reakcije preosjetljivosti.

Preporučena mjesta injiciranja na tijelu su: prednji srednji dio bedara i donji dio abdomena osim područja 5 cm oko pupka. Ako injekciju daje njegovatelj, lijek se može primijeniti i u gornji dio stražnjice i u vanjski dio nadlaktice.

Palynziq se ne smije injicirati u madeže, ožiljke, urođene promjene kože, modrice, kožni osip ili područja gdje je koža tvrda, osjetljiva, crvena, oštećena, opečena, upaljena ili tetovirana. Potrebno je provjeriti na mjestu injiciranja pojavu crvenila, oticanja ili osjetljivosti.

Bolesnike i njegovatelje treba savjetovati da mijenjaju mjesta primjene supkutanih injekcija. Ako je za jednu dozu potrebno više od jedne injekcije, mjesta injiciranja trebaju biti međusobno udaljena najmanje 5 cm.

Palynziq je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta otopina. Otopina se ne smije upotrijebiti ako je promijenila boju ili je zamućena ili ako sadrži vidljive čestice.

4.3 Kontraindikacije

Teška sistemska reakcija preosjetljivosti ili ponavljajuća blaga do umjerena akutna sistemska reakcija preosjetljivosti na pegvaliazu, na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na drugi pegilirani lijek (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti obuhvaćaju skupinu pojmova koja uključuje akutne sistemske reakcije preosjetljivosti, ostale sistemske reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem i serumska bolest, koje mogu imati akutnu ili kroničnu prezentaciju te lokalne reakcije preosjetljivosti kao što su reakcije na mjestu primjene injekcije ili druge kožne reakcije. Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, zabilježene su u bolesnika liječenih lijekom Palynziq, uključujući akutnu sistemsku reakciju preosjetljivosti, angioedem i serumsku bolest, koje mogu nastupiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Palynziq također može povećati rizik od preosjetljivosti na druge pegilirane injekcijske lijekove (vidjeti Učinak lijeka Palynziq na druge pegilirane injekcijske lijekove). Rizik od reakcije preosjetljivosti 2,6 puta je veći u fazi indukcije/titracije u usporedbi s fazom održavanja.

Liječenje reakcija preosjetljivosti treba temeljiti na težini reakcije; u kliničkim ispitivanjima to je obuhvaćalo prilagodbu doze, privremeni prekid ili prestanak liječenja, dodatne antihistaminike, antipiretike, kortikosteroide, adrenalin i/ili kisik (vidjeti dijelove 4.2, Način primjene i 4.8).

Akutne sistemske reakcije preosjetljivosti (tipa III)

Temeljni mehanizam akutnih sistemskih reakcija preosjetljivosti zabilježenih u kliničkim ispitivanjima bio je preosjetljivost ne-IgE tipa III (posredovana imunim kompleksom) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Manifestacije akutnih sistemskih reakcija preosjetljivosti uključivale su kombinaciju sljedećih akutnih znakova i simptoma: sinkopu, hipotenziju, hipoksiju, dispneju, piskanje, nelagodu u prsima / stezanje u prsima, tahikardiju, angioedem (oticanje lica, usana, očiju i jezika), navale crvenila, osip, urtikariju, pruritus i gastrointestinalne simptome (povraćanje, mučnina i proljev). Akutne sistemske reakcije preosjetljivosti smatrale su se teškima na temelju prisutnosti cijanoze ili zasićenosti kisikom (SpO_2) manjeg ili jednakog 92%, hipotenzije (sistoličkog krvnog tlaka ispod 90 mmHg u odraslih) ili sinkope. U četiri od 16 (1%, 4/285) bolesnika došlo je do ukupno 5 epizoda akutne sistemske reakcije preosjetljivosti koje su smatrane teškima. Rizik od pojave akutne sistemske reakcije preosjetljivosti 6 puta je veći u fazi indukcije/titracije u usporedbi s fazom održavanja.

Za akutne sistemske reakcije preosjetljivosti potrebno je liječenje adrenalinom i hitna medicinska skrb. Bolesnicima koji primaju ovaj lijek potrebno je propisati uređaj za injekciju adrenalina (autoinjektor ili napunjenu štrcaljku/brizgalicu). Bolesnike treba uputiti da sa sobom nose uređaj za injekciju adrenalina sve vrijeme tijekom liječenja lijekom Palynziq. Bolesnika i promatrača treba uputiti kako prepoznati znakove i simptome akutnih sistemskih reakcija preosjetljivosti, kako pravilno primijeniti uređaj za injekciju adrenalina u hitnom slučaju te kako je potrebno zatražiti hitnu medicinsku skrb. Prilikom propisivanja lijeka Palynziq potrebno je ponovo uzeti u obzir rizike povezane s primjenom adrenalina. Za potpune informacije pogledajte informacije o lijeku za adrenalin. U slučaju ponovne pojave blage do umjerene akutne sistemske reakcije preosjetljivosti, bolesnici trebaju odmah potražiti medicinsku pomoć, a primjenu lijeka Palynziq treba odmah trajno prekinuti (vidjeti dio 4.3).

S obzirom na mogućnost akutnih sistemskih reakcija preosjetljivosti, tijekom indukcije i titracije potrebna je premedikacija prije svake doze (vidjeti dio 4.2, Način primjene). Bolesnike treba uputiti na premedikaciju antagonistom H1 receptora, antagonistom H2 receptora i antipiretikom. Tijekom održavanja, može se razmotriti premedikacija za kasnije injekcije na temelju bolesnikove podnošljivosti lijeka Palynziq. Najmanje prvih 6 mjeseci liječenja, kad bolesnik sam sebi daje injekcije (tj. kad primjena nije pod nadzorom zdravstvenog radnika), promatrač mora biti prisutan tijekom svake primjene i najmanje 60 minuta nakon svake primjene (vidjeti dio 4.2, Način primjene).

Ostale sistemske reakcije preosjetljivosti

Za ostale teške sistemske reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija, teški angioedem, teška serumska bolest) bolesnici trebaju odmah potražiti medicinsku pomoć, a primjenu lijeka Palynziq treba odmah trajno prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Ponovna primjena nakon akutne sistemske reakcije preosjetljivosti

Nakon smirivanja prve blage do umjerene akutne sistemske reakcije preosjetljivosti, liječnik koji propisuje lijek treba razmotriti rizike i koristi ponovne primjene lijeka. Nakon ponovne primjene, prva doza mora se primijeniti s premedikacijom pod nadzorom zdravstvenog radnika koji zna kako postupati u slučaju akutne sistemske reakcije preosjetljivosti. Liječnik koji propisuje lijek treba nastaviti ili razmotriti daljnju primjenu premedikacije.

Titracija doze i vrijeme do postizanja odgovora

Vrijeme do postizanja odgovora (postizanja razine fenilalanina u krvi ≤ 600 mikromola/l) varira od bolesnika do bolesnika. Vrijeme do postizanja odgovora bilo je u rasponu od 0,5 do 54 mjeseca. Većina bolesnika (67%) postigla je odgovor unutar 18 mjeseci ukupnog liječenja. Dodatnih 8% bolesnika odgovorilo je na Palynziq nakon 18 mjeseci liječenja. Ako bolesnik nakon 18 mjeseci liječenja ne postigne klinički značajnu redukciju fenilalanina u krvi, potrebno je razmotriti nastavak liječenja. U bolesnika koji su pokazali druge korisne učinke (npr. sposobnost povećanja unosa proteina iz cjelovite neprocesirane hrane ili poboljšanje neurokognitivnih simptoma), liječnik može odlučiti, zajedno s bolesnikom, nastaviti liječenje lijekom Palynziq.

Učinak lijeka Palynziq na druge pegilirane injekcijske lijekove

Pegilirani proteini imaju potencijal izazivanja imunološkog odgovora. S obzirom da se protutijela vežu na PEG dio pegvaliaze, može postojati mogućnost vezanja s drugim pegiliranim terapijskim pripravcima i povećana preosjetljivost na druge pegilirane injekcijske lijekove. U ispitivanju primjene jedne doze lijeka Palynziq u odraslih bolesnika s PKU, dva bolesnika koji su istodobno primali injekcije suspenzije medroksiprogesteronacetata koja je sadržavala PEG, imali su reakcije preosjetljivosti. Jedan od ta dva bolesnika imao je reakciju preosjetljivosti 15. dan nakon pojedinačne doze lijeka Palynziq unutar 15 minuta nakon primjene medroksiprogesteronacetata, a potom je 89. dan imao akutnu sistemsku reakciju preosjetljivosti unutar 30 minuta nakon primanja sljedeće doze suspenzije medroksiprogesteronacetata za injekciju. Drugi bolesnik imao je reakciju preosjetljivosti 40. dan nakon pojedinačne doze lijeka Palynziq unutar 10 minuta nakon primjene suspenzije medroksiprogesteronacetata za injekciju. U kliničkim ispitivanjima lijeka Palynziq, u većine bolesnika stvorila su se anti-PEG IgM i IgG protutijela nakon liječenja lijekom Palynziq (vidjeti dio 4.8). Utjecaj anti-PEG protutijela na kliničke učinke drugih lijekova koji sadrže PEG nije poznat.

Hipofenilalaninemija

U kliničkim ispitivanjima, 46% bolesnika razvilo je hipofenilalaninemiju (razina fenilalanina u krvi ispod 30 mikromola/l u dva uzastopna mjerenja). Rizik od pojave hipofenilalaninemije je 2,1 puta veći u fazi održavanja u usporedbi s fazom indukcije/titracije (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se praćenje razine fenilalanina u krvi jednom mjesečno. U slučaju hipofenilalaninemije, potrebno je povećati unos proteina kroz hranu na odgovarajuću razinu, a potom, ako je potrebno, smanjiti dozu lijeka Palynziq (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s hipofenilalaninemijom unatoč odgovarajućim razinama unosa proteina, očekuje se da će smanjenje doze biti najučinkovitije u liječenju hipofenilalaninemije. Bolesnike u kojih se javila hipofenilalaninemija potrebno je pratiti svaka 2 tjedna dok razina fenilalanina u krvi ne bude unutar klinički prihvatljivog raspona. Dugoročne kliničke posljedice kronične hipofenilalaninemije nisu poznate.

Na temelju istraživanja na životinjama, hipofenilalaninemija u trudnica s PKU liječenih lijekom Palynziq može biti povezana sa štetnim ishodom za fetus (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Razinu fenilalanina u krvi potrebno je češće pratiti prije i tijekom trudnoće.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka Palynziq u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost majke koja je bila povezana s koncentracijama fenilalanina u krvi smanjenim ispod normalnih razina (vidjeti dio 5.3).

Nekontrolirane razine fenilalanina u krvi (hiperfenilalaninemija) prije i tijekom trudnoće povezane su s povećanim rizikom od pobačaja, teških urođenih mana (uključujući mikrocefaliju i teške srčane malformacije), intrauterinog zastoja rasta fetusa te budućeg intelektualnog invaliditeta s niskim IQ. U slučaju hipofenilalaninemije tijekom trudnoće postoji rizik od intrauterinog zastoja rasta fetusa. Dodatni rizik za nerođeno dijete zbog hipofenilalaninemije nije utvrđen.

Razinu fenilalanina u krvi majke potrebno je strogo kontrolirati i održavati u rasponu od 120 do 360 mikromola/l prije i tijekom trudnoće. Palynziq se ne preporučuje tijekom trudnoće, osim ako je za kliničko stanje žene potrebno liječenje pegvaliazom, a druge strategije za kontrolu razine fenilalanina su iscrpljene.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pegvaliaza u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazuju da se pegvaliaza izlučuje u mlijeko. U mladunčadi ovih životinja, sistemska izloženost pegvaliazi nije pronađena. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Zbog nedostatka podataka o primjeni u ljudi, Palynziq se smije primijeniti u dojilja samo ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik za dojenče.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o primjeni u ljudi. Smanjenje broja implantacija opaženo je u normalnih ženskih štakora nakon primjene lijeka Palynziq (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Palynziq malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Reakcije preosjetljivosti koje uključuju simptome kao što su omaglica ili sinkopa mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima, većina bolesnika imala je reakcije na mjestu primjene injekcije (93%), artralgiu (86%) te reakcije preosjetljivosti (75%). Klinički najznačajnije reakcije preosjetljivosti uključuju akutnu sistemsku reakciju preosjetljivosti (6%), angioedem (7%) i serumsku bolest (2%) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

U kliničkim ispitivanjima, stope nuspojava bile su najveće u fazama indukcije i titracije (vrijeme do postizanja razine fenilalanina u krvi manje od 600 mikromola/l na stabilnoj dozi) što se podudaralo s razdobljem u kojem su titri IgM i anti-PEG protutijela bili najveći. Stope su se tijekom vremena smanjivale kako je imunološki odgovor sazrijevao (vidjeti dio Opis odabranih nuspojava).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 2 prikazane su nuspojave iz kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih lijekom Palynziq.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane po redoslijedu opadanja ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave u bolesnika liječenih lijekom Palynziq

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Indukcija/Titracija¹	Održavanje
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfadenopatija	često (9,8%)	vrlo često (16%)
Poremećaji imunološkog sustava	reakcija preosjetljivosti ²	vrlo često (65%)	vrlo često (60%)
	akutna sistemska reakcija preosjetljivosti ³	često (4,6%)	često (1,7%)
	angioedem ³	često (5,6%)	često (2,8%)
	serumska bolest ³	često (2,1%)	manje često (0,6%)
	anafilaksija ⁴	nepoznato	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često (42%)	vrlo često (47%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj ²	vrlo često (19%)	vrlo često (24%)
	dispneja ²	često (4,2%)	često (7,3%)
Poremećaji probavnog sustava	abdominalna bol ^{2,5}	vrlo često (19%)	vrlo često (30%)
	mučnina	vrlo često (25%)	vrlo često (28%)
	povraćanje	vrlo često (19%)	vrlo često (27%)
	proljevi	vrlo često (13%)	vrlo često (28%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	često (6,7%)	vrlo često (21%)
	urtikarija	vrlo često (25%)	vrlo često (24%)
	osip	vrlo često (33%)	vrlo često (24%)
	pruritus	vrlo često (25%)	vrlo često (23%)
	eritem	vrlo često (11%)	često (6,7%)
	ljuštenje kože	manje često (0,4%)	često (1,7%)
	makulopapularni osip	često (3,5%)	često (1,79%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija ³	vrlo često (79%)	vrlo često (67%)
	mijalgija	vrlo često (11%)	vrlo često (12%)
	oticanje zglobova	često (6,0%)	često (3,9%)
	mišićno-koštana ukočenost	često (4,2%)	često (5,6%)
	ukočenost zglobova	često (6,3%)	često (2,2%)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Indukcija/Titracija ¹	Održavanje
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcija na mjestu primjene injekcije ³	vrlo često (90%)	vrlo često (66%)
	umor	vrlo često (16%)	vrlo često (24%)
Pretrage	hipofenilalaninemija	vrlo često (15%)	vrlo često (65%)
	smanjena vrijednost komponente C3 komplementa ⁶	vrlo često (66%)	vrlo često (73%)
	smanjena vrijednost komponente C4 komplementa ⁶	vrlo često (64%)	vrlo često (39%)
	povišene koncentracije CRP-a visoke osjetljivosti ⁷	vrlo često (17%)	vrlo često (13%)

¹ Faza indukcije i titracije odražava vrijeme prije postizanja razine fenilalanina u krvi manje od 600 mikromola/l na stabilnoj dozi. Nakon što se postigla razina fenilalanina u krvi niža od 600 mikromola/l na stabilnoj dozi, smatralo se da su bolesnici prešli u fazu održavanja.

² Pojam reakcije preosjetljivosti obuhvaća skupinu pojmova, uključujući akutne sistemske reakcije preosjetljivosti, i može se manifestirati kao niz simptoma poput angioedema, omaglice, dispneje, osipa, serumske bolesti i urtikarije.

³ Pogledajte dio Posebna upozorenja i mjere opreza.

⁴ Učestalost anafilaksije nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće utvrditi.

⁵ Pojam abdominalna bol odnosi se na sljedeće pojmove: bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena i nelagodu u abdomenu.

⁶ Smanjenje vrijednosti komponente C3/C4 komplementa definira se promjenom vrijednosti komplementa od normalne ili visoke početne vrijednosti do niske vrijednosti komplementa nakon početka ispitivanja.

⁷ Odnosi se na koncentracije CRP-a visoke osjetljivosti (engl. *high sensitivity CRP*, hsCRP) iznad gornje granice normale (veće od 0,287 mg/dl) tijekom razdoblja od 6 mjeseci.

Opis odabranih nuspojava

Artralgija i drugi znakovi i simptomi vezani uz zglobove

U kliničkim ispitivanjima, 86% bolesnika imalo je epizode konzistentne s artralgijom (uključujući bol u leđima, mišićno-koštanu bol, bol u ekstremitetu i bol u vratu). Artralgija se javljala već pri prvoj dozi i može se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Rizik od pojave artralgije 3,1 puta je veći u fazi indukcije/titracije u usporedbi s fazom održavanja.

Teška artralgija (jaka bol koja ograničava aktivnosti svakodnevnog života) javila se u 5% bolesnika. Epizode artralgije liječene su popratnim lijekovima (npr. nesteroidnim protuupalnim lijekovima, glukokortikoidima i/ili antipireticima), smanjenjem doze, privremenim prekidom liječenja ili trajnom obustavom liječenja, a 97% epizoda artralgije povuklo se do završetka ispitivanja.

Perzistirajuća artralgija (koja je trajala duže od 6 mjeseci) javila se u 7% bolesnika. Za 96% epizoda doza nije promijenjena, a sve epizode perzistirajuće artralgije povukle su se bez trajnih posljedica.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Reakcije na mjestu primjene injekcije zabilježene su u 93% bolesnika. Najčešće reakcije na mjestu primjene injekcije (javile su se u najmanje 10% bolesnika) bile su reakcija, eritem, modrica, pruritus, bol, oticanje, osip, induracija i urtikarija. Rizik od pojave reakcije na mjestu primjene injekcije 5,2 puta je veći u fazi indukcije/titracije u usporedbi s fazom održavanja.

Reakcije na mjestu primjene injekcije javljale su se već pri prvoj dozi i mogu se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. Srednja vrijednost vremena trajanja reakcije na mjestu primjene injekcije bila je 10 dana, a 99% reakcija na mjestu primjene injekcije povuklo se do završetka ispitivanja.

Zabilježene su tri reakcije na mjestu primjene injekcije konzistentne s granulomatoznim lezijama kože (svaka reakcija pojavila se u jednog bolesnika): granulomatozni dermatitis (pojavio se 15 mjeseci nakon liječenja lijekom Palynziq i trajao je 16 dana), ksantogranulom (pojavio se 12 mjeseci nakon liječenja lijekom Palynziq i trajao je 21 mjesec) i *necrobiosis lipoidica diabetorum* (pojavila se 9 mjeseci nakon liječenja lijekom Palynziq i trajala je 9 mjeseci). *Necrobiosis lipoidica diabetorum* liječena je injekcijama steroida, a komplicirala ju je infekcija prouzročena bakterijom *Pseudomonas*. Sve te reakcije na mjestu primjene injekcije su se povukle. Jedan bolesnik prijavio je infekciju mekog tkiva povezanu s mezenteričnim panikulitisom, što je rezultiralo prekidom liječenja.

Kožne reakcije (koje nisu ograničene na mjesto primjene injekcije) trajanja ≥ 14 dana

U kliničkim ispitivanjima 47% bolesnika liječenih lijekom Palynziq imalo je kožne reakcije (koje nisu ograničene na mjesto primjene injekcije) u trajanju od najmanje 14 dana. Rizik od pojave kožnih reakcija u trajanju od najmanje 14 dana 1,5 puta je veći u fazi indukcije/titracije u usporedbi s fazom održavanja.

Najčešće zabilježene kožne reakcije (u najmanje 5% bolesnika) bile su pruritus, osip, eritem i urtikarija. Ostale zabilježene reakcije uključuju ljuštenje kože, generalizirani osip, eritematozni osip, makulopapularni osip i pruritički osip. Srednja vrijednost (standardna devijacija) trajanja tih reakcija bila je 63 (76) dana, a 86% reakcija povuklo se do završetka ispitivanja.

Imunogenost

Svi bolesnici liječeni lijekom Palynziq razvili su održani ukupni odgovor protutijelima na pegvaliazu (engl. *total antibody*, TAb) s gotovo svim bolesnicima pozitivnima do 4. tjedna. Srednja vrijednost titara TAb održala se tijekom dugotrajnog liječenja (više od 3 godine nakon početka liječenja). U gotovo svih liječenih bolesnika otkriven je anti-fenilalanin-amonij-lijaza (PAL) IgM do 2. mjeseca nakon početka liječenja, a incidencija i srednje vrijednosti titra postepeno su se smanjivale tijekom vremena. Anti-PAL IgG otkriven je u gotovo svih bolesnika do 4. mjeseca, a srednje vrijednosti titra bile su relativno stabilne tijekom dugotrajnog liječenja. Anti-PEG IgM i IgG odgovori inducirani pegvaliazom zabilježeni su u gotovo svih bolesnika, a srednja vrijednost titara bila je najveća od 1 do 3 mjeseca nakon početka liječenja, a potom se u većine bolesnika vratila na početnu vrijednost unutar 6 do 9 mjeseci nakon početka liječenja. Neutralizirajuća protutijela (engl. *neutralising antibodies*, NAb) koja mogu inhibirati aktivnost PAL enzima otkrivena u većine bolesnika godinu dana nakon početka liječenja i srednje vrijednosti titara bile su relativno stabilne tijekom dugotrajnog liječenja.

Svih 16 bolesnika koji su imali akutnu sistemsku reakciju preosjetljivosti bili su negativni na IgE specifičan za pegvaliazu u vrijeme epizode akutne sistemske reakcije preosjetljivosti ili približno u to vrijeme. Te reakcije bile su konzistentne s mehanizmom preosjetljivosti tipa III posredovane imunim kompleksom i najčešće su se javljale u ranoj fazi liječenja (tijekom razdoblja indukcije i titracije) kad su ranim imunološkim odgovorom dominirali odgovori PEG IgM, PEG IgG i PAL IgM, a razine C3/C4 bile najniže. Reakcije preosjetljivosti smanjile su se tijekom vremena u fazi održavanja kako je incidencija tih protutijela opala, a vrijednost razina C3/C4 se vratila na početnu razinu. Prisutnost titara protutijela nije bila pokazatelj pojave reakcija preosjetljivosti.

U kliničkim ispitivanjima, zabilježena je izravna korelacija između izloženosti pegvaliazi u plazmi i smanjenja fenilalanina u krvi. Izloženost pegvaliazi u plazmi prvenstveno je ovisila o imunološkom odgovoru na pegvaliazu. Bolesnici s nižim titrima protutijela za sva analizirana protutijela uključujući NAb imali su veće koncentracije pegvaliaze uslijed smanjenog imunološki posredovanog klirensa pegvaliaze. Kao posljedica toga, u tih bolesnika bilo je vjerojatnije da će doći do hipofenilalaninemije. Za bolesnike s povišenim titrima protutijela bile su potrebne veće doze kako bi prevladali klirens i postigli smanjenje fenilalanina u krvi. Međutim, zbog značajne varijabilnosti titara protutijela među bolesnicima, niti jedan specifični titar protutijela nije bio pokazatelj za dozu pegvaliaze koja je

potrebna za postizanje značajnog smanjenja fenilalanina u krvi ili za razvoj hipofenilalaninemije. Tijekom ranog razdoblja liječenja (manje od 6 mjeseci nakon primjene lijeka Palynziq) dok je imunološki posredovan klirens bio visok, a doze niske, bolesnici s povišenim tritrima protutijela postigli su manje smanjenje fenilalanina u krvi. Nakon sazrijevanja ranog imunološkog odgovora (više od 6 mjeseci nakon primjene lijeka Palynziq) i prilagodbe doze radi kontrole koncentracije fenilalanina u krvi tijekom dugotrajnog liječenja, srednje vrijednosti razine fenilalanina u krvi nastavile su se smanjivati u bolesnika koji su nastavili liječenje (vidjeti dio 5.1). Titri protutijela bili su stabilni uz dugotrajno liječenje, a povećanja doze nisu bila povezana s povišenim tritrima protutijela. Tako su se srednje vrijednosti visine doze također stabilizirale dugotrajnim liječenjem s održanim terapijskim učinkom.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni u pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 16 godina.

Dvanaest bolesnika (11 bolesnika iz Ispitivanja 301) u dobi od 16 do 18 godina primilo je lijek Palynziq. Nuspojave su bile slične po vrsti i učestalosti onima u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, ispitivane su doze pegvaliaze do 150 mg/dan i nakon tih viših doza nisu zabilježeni specifični znakovi ili simptomi. Nisu zamijećene razlike u sigurnosnom profilu. Za liječenje nuspojava vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, enzimi, ATK oznaka: A16AB19

Pegvaliaza je rAvPAL konjugiran s linearnim NHS-PEG mase 20 kDa pri stupnju supstitucije od 28 do 44 mola polimera/mol proteina. Prosječna molekularna masa iznosi približno 1000 kDa od čega je proteinski dio približno 248 kDa.

Mehanizam djelovanja

Pegvaliaza je pegilirani rekombinantni enzim fenilalanin-amonij-lijaza koji pretvara fenilalanin u amonijak i *trans*-cimetnu kiselinu koji se primarno eliminiraju metabolizmom u jetri.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci lijeka Palynziq u liječenju PKU dokazani su u bolesnika s fenilketonurijom u Ispitivanju 301, otvorenom ispitivanju za pokretanje liječenja lijekom Palynziq i u Ispitivanju 302, nastavku ispitivanja za procjenu djelotvornosti.

Ispitivanje 301: Početak liječenja (indukcija i titracija)

Ispitivanje 301 bilo je otvoreno randomizirano (1:1), multicentrično ispitivanje bolesnika s PKU za ocjenu sigurnosti i podnošljivosti samoprimijenjenog lijeka Palynziq u režimu doze za indukciju/titraciju/održavanje. U ispitivanje je bio uključen 261 bolesnik u dobi od 16 do 55 godina (srednja vrijednost: 29 godina) u kojih je srednja vrijednost početne koncentracije fenilalanina u krvi bila 1233 mikromola/l. Na početku liječenja, 253 (97%) bolesnika imalo je neadekvatnu kontrolu fenilalanina u krvi (koncentracije fenilalanina u krvi iznad 600 mikromola/l), a 8 bolesnika imalo je koncentraciju fenilalanina u krvi manju ili jednaku 600 mikromola/l. Bolesnici prethodno liječeni sapropterinom morali su prekinuti liječenje najmanje 14 dana prije prve doze lijeka Palynziq. Na početku liječenja, 149 (57%) bolesnika primalo je dio ukupnog unosa proteina medicinskom prehranom, a od 261 bolesnika 41 (16%) bolesnik bio je na dijeti s ograničenim unosom fenilalanina (definirano kao dobivanje više od 75% ukupnog unosa proteina iz medicinske prehrane). Bolesnici su započeli liječenje lijekom Palynziq režimom indukcije (2,5 mg jednom tjedno tijekom 4 tjedna) i titrirani su postupno (povećanje doze i učestalosti) kako bi dosegli randomiziranu ciljnu dozu od 20 mg jednom dnevno ili 40 mg jednom dnevno. Trajanje titracije variralo je među bolesnicima i temeljilo se na podnošljivosti bolesnika (do 30 tjedana). Za ovo ispitivanje, razdoblje održavanja definirano je kao najmanje 3 tjedna doziranja randomiziranih 20 mg ili 40 mg jednom dnevno.

Od 261 uključenog bolesnika, 195 (75%) bolesnika postiglo je svoju randomiziranu dozu održavanja (103 bolesnika u skupini sa 20 mg jednom dnevno, 92 bolesnika u skupini sa 40 mg jednom dnevno). Bolesnici u randomiziranoj skupini koja je primala 20 mg jedanput dnevno postigli su svoju dozu održavanja u medijanu vremena od 10 tjedana (raspon: 9 do 29 tjedana), a bolesnici u skupini koja je primala 40 mg jednom dnevno postigli su svoju dozu održavanja u medijanu vremena od 11 tjedana (raspon: 10 do 33 tjedna). Od 261 bolesnika uključenog u Ispitivanje 301, 152 bolesnika nastavilo je u razdoblje podobnosti Ispitivanja 302, a 51 bolesnik prešao je iz Ispitivanja 301 izravno u razdoblje dugotrajnog nastavka Ispitivanja 302.

Ispitivanje 302: Procjena učinkovitosti

Ispitivanje 302 bilo je nastavak ispitivanja (Ispitivanja 301) i uključivalo je: otvoreno razdoblje podobnosti; dvostruko slijepo, placebom kontrolirano razdoblje ispitivanja s randomiziranim prekidom primjene lijeka (engl. *randomised discontinuation trial*, RDT) i otvoreno razdoblje dugotrajnog nastavka ispitivanja.

Razdoblje podobnosti

Ukupno 164 bolesnika prethodno liječena lijekom Palynziq (152 bolesnika iz Ispitivanja 301 i 12 bolesnika iz drugih ispitivanja lijeka Palynziq) nastavilo je liječenje do 13 tjedana.

Od 164 bolesnika koja su bila uključena u razdoblje podobnosti Ispitivanja 302, 86 bolesnika zadovoljilo je kriterij podobnosti (unutar 13 tjedana je pri svojoj randomiziranoj dozi postiglo najmanje 20% srednje vrijednosti smanjenja koncentracije fenilalanina u krvi u odnosu na početne vrijednosti prije liječenja) i nastavilo je u RDT, 12 bolesnika prekinulo je liječenje, a 57 bolesnika nije ušlo u RDT već je nastavilo liječenje lijekom Palynziq u razdoblju dugotrajnog nastavka Ispitivanja 302, gdje im je bilo dopušteno povećati dozu.

Razdoblje ispitivanja s randomiziranim prekidom primjene lijeka (RDT)

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom RDT, bolesnici su randomizirani u omjeru 2:1 za nastavak primjene randomizirane doze (20 mg/dan ili 40 mg/dan) ili za primjenu odgovarajućeg placeba tijekom 8 tjedana.

Primarna mjera ishoda bila je promjena koncentracije fenilalanina u krvi od početne vrijednosti u RDT do vrijednosti u 8. tjednu u RDT. Bolesnici liječeni lijekom Palynziq održavali su smanjenje koncentracije fenilalanina u krvi u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo u kojih se koncentracija fenilalanina u krvi nakon 8 tjedana vratila na vrijednosti koje su imali prije početka liječenja ($p < 0,0001$, vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3: Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (LS) promjene od RDT početne vrijednosti koncentracije fenilalanina u krvi (mikromol/l) u 8. tjednu RDT u bolesnika s PKU (Ispitivanje 302)

Randomizirana skupina u ispitivanju	Koncentracija fenilalanina u krvi (mikromol/l) Srednja vrijednost (standardna devijacija)			LS srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u RDT Ispitivanja 302 do 8. tjedna (95% CI)	Razlika u liječenju u LS srednjoj vrijednosti promjene (95% CI) P-vrijednost ²
	Početna vrijednost prije liječenja ¹	Ispitivanje 302 RDT početna vrijednost	Ispitivanje 302 RDT 8. tjedan		
Palynziq 20 mg jednom dnevno ³	1450,2 (310,5) n = 29	596,8 (582,8) n = 29	553,0 (582,4) n = 26	-23,3 (-156,2; 109,7)	-973,0 (-1204,2; -741,9) p < 0,0001
Placebo 20 mg jednom dnevno ⁴	1459,1 (354,7) n = 14	563,9 (504,6) n = 14	1509,0 (372,6) n = 13	949,8 (760,4; 1139,1)	
Palynziq 40 mg jednom dnevno ³	1185,8 (344,0) n = 29	410,9 (440,0) n = 29	566,3 (567,5) n = 23	76,3 (-60,2; 212,8)	-588,5 (-830,1; -346,9) p < 0,0001
Placebo 40 mg jednom dnevno ⁴	1108,9 (266,8) n = 14	508,2 (363,7) n = 14	1164,4 (343,3) n = 10	664,8 (465,5; 864,1)	

¹ Razina fenilalanina u krvi prije početka liječenja lijekom Palynziq.

² Na temelju metode mješovitog modela ponovljenih mjerenja (MMRM), sa liječenom skupinom, posjetom i interakcijom liječene skupine i posjeta (vremenski profil promjena u razinama fenilalanina u krvi ocjenjuje se odvojeno za svaku liječenu skupinu) kao čimbenicima u prilagodbi početne koncentracije fenilalanina u krvi.

³ Devet bolesnika iz skupina koje su primale lijek Palynziq (20 mg/dan ili 40 mg/dan) isključeno je iz analize 8. tjedna: 4 bolesnika koja nisu završila RDT zbog štetnih događaja (1 bolesnik prekinuo je liječenje, a 3 bolesnika prešla su u razdoblje dugotrajnog nastavka) i preostalih 5 bolesnika koji nisu obavili ocjenu fenilalanina unutar razdoblja ocjene za 8. tjedan (od 43. do 56. dana).

⁴ Pet bolesnika iz skupina koje su primale placebo (20 mg/dan ili 40 mg/dan) isključeno je iz analize 8. tjedna: 1 bolesnik koji nije završio RDT zbog štetnog događaja i prešao je u razdoblje dugotrajnog nastavka i preostalih 4 bolesnika koji nisu obavili ocjenu fenilalanina unutar razdoblja ocjene za 8. tjedan (od 43. do 56. dana).

Tijekom tog razdoblja procijenjeni su i simptomi nepažnje i raspoloženja. Tijekom ovih 8 tjedana nisu zabilježene razlike u nepažnji i raspoloženju među bolesnicima randomiziranim za primanje placeba u usporedbi s onima koji su primali lijek Palynziq.

Razdoblje dugotrajnog nastavka

U otvorenom razdoblju dugotrajnog nastavka bolesnici su nastavili liječenje lijekom Palynziq. Liječnik je prilagodio dozu (5, 10, 20, 40 i 60 mg/dan) radi postizanja daljnjeg smanjenja fenilalanina u krvi i održavanja prethodno postignutih razina fenilalanina.

Ukupno iskustvo liječenja iz Ispitivanja 301 i Ispitivanja 302

U vrijeme završetka ispitivanja, 188 od 261 bolesnika liječeno je najmanje godinu dana, 4 bolesnika završila su liječenje, a 69 bolesnika prekinulo je liječenje u prvoj godini. Od tih 188 bolesnika, 165 bolesnika primala su lijek najmanje 2 godine, 22 bolesnika prekinula su liječenje u drugoj godini, a 9 bolesnika prekinulo je liječenje nakon 2 godine. Od 100 bolesnika koji su prekinuli liječenje, 40 bolesnika prekinulo je liječenje zbog štetnog događaja, 29 bolesnika prekinulo je liječenje na temelju svoje odluke, 10 bolesnika prekinulo je liječenje na temelju odluke liječnika, a 21 bolesnik prekinuo je liječenje iz drugih razloga (npr. izgubljeni iz praćenja, trudnoća, odstupanje od protokola).

Rezultati djelotvornosti tijekom vremena prikazani su u Tablici 4 i na Slici 1.

Razine fenilalanina tijekom vremena

Srednje vrijednosti razina fenilalanina u krvi smanjene su sa početne vrijednosti od 1233 mikromola/l na 565 mikromola/l u 12. mjesecu (n=164) i 333 mikromola/l u 24. mjesecu (n=89); ova smanjenja srednjih vrijednosti razina fenilalanina u krvi održavana su do 36. mjeseca (371 mikromol/l; n=84) (vidjeti Tablicu 4 i Sliku 1). Medijan promjene u odnosu na početnu vrijednost bio je -634 mikromola/l u 12. mjesecu, -968 mikromola/l u 24. mjesecu i -895 mikromola/l u 36. mjesecu.

ADHD nepažnja i PKU-POMS konfuzija tijekom vremena

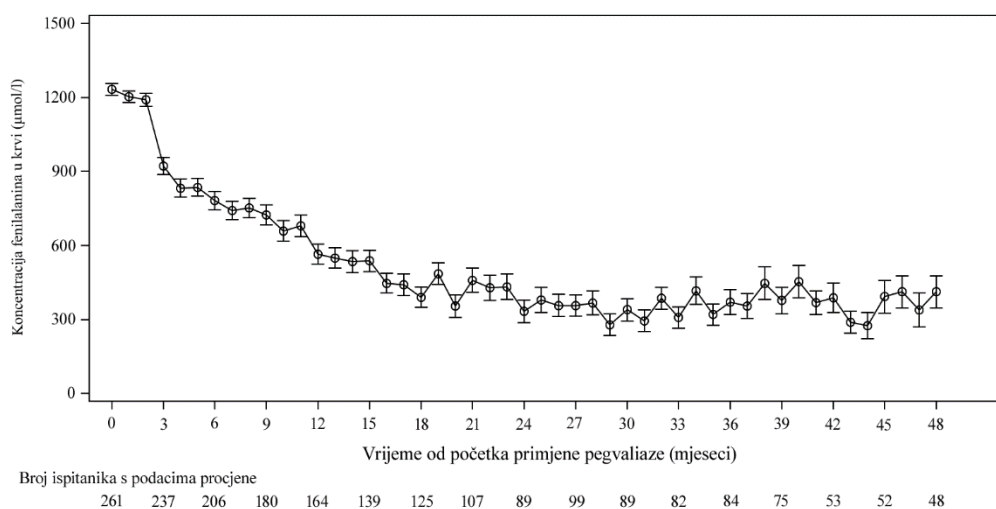
Simptomi nepažnje ocijenjeni su pomoću podskale nepažnje na Skali za ocjenu hiperaktivnog poremećaja/deficita pažnje koju ocjenjuje ispitivač (engl. *Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale*, ADHD-RS IV). ADHD-RS IV podskala nepažnje u rasponu je od 0 do 27, veći rezultat ukazuje na veći stupanj poremećaja, a rezultat ispod 9 ukazuje da je bolesnik asimptomatičan (tj. ima rezultat u normativnom rasponu). Rezultati ADHD podskale nepažnje tijekom vremena prikazani su u Tablici 4. Srednja vrijednost smanjenja (sugerira poboljšanje) od početne vrijednosti ADHD-RS nepažnje bila je iznad minimalne klinički važne razlike (MCID) za odrasle sa ADHD-om (definirano kao smanjenje od najmanje 5,2) u 18. mjesecu (n=168; smanjenje od 5,3), 24. mjesecu (n=159; smanjenje od 5,9) i 36. mjesecu (n=142; smanjenje od 6,6). U bolesnika s početnim rezultatom ADHD nepažnje > 9 (sugerira simptome nepažnje na početku), srednja vrijednost smanjenja rezultata ADHD nepažnje od početne vrijednosti (sugerira poboljšanje) bila je iznad procijenjene MCID za odrasle sa ADHD-om u 12. mjesecu (n=80; smanjenje od 7,8), 18. mjesecu (n=78; smanjenje od 8,9), 24. mjesecu (n=76; smanjenje od 9,6) i 36. mjesecu (n=66; smanjenje od 10,7).

Simptomi raspoloženja (konfuzija, umor, depresivnost, napetost – anksioznost, energičnost i domene ljutnje) ocijenjeni su pomoću upitnika Profil stanja raspoloženja (engl. *Profile of Mood States - POMS*) koji je modificiran tako da bude specifičan za PKU (PKU-POMS). PKU-POMS podskala konfuzije (u rasponu je od 0 do 12 bodova, veći rezultat ukazuje na veći stupanj poremećaja) smatra se najosjetljivijom na promjene razina fenilalanina u krvi. Rezultati PKU-POMS podskale konfuzije tijekom vremena prikazani su u Tablici 4. Srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost PKU-POMS podskale konfuzije (sugerira poboljšanje) bila je iznad MCID (definira se kao smanjenje od najmanje 1) u 12. mjesecu (n=130; smanjenje od 1,6), 18. mjesecu (n=123; smanjenje od 2), 24. mjesecu (n=116; smanjenje od 2,2) i 36. mjesecu (n=103; smanjenje od 2,2).

Promjene u unosu proteina cjelovitom neprocesiranom hranom tijekom vremena

Medijan unosa proteina cjelovitom neprocesiranom hranom povećao se u 12. mjesecu (povećanje za 4 g od početne vrijednosti), u 24. mjesecu (povećanje za 14 g od početne vrijednosti) i u 36. mjesecu (povećanje za 20 g od početne vrijednosti).

Slika 1: Srednja vrijednost (standardna pogreška) razine fenilalanina tijekom vremena



Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u bolesnika liječenih lijekom Palynziq u 12. mjesecu, 18. mjesecu, 24. mjesecu i 36. mjesecu

	Početna vrijednost	12. mjesec	18. mjesec	24. mjesec	36. mjesec
Fenilalanin u krvi¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Srednja vrijednost (standardna devijacija) fenilalanina u krvi (mikromol/l)	1233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Promjena od početne vrijednosti (mikromol/l)					
Srednja vrijednost (standardna devijacija)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Medijan		-634	-920	-968	-895
ADHD podskala³ nepažnje (ocjenjuje ispitivač)					
N	253	178	175	166	147
Srednja vrijednost (standardna devijacija) ocjene nepažnje	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Promjena od početne vrijednosti ocjene nepažnje (n) ⁴	-	n=172	n=168	n=159	n=142
Srednja vrijednost (standardna devijacija)		-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,6 (6,1)
Medijan		-4	-5	-5	-5
ADHD podskala³ nepažnje (ocjenjuje ispitivač) s početnom ocjenom > 9					
N	116	80	78	76	66
Srednja vrijednost (standardna devijacija) ocjene nepažnje	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Promjena od početne vrijednosti ocjene nepažnje (n) ⁴	-	n=80	n=78	n=76	n=66
Srednja vrijednost (standardna devijacija)		-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,7 (6,0)
Medijan		-7	-9	-10	-12
PKU-POMS podskala³ konfuzije (ocjenjuje sam bolesnik)					
N	170	181	178	168	152
Srednja vrijednost (standardna devijacija) ocjene konfuzije	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Promjena od početne vrijednosti ocjene konfuzije (n) ⁴	-	n=130	n=123	n=116	n=103
Srednja vrijednost (standardna devijacija)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Medijan		-1	-2	-2	-2
Unos proteina cjelovitom neprocesiranom hranom (g)					
N	250	160	111	83	80
Srednja vrijednost (standardna devijacija)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Promjena od početne vrijednosti unosa proteina (n) ⁴	-	n=154	n=106	n=80	n=78
Srednja vrijednost (standardna devijacija)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Medijan		4	9	14	20

¹ Vrijednosti fenilalanina nakon početne vrijednosti mapirane su na najbliži mjesečni posjet (tj. unutar jednog mjeseca).

² Odražava broj bolesnika koji je postigao vremensku točku (12. mjesec/18. mjesec/24. mjesec/36. mjesec) liječenja u vrijeme prestanka prikupljanja podataka i imao je planiranu kontrolu fenilalanina za tu vremensku točku.

³ Vrijednosti ocjene ADHD-nepažnje/PKU-POMS konfuzije nakon početne vrijednosti mapirane su na najbliži 3-mjesečni posjet (tj. unutar 3 mjeseca).

⁴ Promjena u odnosu na početnu vrijednost temeljila se na ispitanicima s dostupnim mjerenjima u obje vremenske točke. Nije svim ispitanicima na početku liječenja ocijenjena ADHD nepažnja i POMS konfuzija.

Od 253 bolesnika koji su imali neadekvatnu kontrolu fenilalanina u krvi (koncentracije fenilalanina u krvi iznad 600 mikromola/l) na početku Ispitivanja 301:

- 54% bolesnika, 69% bolesnika i 72% bolesnika postiglo je koncentraciju fenilalanina u krvi ≤ 600 mikromola/l do 12. mjeseca, 24. mjeseca odnosno 36. mjeseca;
- 44% bolesnika, 62% bolesnika i 67% bolesnika postiglo je koncentraciju fenilalanina u krvi ≤ 360 mikromola/l do 12. mjeseca, 24. mjeseca odnosno 36. mjeseca.

Utjecaj smanjenja fenilalanina u krvi na ADHD nepažnju i PKU-POMS konfuziju

Analizom podskala ADHD nepažnje i PKU-POMS konfuzije prema promjeni koncentracija fenilalanina u krvi od početnih kvartila pokazalo se da su bolesnici s najvećim smanjenjima fenilalanina u krvi imali najveće poboljšanje u podskalama ADHD nepažnje i PKU-POMS konfuzije.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni u pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 16 godina.

Od 261 bolesnika uključenog u Ispitivanje 301, 11 bolesnika bilo je u dobi od 16 do 18 godina u vrijeme uključenja. Svih 11 bolesnika imali su neadekvatnu kontrolu fenilalanina u krvi (koncentracije fenilalanina u krvi iznad 600 mikromola/l) na početku ispitivanja. Ti su bolesnici primali isti režim indukcije/titracije/održavanja kao i bolesnici u dobi od 18 godina i stariji u ovom ispitivanju. Srednja vrijednost (standardna devijacija) promjene u odnosu na početnu vrijednost bila je 20 (323) mikromola/l u 12. mjesecu (n=9), -460 (685) mikromola/l u 24. mjesecu (n=5) i -783 (406) mikromola/l u 36. mjesecu (n=5). Od 11 bolesnika prvotno uključenih u Ispitivanje 301, 3 bolesnika postigla su razine fenilalanina u krvi ≤ 600 mikromola/l do 12. mjeseca, 7 bolesnika postiglo je taj prag do 24. mjeseca, a 8 bolesnika postiglo je taj prag do 36. mjeseca.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Palynziq u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje hiperfenilalaninemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Pegvaliaza je pegilirani rekombinantni enzim fenilalanin-amonij-lijaza (rAvPAL), dobiven iz cijanobakterije *Anabaena variabilis* i eksprimiran u bakteriji *Escherichia coli*. Svrha pegilacije rAvPAL je smanjiti imunološko prepoznavanje rAvPAL bakterijskog proteina i povećati mu poluvijek.

Farmakokinetika pegvaliaze pokazuje visoku varijabilnost između bolesnika i unutar bolesnika zbog heterogenosti imunološkog odgovora u odraslih bolesnika s PKU. Imunološki odgovor utječe na klirens i vrijeme do postizanja stanja dinamičke ravnoteže. Imunološki odgovor stabilizira se tijekom 6 do 9 mjeseci ukupnog liječenja.

Apsorpcija

Nakon pojedinačne supkutane doze (0,01, 0,03 ili 0,1 mg/kg), pegvaliaza se apsorbira polako s medijanom t_{max} od 3,5 do 4 dana (individualni raspon od 2,5 do 7 dana). Na bioraspoloživost ne utječu različita mjesta injiciranja na tijelu (vidjeti dio 4.2). Apsolutna bioraspoloživost u ljudi nije poznata.

Distribucija

Srednja vrijednost (standardna devijacija) za prividni volumen distribucije (V_z/F) u stanju dinamičke ravnoteže nakon doza od 20 mg i 40 mg bila je 26,4 l (64,8 l) odnosno 22,2 l (19,7 l).

Biotransformacija

Nakon staničnog unosa, očekuje se da će se fenilalanin-amonij-lijaza (PAL) metabolizirati kataboličkim putovima i razgraditi na male peptide i aminokiseline; PEG molekula je metabolički stabilna i očekuje se da će biti odvojena od PAL proteina i primarno eliminirana bubrežnom filtracijom.

Eliminacija

Pegvaliaza se primarno eliminira imunološki posredovanim mehanizmima nakon ponovljenog doziranja. U kliničkim ispitivanjima, anti-PAL, anti-PEG i anti-pegvaliaza protutijela identificirana su uglavnom kao IgG i IgM. Također su zabilježeni relativno niski titri IgE. U fazi održavanja liječenja, stanje dinamičke ravnoteže očekuje se 4 do 24 tjedna nakon početka primjene doze održavanja. Srednje vrijednosti (standardna devijacija) poluvijeka pri 20 mg i 40 mg bile su 47,3 sata (41,6 sati) odnosno 60,2 sata (44,6 sati). Raspon individualnih vrijednosti poluvijeka je od 14 do 132 sata. Očekuje se da će se PEG molekula primarno eliminirati bubrežnom filtracijom.

Linearnost/nelinearnost

Tijekom povećavanja doze sa 20 mg/dan na 40 mg/dan i sa 40 mg/dan na 60 mg/dan, primijećeno je povećanje izloženosti veće nego proporcionalno povećanju doze.

Specifične populacije

Analiza podataka iz kliničkih ispitivanja o koncentraciji pegvaliaze pokazala je kako tjelesna težina, spol i dob nisu imali značajan učinak na farmakokinetiku pegvaliaze. Nisu provedena klinička ispitivanja za procjenu učinka oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku pegvaliaze.

Izloženost - učinak

Analiza PK/PD koristeći podatke iz faze III pokazala je inverzni odnos izloženosti pegvaliazi i odgovora fenilalanina, na što je mogao utjecati unos fenilalanina prehranom. Pri nižim C_{trough} koncentracijama pegvaliaze u plazmi ($< 10\,000$ ng/ml), bolesnici s većim unosom fenilalanina prehranom obično imaju veće razine fenilalanina u krvi u usporedbi s bolesnicima s istom C_{trough} koncentracijom i manjim unosom fenilalanina prehranom, što sugerira zasićenje enzima (tj. rAvPAL). Pri visokim C_{trough} koncentracijama pegvaliaze ($\geq 10\,000$ ng/ml), većina razina fenilalanina u krvi (97%) je ≤ 30 mikromola/l čak i kada je unos fenilalanina prehranom visok. Stoga je, u bolesnika s hipofenilalaninemijom unatoč odgovarajućim razinama unosa proteina, potrebno razmotriti smanjenje doze pegvaliaze (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima pojedinačnih i ponovljenih doza, kao i u ispitivanjima razvojne i reproduktivne toksičnosti pegvaliaze, zabilježeno je smanjenje porasta tjelesne težine ovisno o dozi koje se pripisuje smanjenju razine fenilalanina u plazmi ispod normalnih razina u normalnih životinja (majmuna, štakora i kunića). Smanjenje fenilalanina u plazmi i smanjenje porasta tjelesne težine bili su reverzibilni nakon prestanka liječenja.

U cynomolgus (makaki) majmuna, incidencija i težina arterijske upale ovisile su o dozi i zabilježene su u velikom broju organa i tkiva pri klinički značajnim izloženostima u toksikološkim ispitivanjima ponovljenih doza u trajanju od 4 i 39 tjedana. Arterijska upala zabilježena u tim ispitivanjima obuhvaćala je male arterije i arteriole u velikom broju organa i tkiva, kao i na mjestima primjene supkutane injekcije. Arteritis je pripisan imunološki posredovanom odgovoru povezanom s kroničnom primjenom stranog proteina u životinja. Vaskularna upala zabilježena u tim ispitivanjima bila je reverzibilna po prestanku liječenja.

Vakuolizacija ovisna o dozi koja je pripisana liječenju pegvaliazom zabilježena je u štakora, ali ne i u cynomolgus (makaki) majmuna, u više organa i tkiva pri klinički značajnim izloženostima u toksikološkim ispitivanjima ponovljenih doza u trajanju od 4 i 26 tjedana. Vakuolizacija nije zapažena u mozgu. Vakuole u svim tkivima, s izuzećem bubrega, smanjile su se ili povukle do kraja razdoblja oporavka, što sugerira parcijalnu reverzibilnost. Vakuolizacija zabilježena u tim ispitivanjima nije bila povezana s bilo kakvom toksičnošću vezanom uz organe, što je utvrđeno kliničkom kemijom/analizom urina i histopatološkom analizom. Klinički značaj i funkcionalne posljedice tih zapažanja nisu poznate.

Štetni reproduktivni i razvojni učinci pegvaliaze u štakora i kunića bili su ovisni o dozi i uključivali smanjenu stopu implantacije, manju veličinu legla, smanjenu težinu fetusa i povećane alteracije fetusa. Dodatna opažanja u kunića uključivala su povećanje broja pobačaja, fetalne malformacije i smrtnost embrija/fetusa. Ta su se zapažanja javila u prisutnosti toksičnosti majke (smanjena tjelesna težina, smanjena težina jajnika i smanjeno uzimanje hrane) i bila su povezana s primjetnim smanjenjem razina fenilalanina u krvi majke ispod normalnih razina za životinje bez PKU. Doprinos smanjenja fenilalanina u majke incidencijama embrio-fetalnih razvojnih učinaka nije ispitivan.

U peri/postnatalnom ispitivanju, pegvaliaza je smanjila težinu u mladunaca, veličinu legla i preživljavanje potomstva tijekom laktacije te je odgodila seksualno sazrijevanje potomstva kad je dnevno u štakora primijenjena doza od 20 mg/kg supkutano. Učinak na potomstvo povezan je s toksičnošću u majke.

Dugoročna ispitivanja u životinja za ocjenu kancerogenog potencijala ili ispitivanja za ocjenu mutagenog potencijala nisu obavljena s pegvaliazom. Na temelju mehanizma djelovanja, ne očekuje se da će pegvaliaza biti tumorogena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

trometamol
trometamolklorid
natrijev klorid
trans-cimetna kiselina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Palynziq se može čuvati u zatvorenom podlošku izvan hladnjaka (ispod 25°C) u jednokratnom razdoblju do 30 dana zaštićen od izvora topline. Nakon vađenja iz hladnjaka, lijek se ne smije više vraćati u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Dodatne informacije o čuvanju izvan hladnjaka (ispod 25°C) vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka od 1 ml napravljena od borosilikatnog stakla tipa I, opremljena iglom od nehrđajućeg čelika veličine 26 gauge, sigurnosni uređaj za iglu, polipropilenski klip štrcaljke i čep od klorobutilne ili bromobutilne gume s fluoropolimernom oblogom. Automatski štitnik za iglu sastoji se od polikarbonatnog prozirnog štitnika za iglu i opruge od nehrđajućeg čelika unutar štitnika. Nakon injiciranja, opruga se širi, što dovodi do pokrivanja igle štitnikom za iglu.

Napunjena štrcaljka od 2,5 mg (bijeli klip)

Jedna kutija sadrži 1 napunjenu štrcaljku.

Napunjena štrcaljka od 10 mg (zeleni klip)

Jedna kutija sadrži 1 napunjenu štrcaljku.

Napunjena štrcaljka od 20 mg (plavi klip)

Jedna kutija sadrži 1 napunjenu štrcaljku ili 10 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nakon injiciranja, igla štrcaljke automatski se uvlači u štitnik za iglu koji sigurno prekrije iglu.

Upute za pripremu i primjenu lijeka Palynziq navedene su u uputi o lijeku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1362/001 1 napunjena štrcaljka od 2,5 mg
EU/1/19/1362/002 1 napunjena štrcaljka od 10 mg
EU/1/19/1362/003 1 napunjena štrcaljka od 20 mg
EU/1/19/1362/004 10 napunjenih štrcaljki od 20 mg

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. svibnja 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/YYYY

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U
PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA
U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive
Novato
CA 94949
Sjedinjene Američke Države

Ili

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera

korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Palynziq u svakoj zemlji članici, nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u svakoj zemlji članici u kojoj je Palynziq na tržištu osigurat će svim zdravstvenim radnicima i bolesnicima, njegovateljima i promatračima od kojih se očekuje propisivanje, upotreba ili nadgledanje primjene lijeka Palynziq, da imaju pristup ili dobiju sljedeće obrazovne pakete:

- Obrazovni materijal za liječnike
- Informativni paket za bolesnike
- **Obrazovni materijal za liječnike** treba sadržavati:
 - o Sažetak opisa svojstava lijeka
 - o Vodič za zdravstvene radnike
- **Vodič za zdravstvene radnike** treba sadržavati sljedeće ključne elemente:
 - o Informacije o riziku vezanom za akutne sistemske reakcije preosjetljivosti i detalje o mjerama minimizacije rizika potrebnim za smanjivanje rizika na najmanju moguću mjeru (tj. premedikacija, obučeni promatrač, propisivanje uređaja za injekciju adrenalina)
 - o Zbrinjavanje akutnih sistemskih reakcija preosjetljivosti i informacije o ponovnom liječenju
 - o Ključne poruke koje se moraju prenijeti i elementi koji se moraju razmotriti prije bolesnikovog samostalnog injiciranja, posebice:
 - o obučavanje bolesnika za prepoznavanje znakova i simptoma akutnih sistemskih reakcija preosjetljivosti te koje korake poduzeti ako do takve reakcije dođe
 - o propisivanje uređaja za injekciju adrenalina i obuka o upotrebi
 - o zahtjevi za premedikaciju
 - o pružanje odgovarajućih uputa o samoprimjeni pegvaliaze
 - o procjena kompetentnosti za bolesnikovo samoinjiciranje
 - o potreba za obučanim promatračem tijekom najmanje prvih 6 mjeseci liječenja
 - o obučavanje promatrača za prepoznavanje znakova i simptoma akutnih sistemskih reakcija preosjetljivosti, da zatraži hitnu medicinsku skrb ako dođe do reakcije te kako pravilno primijeniti uređaj za injekciju adrenalina
 - o pružanje vodiča za bolesnike i obučene promatrače i kartica upozorenja za bolesnika
 - o Informacije o opservacijskom ispitivanju za procjenu dugoročne sigurnosti i važnost doprinosa takvom ispitivanju gdje je to primjenjivo
- **Informativni paket za bolesnike** treba sadržavati:
 - o Uputu o lijeku
 - o Vodič za bolesnike i obučene promatrače
 - o Karticu upozorenja za bolesnika
- **Vodič za bolesnike i obučene promatrače** treba sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - o Opis znakova i simptoma teških alergijskih reakcija
 - o Informacije o mjerama koje bolesnik i/ili obučeni promatrač treba poduzeti u slučaju pojave teške alergijske reakcije

- o Opis mjera minimizacije rizika potrebnih za smanjivanje rizika od teških alergijskih reakcija na najmanju moguću mjeru, posebice:
 - potreba premedikacije
 - potreba da se uza se sve vrijeme nosi uređaj za injekciju adrenalina
 - potreba za obučanim promatračem tijekom najmanje prvih 6 mjeseci liječenja
 - o Potreba za kontaktiranjem liječnika koji propisuje lijek prije nastavka liječenja u slučaju pojave teške alergijske reakcije
 - o Važnost nošenja kartice upozorenja za bolesnika
- **Kartica upozorenja za bolesnika** treba sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - o Poruku upozorenja za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika u bilo kojem trenutku da bolesnik koristi Palynziq te da su s ovim proizvodom povezane teške alergijske reakcije
 - o Znakove i simptome teških alergijskih reakcija i mjera koje treba poduzeti u slučaju da dođe do takvih reakcija
 - o Važnost da se uza se sve vrijeme nosi uređaj za injekciju adrenalina i kartica upozorenja za bolesnika
 - o Detalje o bolesnikovom kontaktu u slučaju hitnosti i kontaktne detalje liječnika koji propisuje lijek

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

2,5 MG - KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Palynziq 2,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegvaliaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 2,5 mg pegvaliaze u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: trometamol, trometamolklorid, natrijev klorid, *trans*-cimetna kiselina, voda za injekcije. Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka (ispod 25°C) u jednokratnom razdoblju do 30 dana.

Datum vađenja iz hladnjaka: ____/____/____

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1362/001 napunjena štrcaljka od 2,5 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Palynziq 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

2,5 MG - POKROV PODLOŠKA

1. NAZIV LIJEKA

Palynziq 2,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegvaliaza

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioMarin International Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Supkutano

Datum vađenja iz hladnjaka: ____/____/____

Odlijepiti ovdje

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 2,5 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Palynziq 2,5 mg injekcija
pegvaliaza
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

10 MG - KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Palynziq 10 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegvaliaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 10 mg pegvaliaze u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: trometamol, trometamolklorid, natrijev klorid, *trans*-cimetna kiselina, voda za injekcije. Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka (ispod 25°C) u jednokratnom razdoblju do 30 dana.

Datum vađenja iz hladnjaka: ____/____/____

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1362/002 napunjena štrcaljka od 10 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Palynziq 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

10 MG - POKROV PODLOŠKA

1. NAZIV LIJEKA

Palynziq 10 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegvaliaza

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioMarin International Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Supkutano

Datum vađenja iz hladnjaka: ____/____/____

Odlijepiti ovdje

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 10 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Palynziq 10 mg injekcija
pegvaliaza
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**20 MG - KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Palynziq 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegvaliaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 20 mg pegvaliaze u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: trometamol, trometamolklorid, natrijev klorid, *trans*-cimetna kiselina, voda za injekcije. Za daljnje informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka
10 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka (ispod 25°C) u jednokratnom razdoblju do 30 dana.

Datum vađenja iz hladnjaka: ____/____/____

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1362/003 1 napunjena štrcaljka od 20 mg
EU/1/19/1362/004 10 napunjenih štrcaljki od 20 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Palynziq 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

20 MG - POKROV PODLOŠKA

1. NAZIV LIJEKA

Palynziq 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegvaliaza

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioMarin International Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Supkutano

Datum vađenja iz hladnjaka: ____/____/____

Odljepiti ovdje

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA OD 20 MG

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Palynziq 20 mg injekcija
pegvaliaza
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Palynziq 2,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Palynziq 10 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Palynziq 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegvaliaza

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Palynziq i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Palynziq
3. Kako primjenjivati Palynziq
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Palynziq
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Palynziq i za što se koristi

Palynziq sadrži djelatnu tvar pegvaliazu, enzim koji u tijelu može razgraditi tvar koja se zove fenilalanin. Palynziq je lijek za bolesnike u dobi od 16 godina i starije s fenilketonurijom (PKU), rijetkim nasljednim poremećajem koji uzrokuje nagomilavanje u tijelu fenilalanina iz proteina u hrani. U osoba koje imaju PKU, razine fenilalanina visoke su što može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih problema. Palynziq smanjuje razine fenilalanina u krvi u bolesnika s PKU u kojih se razine fenilalanina u krvi ne mogu održati ispod 600 mikromola/l na druge načine poput prehrane.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Palynziq

Nemojte primjenjivati Palynziq

- ako ste jako alergični na pegvaliazu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili na drugi lijek koji sadrži polietilenglikol (PEG).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Palynziq.

Alergijske reakcije

Tijekom liječenja lijekom Palynziq možete imati alergijske reakcije. Vaš liječnik će Vam reći kako liječiti alergijske reakcije na temelju težine reakcije i propisat će Vam dodatne lijekove za liječenje reakcije.

Prije primjene lijeka Palynziq, recite liječniku ako ne možete ili ne želite koristiti uređaj za injekciju adrenalina za liječenje teških alergijskih reakcija na lijek Palynziq.

Palynziq može uzrokovati teške alergijske reakcije koje mogu biti opasne po život i koje se mogu dogoditi u bilo kojem trenutku nakon injekcije lijeka Palynziq.

- **Prestanite primjenjivati lijek Palynziq ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma.**
 - Oticanje lica, očiju, usana, usta, grla, jezika, dlanova i/ili stopala
 - Poteškoće s disanjem ili piskanje u plućima
 - Stezanje u grlu ili osjećaj gušenja
 - Poteškoće s gutanjem ili govorom
 - Osjećaj omaglice ili nesvjestice
 - Gubitak kontrole mokrenja ili stolice
 - Ubrzan rad srca
 - Koprivnjača (kao osip koji svrbi, s kvržicama na koži) koja se brzo širi
 - Naleti crvenila
 - Teški grčevi ili bol u trbuhu, povraćanje ili proljev
- **Uređaj za injekciju adrenalina koristite prema uputama liječnika i potražite hitnu medicinsku skrb.**

Vaš liječnik će Vam propisati uređaj za injekciju adrenalina za primjenu kod teške alergijske reakcije. Liječnik će Vas i nekoga tko Vam pomaže obučiti kada i kako primijeniti adrenalin. Uređaj za injekciju adrenalina uvijek nosite sa sobom.

Tijekom najmanje prvih 6 mjeseci liječenja, netko mora biti uz Vas dok si dajete injekciju lijeka Palynziq. Ta osoba mora ostati uz Vas najmanje jedan sat nakon primjene injekcije i pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma teške alergijske reakcije te Vam, ako je potrebno, dati injekciju adrenalina i pozvati hitnu medicinsku službu.

Ako imate tešku alergijsku reakciju prekinite primjenu lijeka Palynziq dok ne razgovarate s liječnikom koji Vam je propisao lijek. Recite svom liječniku da ste imali tešku alergijsku reakciju. Liječnik će Vam reći možete li nastaviti liječenje lijekom Palynziq.

Vrijeme potrebno za snižavanje razina fenilalanina u krvi

Liječnik će Vam početi primjenjivati lijek Palynziq u malim dozama te će doze polako povećavati. Bit će potrebno nešto vremena za određivanje doze koja najbolje djeluje na snižavanje Vaše razine fenilalanina u krvi. Većina ljudi odgovori unutar 18 mjeseci, ali nekad može biti potrebno i do 30 mjeseci.

Primjena injekcija drugih lijekova koji sadrže PEG tijekom primjene lijeka Palynziq

Palynziq sadrži sastojak koji se zove polietilenglikol (PEG). Ako primijenite injekciju lijeka Palynziq s injekcijom drugog lijeka koji sadrži PEG, poput pegiliranog medroksiprogesteronacetata, možete dobiti alergijsku reakciju. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti injekcije bilo kojih drugih lijekova.

Preniske razine fenilalanina u krvi

Tijekom primjene lijeka Palynziq možete imati preniske razine fenilalanina u krvi. Vaš liječnik će Vam provjeravati razinu fenilalanina u krvi jedanput mjesečno. Ako su Vam razine fenilalanina u krvi preniske, liječnik Vam može savjetovati da promijenite prehranu i/ili smanjite dozu lijeka Palynziq. Liječnik će Vam provjeravati razine fenilalanina u krvi svaka 2 tjedna dok se razine vrate u granice normale.

Djeca i adolescenti

Nije poznato je li lijek Palynziq siguran i učinkovit u djece i adolescenata s PKU u dobi mlađoj od 16 godina te ga stoga ne treba primjenjivati u osoba mlađih od 16 godina.

Drugi lijekovi i Palynziq

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Palynziq se ne preporučuje tijekom trudnoće, osim ako je za Vaše stanje potrebno liječenje lijekom Palynziq, a drugi načini kontrole Vaše razine fenilalanina u krvi ne djeluju. Previsoke ili preniske razine fenilalanina u krvi tijekom trudnoće mogu naškoditi Vama ili Vašoj bebi. Vi i Vaš liječnik ćete odlučiti koji je za Vas najbolji način kontroliranja razina fenilalanina u krvi. Vrlo je važno držati razine fenilalanina u krvi pod kontrolom prije i tijekom trudnoće.

Nije poznato prelazi li Palynziq u majčino mlijeko i hoće li utjecati na Vašu bebu. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu na koji hraniti svoje dijete ako primjenjujete lijek Palynziq.

Nije poznato utječe li Palynziq na plodnost. Ispitivanja u životinja pokazala su da žene mogu imati poteškoća zatrudniti ako su im razine fenilalanina u krvi neuobičajeno niske.

Upravljanje vozilima i strojevima

Palynziq može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima ako imate tešku alergijsku reakciju.

Palynziq sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Palynziq

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Palynziq se primjenjuje kao injekcija ispod kože (supkutana injekcija).

Doza

- Liječenje lijekom Palynziq ćete započeti najmanjom dozom. Primijenit ćete štrcaljku od 2,5 mg jednom tjedno tijekom najmanje prva 4 tjedna. Štrcaljka od 2,5 mg ima bijeli klip.
- Liječnik će Vam zatim polako povećavati dozu i/ili učestalost injiciranja lijeka Palynziq. Liječnik će Vam reći koliko ćete dugo ostati na istoj dozi. Postupno povećanje doze tijekom vremena omogućuje Vašem tijelu da se postupno prilagodi lijeku.
- Cilj je postići dnevnu dozu koja Vam snižava razinu fenilalanina u krvi na ciljni raspon od 120 do 600 mikromola/l i ne uzrokuje previše nuspojava. Za postizanje ciljne razine fenilalanina u krvi bolesnicima je obično potrebna dnevna doza od 20 mg, 40 mg ili 60 mg.

Primjeri koraka za postizanje ciljne razine fenilalanina u krvi

Doza lijeka Palynziq i koliko često je uzimati	Boja štrcaljke
2,5 mg jedanput tjedno	Bijeli klip
2,5 mg dvaput tjedno	
10 mg jedanput tjedno	Zeleni klip
10 mg dvaput tjedno	
10 mg četiri puta tjedno	
10 mg dnevno	
20 mg dnevno	Plavi klip
40 mg dnevno (2 injekcije iz napunjenih štrcaljki od 20 mg) ¹	
60 mg dnevno (3 injekcije iz napunjenih štrcaljki od 20 mg) ¹	

¹ Ako Vam je potrebno više od jedne injekcije za primanje dnevne doze, sve injekcije trebate primijeniti u isto vrijeme dana, a razmak između mjesta primjene injekcija treba biti najmanje 5 centimetara. Nemojte podijeliti dozu na manje doze tijekom dana.

- Vaš će liječnik nastaviti provjeravati Vaše razine fenilalanina u krvi tijekom liječenja i može prilagoditi dozu lijeka Palynziq ili Vam savjetovati da promijenite prehranu.
- Vaš liječnik će Vam provjeravati razinu fenilalanina u krvi jedanput mjesečno kako bi provjerio djeluje li ovaj lijek za Vas.

Početak primjene lijeka Palynziq

- Vaš će Vam zdravstveni radnik davati injekciju lijeka Palynziq sve dok Vi (ili Vaš njegovatelj) to ne možete uraditi sami.
- Liječnik će Vam propisati lijek koji je potrebno uzimati prije injekcije lijeka Palynziq, poput paracetamola, feksofenadina i/ili ranitidina. Ti lijekovi pomažu ublažiti simptome alergijske reakcije.
- Zdravstveni radnik će Vas nadzirati najmanje 1 sat nakon primjene lijeka Palynziq zbog moguće pojave znakova i simptoma alergijske reakcije.
- Vaš liječnik će Vam također propisati uređaj za injekciju adrenalina za primjenu kod bilo kakvih teških alergijskih reakcija. Zdravstveni radnik će Vam također reći na koje znakove i simptome treba paziti i što učiniti ako dobijete tešku alergijsku reakciju.
- Liječnik će Vam pokazati kako i kada primijeniti uređaj za injekciju adrenalina. Uvijek ga nosite sa sobom.

Nastavak primjene lijeka Palynziq

- Ovaj se lijek isporučuje u napunjenim štrcaljkama u 3 različite jačine (2,5 mg-bijeli klip, 10 mg-zeleni klip ili 20 mg-plavi klip). Za Vašu propisanu dozu može biti potrebno više od jedne napunjene štrcaljke. Vaš će Vam zdravstveni radnik reći koju štrcaljku, ili koju kombinaciju štrcaljki, primijeniti i pokazati Vam (ili Vašem njegovatelju) kako injicirati Palynziq.
- „Upute za uporabu” (dio 7 ove upute) pokazuju Vam:
 - o kako pripremiti i injicirati lijek Palynziq i
 - o kako pravilno baciti štrcaljke nakon primjene lijeka Palynziq
- Liječnik će Vam reći koliko dugo nastaviti uzimati lijekove poput paracetamola, feksofenadina i/ili ranitidina prije primjene lijeka Palynziq.

- Tijekom najmanje prvih 6 mjeseci liječenja lijekom Palynziq, dok si dajete injekciju lijeka Palynziq morate imati drugu osobu sa sobom koja će ostati najmanje 1 sat nakon injekcije i pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma teške alergijske reakcije te Vam, ako je potrebno, dati injekciju adrenalina i pozvati hitnu medicinsku službu.
 - o Tu će osobu Vaš liječnik obučiti kako prepoznati znakove i simptome teške alergijske reakcije i kako dati injekciju adrenalina.
 - o Liječnik će Vam reći ako Vam je promatrač potreban duže od 6 mjeseci.
- Nemojte mijenjati svoj unos proteina osim ako Vam je to rekao liječnik.

Ako primijenite više lijeka Palynziq nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Palynziq nego što ste trebali, obratite se svom liječniku. Za detalje o tome što učiniti na temelju Vaših simptoma, pogledajte dio 4.

Ako ste zaboravili primijeniti Palynziq

Ako zaboravite primijeniti dozu, sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvije doze lijeka Palynziq kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Palynziq

Ako prestanete primjenjivati lijek Palynziq, vjerojatno će Vam se razina fenilalanina u krvi povisiti. Obratite se svom liječniku prije nego prestanete primjenjivati lijek Palynziq.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije javljaju se vrlo često (*mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba*) i mogu varirati prema težini. Simptomi alergijske reakcije mogu uključiti kožni osip, svrbež, oticanje glave ili lica, svrbež u očima ili suzne oči, kašalj, poteškoće s disanjem, piskanje u plućima i osjećaj omaglice. Vaš liječnik će Vam reći kako liječiti alergijske reakcije na temelju težine reakcije i propisat će Vam dodatne lijekove za liječenje reakcije. Neke od tih alergijskih reakcija mogu biti ozbiljnije, kako je opisano u nastavku, i za njih je potreban hitan liječnički nadzor.

Ozbiljne nuspojave uključuju:

- Iznenaadne teške alergijske reakcije: (*Često – mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba*).
Prestanite primjenjivati injekcije lijeka Palynziq ako primijetite bilo koje ozbiljne iznenaadne znakove alergije ili kombinaciju znakova navedenih u nastavku.
 - o Oticanje lica, očiju, usana, usta, grla, jezika, dlanova i/ili stopala
 - o Poteškoće s disanjem ili piskanje u plućima
 - o Stezanje u grlu ili osjećaj gušenja
 - o Poteškoće s gutanjem ili govorom
 - o Osjećaj omaglice ili nesvjestice
 - o Gubitak kontrole mokrenja ili stolice
 - o Ubrzan rad srca
 - o Koprivnjača (kao osip koji svrbi, s kvržicama na koži) koja se brzo širi
 - o Naleti crvenila
 - o Teški grčevi ili bol u trbuhu, povraćanje ili proljev

Uređaj za injekciju adrenalina koristite prema uputama liječnika i potražite hitnu medicinsku skrb. Vaš liječnik će Vam propisati uređaj za injekciju adrenalina za primjenu kod teške alergijske reakcije. Vaš liječnik će Vas i nekoga tko Vam pomaže obučiti i uputiti kada i kako primijeniti adrenalin. Uređaj za injekciju adrenalina uvijek nosite sa sobom.

Obratite se svom liječniku **odmah** ako imate sljedeće:

- Vrstu alergijske reakcije koja se zove serumska bolest koja uključuje kombinaciju vrućice (visoka temperatura), osipa, bolova u mišićima i zglobovima (*Često – može se javiti u manje od 1 na 10 osoba*)

Ostale nuspojave

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- crvenilo kože, oticanje, nastanak modrica, osjetljivost ili bol na mjestu injiciranja lijeka Palynziq
- bol u zglobovima
- smanjenje proteina komponenti C3 i C4 komplementa (koji su dijelovi vašeg imunološkog sustava) u krvnim pretragama
- alergijska reakcija
- preniske razine fenilalanina u krvnim pretragama
- glavobolja
- kožni osip
- bol u trbuhu
- mučnina
- povraćanje
- koprivnjača (osip koji svrbi, s uzdignućima na koži)
- svrbež
- stanjivanje ili gubitak kose
- kašalj
- povećanje c-reaktivnog proteina (CRP) u krvnim pretragama (CRP je protein koji ukazuje na upalu)
- oticanje žlijezda u vratu, pazuhu i preponama
- crvenilo kože
- bol u mišićima
- proljev
- umor

Često: može se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- poteškoće s disanjem
- ukočenost zglobova
- oticanje zglobova
- ukočenost mišića
- kožni osip s malim kvržicama
- mjehurići ili ljuštenje vanjskog sloja kože

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Palynziq

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici štrcaljke, pokrovu podloška i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Ako je potrebno, Palynziq možete čuvati u zatvorenom podlošku izvan hladnjaka (ispod 25°C) tijekom jednokratnog razdoblja do 30 dana dalje od izvora topline. Zabilježite datum vađenja iz hladnjaka na neotvorenom podlošku proizvoda. Nakon čuvanja izvan hladnjaka, lijek se ne smije više vraćati u hladnjak.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je napunjena štrcaljka oštećena ili ako primijetite da je otopina promijenila boju, mutna ili sadrži čestice.

Koristite postupke za sigurno odlaganje štrcaljki. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Palynziq sadrži

- Djelatna tvar je pegvaliaza.
Jedna napunjena štrcaljka od 2,5 mg sadrži 2,5 mg pegvaliaze u 0,5 ml otopine.
Jedna napunjena štrcaljka od 10 mg sadrži 10 mg pegvaliaze u 0,5 ml otopine.
Jedna napunjena štrcaljka od 20 mg sadrži 20 mg pegvaliaze u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su trometamol, trometamolklorid, natrijev klorid (za daljnje informacije pogledajte dio 2), *trans*-cimetna kiselina, voda za injekcije.

Kako Palynziq izgleda i sadržaj pakiranja

Palynziq otopina za injekcije (injekcija) je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta otopina. Napunjena štrcaljka opremljena je automatskim štitnikom za iglu.

Napunjena štrcaljka od 2,5 mg (bijeli klip)

Jedna kutija od 2,5 mg sadrži 1 napunjenu štrcaljku.

Napunjena štrcaljka od 10 mg (zeleni klip)

Jedna kutija od 10 mg sadrži 1 napunjenu štrcaljku.

Napunjena štrcaljka od 20 mg (plavi klip)

Jedna kutija od 20 mg sadrži 1 napunjenu štrcaljku ili 10 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska
P43 R298

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

7. Upute za uporabu

PRIJE NEGO ŠTO POČNETE

Pročitajte ove upute za uporabu prije početka primjene napunjene štrcaljke lijeka Palynziq i svaki put kad ponovno dobijete lijek. Mogu postojati nove informacije. Razgovarajte, također, sa svojim liječnikom o svom zdravstvenom stanju i svom liječenju.

Pažljivo slijedite ove upute tijekom primjene lijeka Palynziq. Ako Vaš liječnik odluči da Vi ili Vaš njegovatelj možete sami primijeniti injekciju lijeka Palynziq kod kuće, liječnik će Vama i Vašem njegovatelju pokazati kako injicirati lijek prije nego što to učinite prvi put. **Nemojte** injicirati lijek Palynziq dok liječnik Vama ili Vašem njegovatelju ne pokaže kako injicirati Palynziq.

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate pitanja o tome kako pravilno injicirati lijek Palynziq.

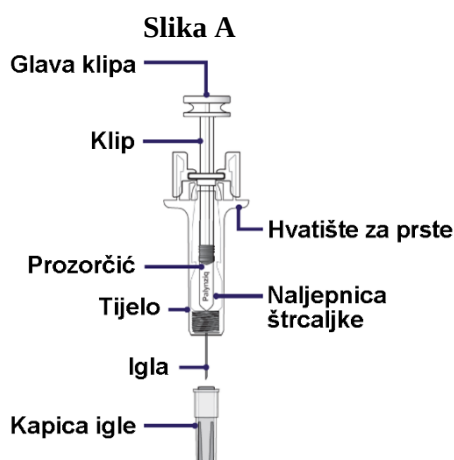
Svoje napunjene štrcaljke ne dijelite s drugim osobama.

Za upute o čuvanju pogledajte dio 5 „Kako čuvati Palynziq” u ovim uputama.

Važne stvari koje trebate znati o primjeni napunjene štrcaljke lijeka Palynziq:

- Svaku napunjenu štrcaljku lijeka Palynziq primijenite samo jednom. **Nemojte** koristiti štrcaljku lijeka Palynziq više od jednom.
- **Nikada** nemojte povlačiti klip.
- **Nemojte** skidati kapicu igle dok niste spremni injicirati.

Na slici A u nastavku prikazano je kako izgleda napunjena štrcaljka prije primjene.



Odaberite ispravnu(e) napunjenu(e) štrcaljku(e) lijeka Palynziq za svoju dozu:

Kada dobijete svoju(e) štrcaljku(e) lijeka Palynziq, provjerite nalazi li se na kutiji(ama) naziv lijeka „Palynziq”.

- Palynziq napunjene štrcaljke dostupne su u 3 različite jačine: 2,5 mg, 10 mg i 20 mg.
- Za Vašu propisanu dozu može biti potrebno više od jedne napunjene štrcaljke. Vaš će Vam zdravstveni radnik reći koju štrcaljku, ili koju kombinaciju štrcaljki primijeniti. Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.

- Prije injiciranja lijeka Palynziq, provjerite kutiju i štrcaljku kako biste bili sigurni da imate odgovarajuću napunjenu štrcaljku za dozu koja Vam je propisana.

Slika B

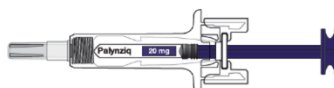
jačina od 2,5 mg



jačina od 10 mg



jačina od 20 mg



PRIPREMA ZA INJICIRANJE

Korak 1: Pripremite pribor:

Pripremite svoj pribor za injekciju i stavite ga na čistu ravnu površinu. Uzmite iz hladnjaka onoliko kutija koliko je potrebno za dozu koja Vam je propisana.

Pribor koji će Vam trebati za injekciju lijeka Palynziq:

- napunjena(e) štrcaljka(e) lijeka Palynziq u zatvorenom(im) podlošku(cima). Jedan podložak sadrži 1 napunjenu štrcaljku.
- jastučić gaze ili pamučni tupfer
- 1 jastučić natopljen alkoholom
- 1 zavoj
- 1 neprobojan spremnik za odlaganje oštih predmeta

Korak 2: Izvadite podložak(ške) s lijekom Palynziq iz kutije i provjerite rok valjanosti:

- Uzmite iz hladnjaka kutije potrebne za dozu koja Vam je propisana. Provjerite rok valjanosti na kutiji. Ako je rok valjanosti istekao, nemojte koristiti napunjenu štrcaljku iz te kutije.
- Otvorite svaku kutiju i izvadite zatvoreni podložak potreban za dozu koja Vam je propisana.
- Svaki zatvoreni podložak stavite na čistu, ravnu površinu izvan dohvata djece i životinja.
- Ako je u kutiji ostao neotvoren podložak, vratite kutiju natrag u hladnjak. Ako hladnjak nije dostupan, pogledajte dio 5 „Kako čuvati Palynziq” u ovoj uputi.

Korak 3: Ostavite podložak(ške) s lijekom Palynziq na sobnoj temperaturi 30 minuta prije otvaranja:

Ostavite zatvoreni(e) podložak(ške) na sobnoj temperaturi **najmanje 30 minuta**. Injiciranje hladnog lijeka Palynziq može biti neugodno.

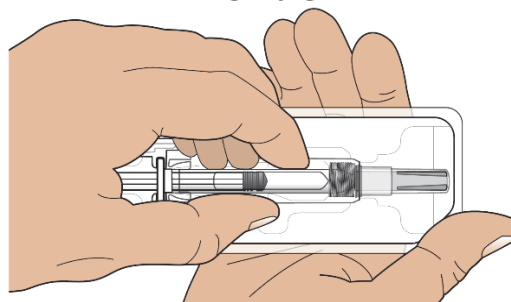
- **Nemojte** zagrijavati napunjenu štrcaljku na bilo koji drugi način. **Nemojte** koristiti mikrovalnu pećnicu ili stavljati štrcaljku u vruću vodu.

Korak 4: Izvadite štrcaljku iz podloška:

Odljepite pokrov s podloška. Izvadite napunjenu štrcaljku iz podloška držeći je za srednji dio tijela (pogledajte Sliku C).

- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako izgleda oštećena ili korištena. Za svoju injekciju uzmite novu napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** skidati kapicu igle s napunjene štrcaljke.
- **Nemojte** tresti ili valjati štrcaljku među dlanovima.

Slika C

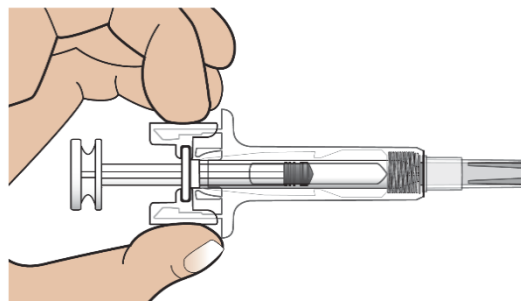


Korak 5: Provjerite jačinu štrcaljke i provjerite ima li čestica:

Provjerite naljepnicu štrcaljke kako biste bili sigurni da imate odgovarajuću jačinu za Vama propisanu dozu. Provjerite tekućinu kroz prozorčić (pogledajte Sliku D). Tekućina treba biti bistra, bezbojna do blijedo žuta. Normalno je vidjeti mjehuriće zraka.

- **Nemojte** tapkati ili pokušati potisnuti mjehurić van.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je tekućina замуćena, promijenila boju ili sadrži grudice ili čestice. Za svoju injekciju uzmite novu napunjenu štrcaljku.

Slika D



INJICIRANJE LIJEKA PALYNZIQ

Korak 6: Odaberite mjesto injiciranja.

Preporučena mjesta injiciranja su:

- Sredina prednjeg dijela bedara.
- Donji dio trbuha osim područja 5 cm oko pupka.

Ako injekciju daje njegovatelj, lijek se također može primijeniti u gornji dio stražnjice i u vanjski dio nadlaktice (pogledajte Sliku E).

Napomena:

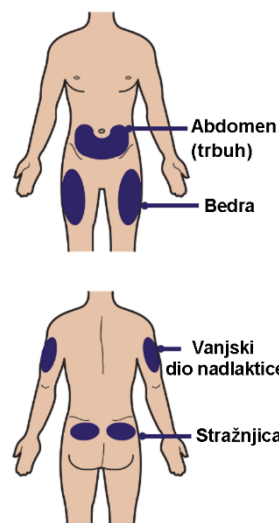
- **Nemojte** injicirati u madeže, ožiljke, urođene promjene kože, modrice, kožni osip ili područja gdje je koža tvrda, osjetljiva, crvena, oštećena, opečena, upaljena ili tetovirana.
- Ako Vam je za dnevnu dozu potrebno više od jedne injekcije, mjesta injiciranja trebaju biti međusobno udaljena najmanje 5 centimetara (pogledajte slike E i F).
- Mjesto injiciranja promijenite (rotirajte) svaki dan. Odaberite mjesto injiciranja koje je najmanje 5 centimetara udaljeno od mjesta u koje ste lijek injicirali dan prije. Može biti na istom ili na različitom dijelu tijela (pogledajte slike E i F).

Korak 7: Operite ruke sapunom i vodom (pogledajte Sliku G).

Korak 8: Očistite mjesto injiciranja jastučićem natopljenim alkoholom. Pustite kožu da se osuši na zraku 10 sekundi prije injiciranja (pogledajte Sliku H).

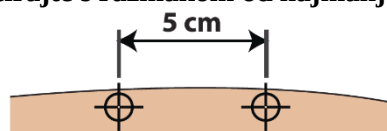
- **Nemojte** dodirivati očišćeno mjesto injiciranja.
- **Nemojte** skidati kapicu igle dok niste spremni injicirati lijek Palyzniq.
- Prije injiciranja provjerite je li igla oštećena ili savijena.

Slika E



Slika F

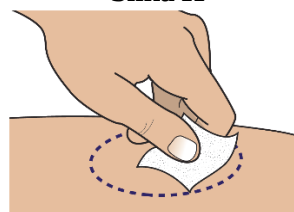
Injicirajte s razmakom od najmanje 5 cm



Slika G



Slika H



Inicirajte lijek Palynziq

Korak 9: Uхватite štrcaljku jednom rukom za srednji dio tijela i usmjerite iglu od sebe (pogledajte Sliku I).

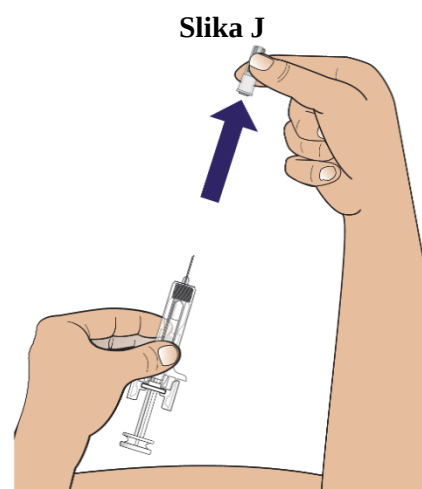
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako Vam je ispala. Za svoju injekciju uzmite novu napunjenu štrcaljku.



Korak 10: Povucite kapicu igle ravno sa igle (pogledajte Sliku J).

- **Nemojte** uvrtnuti kapicu igle tijekom skidanja.
- **Nemojte** držati napunjenu štrcaljku za klip ili glavu klipa dok skidate kapicu igle.

Na vrhu igle možete vidjeti kapljicu tekućine. To je normalno. **Nemojte** je brisati. Bacite kapicu igle u neprobojan spremnik za odlaganje oštih predmeta.



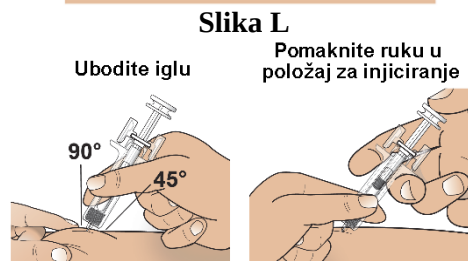
Korak 11: Držite tijelo štrcaljke jednom rukom, između palca i kažiprsta. Drugom rukom uхватite nabor kože na mjestu injiciranja. Držite kožu čvrsto (pogledajte Sliku K).

- **Nemojte** dodirivati glavu klipa tijekom uvođenja igle u kožu.

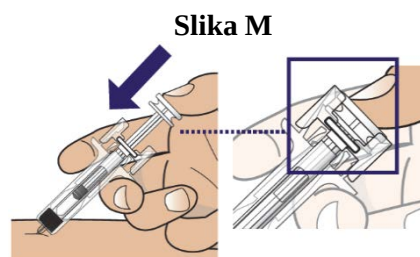


Korak 12: Brzim pokretom potpuno ubodite iglu u nabor kože pod kutom od 45 do 90 stupnjeva (pogledajte Sliku L).

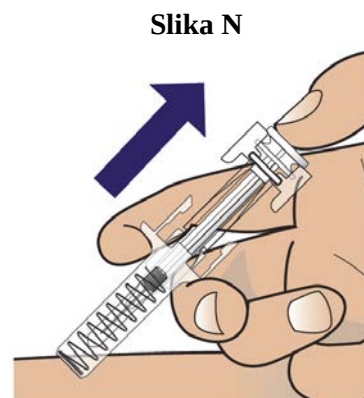
Otpustite nabor kože. Istom rukom čvrsto primite donji dio štrcaljke. Palac druge ruke stavite na glavu klipa (pogledajte Sliku L).



Korak 13: Palcem pritisćite klip polako i ravnomjerno do kraja, sve dok ne ubrizgate sav lijek (pogledajte Sliku M). Veći pritisak može biti potreban za injiciranje cjelokupnog sadržaja štrcaljke za jačine od 10 mg i 20 mg.



Korak 14: Polako pomičite palac kako biste oslobodili klip omogućavajući tako da tijelo štrcaljke automatski prekrije iglu (pogledajte Sliku N).



Pobrinite se za mjesto injiciranja

Korak 15: Pobrinite se za mjesto injiciranja (ako je potrebno).

Ako vidite kapljice krvi na mjestu injiciranja, pritisnite sterilnu pamučnu vatu ili gazu na mjesto injiciranja i držite 10 sekundi. Ako je potrebno, mjesto injiciranja možete prekriti flasterom.

Ako je potrebno više od jedne štrcaljke:

Korak 16: Ako Vam je liječnik rekao da za propisanu dozu primijenite više od jedne štrcaljke, ponovite gore navedene korake od 4 do 15 za svaku štrcaljku koju primjenjujete.

- **Napomena:** Nemojte injicirati više injekcija u isto mjesto. Mjesta injiciranja trebaju biti najmanje 5 centimetara međusobno udaljena. Pogledajte korak 6 za odabir mjesta injiciranja.
- Ako je za jednu dozu potrebno više štrcaljki, trebate ih primijeniti u isto vrijeme dana. Doze se ne smiju podijeliti na manje doze tijekom dana.

Ako je za Vašu dozu potrebno više od jedne štrcaljke, odmah ponovite korake od 4 do 15 za svaku štrcaljku koju primjenjujete.

NAKON INJICIRANJA

Odložite upotrijebljene štrcaljke

Odložite upotrijebljene igle i štrcaljke u neprobojan spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon svake primjene. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ispravan način odlaganja spremnika. Koristite postupke za sigurno odlaganje štrcaljki.