

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Palynziq 2,5 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Palynziq 10 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Palynziq 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 2,5 mg-os előretöltött fecskendő 2,5 mg pegvaliázt (*pegvaliasum*) tartalmaz 0,5 ml oldatban.
Egy 10 mg-os előretöltött fecskendő 10 mg pegvaliázt (*pegvaliasum*) tartalmaz 0,5 ml oldatban.
Egy 20 mg-os előretöltött fecskendő 20 mg pegvaliázt (*pegvaliasum*) tartalmaz 1 ml oldatban.

A hatáserősség a pegvaliázban lévő fenilalanin-ammónia-liáz (rAvPAL) rész mennyiségét jelzi, a pegilálás figyelmen kívül hagyásával.

A hatóanyag a fenilalanin-ammónia-liáz (rAvPAL)* fehérje NHS-metoxi-polietilén-glikollal (NHS-PEG) alkotott kovalens konjugátuma.

* Rekombináns DNS technológiával *Escherichia coli* baktériumban létrehozott *Anabaena variabilis* rAvPAL.

Ennek a gyógyszernek a hatáserősségét nem szabad összehasonlítani az ugyanebbe a gyógyszercsoportba tartozó, egyetlen más pegilált vagy nem pegilált fehérjéével sem. További információért lásd az 5.1 pontot.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Színtelen vagy halványsárga, átlátszó vagy enyhén opálos oldat 6,6 – 7,4 közötti pH-értékkel.

2,5 mg-os előretöltött fecskendő

Ozmolalitás: 260 – 290 mOsm/kg

10 mg-os és 20 mg-os előretöltött fecskendő

Ozmolalitás: 285 – 315 mOsm/kg, viszkózus oldat

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Palynziq olyan fenilketonuriás (PKU) betegek kezelésére javallott, akik már betöltötték a 16. életévüket, és a rendelkezésre álló terápiás lehetőségekkel végzett korábbi kezelés után sem megfelelő a fenilalanin vérszintjük (a vérben a fenilalanin szintje meghaladja a 600 mikromol/l értéket).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Palynziq-kezelést a PKU kezelésében jártas orvosnak kell irányítania.

Adagolás

A kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a fenilalanin vérszintet. A fenilalanin vérszintet havonta ajánlott ellenőrizni.

A táplálékkal bevitt fenilalanin mennyiségét a gyógyszer fenntartó dózisának meghatározásáig nagyjából állandó szinten kell tartani.

Adagolási sémák

Indukció

A Palynziq ajánlott kezdő dózisa hetente egyszer 2,5 mg, 4 héten keresztül.

Titrálás

A dózist a tolerálhatóság alapján fokozatosan kell növelni addig a napi fenntartó dóziséig, amely a 120 – 600 mikromol/l értékű fenilalanin vérszint eléréséhez szükséges, az 1. táblázat szerint.

Fenntartó dózis

A fenntartó dózist egyedileg kell meghatározni az adott beteg megfelelő fenilalanin vérszintjének eléréséhez (a cél a 120 – 600 mikromol/l közötti fenilalaninszint), figyelembe véve a Palynziq beteg általi tolerálhatóságát és a táplálékkal bevitt fehérjemennyiséget (lásd 1. táblázat).

1. táblázat: Ajánlott adagolási sémák

	Subcutan beadott dózis ¹	A következő dózisemelésig eltelő időtartam
Indukció	Hetente egyszer 2,5 mg	4 hét ²
Titrálás	Hetente kétszer 2,5 mg	1 hét ²
	Hetente egyszer 10 mg	1 hét ²
	Hetente kétszer 10 mg	1 hét ²
	Hetente négyszer 10 mg	1 hét ²
	Naponta 10 mg	1 hét ²
Fenntartó dózis ³	Naponta 20 mg	12 – 24 hét ²
	Naponta 40 mg (2 egymást követő injekció 20 mg-os előretöltött fecskendővel) ⁴	16 hét ²
	Naponta 60 mg (3 egymást követő injekció 20 mg-os előretöltött fecskendővel) ⁴	Maximális javasolt dózis

¹ Ha a fenilalanin vérszint 30 mikromol/l alatt van, a táplálékkal bevitt fehérjemennyiséget megfelelő szintre kell növelni, majd szükség esetén a Palynziq dózist csökkenteni kell (lásd 4.4 pont, Hypophenylalaninaemia).

² A Palynziq beteg általi tolerálhatósága alapján hosszabb időre is szükség lehet az egyes dóziszemelések előtt.

³ A fenntartó dózist egyedileg kell meghatározni a 120 – 600 mikromol/l közötti fenilalanin vérszint eléréséhez.

⁴ Ha egy dózishoz több injekcióra van szükség, az injekciókat azonos időpontban (egymás után), de különböző helyekre kell beadni, és az injekciók beadási helyének egymástól legalább 5 cm távolságra kell lennie. A dózist nem szabad szétosztani különböző napszakokra (lásd: Az alkalmazás módja).

Dózismódosítások

A Palynziq-kezelés titrálása és fenntartása alatt a betegeknél kialakulhat 30 mikromol/l alatti fenilalanin vérszint. A hypophenylalaninaemia kezelése érdekében a táplálékkal bevitt fehérjemennyiséget megfelelő szintre kell növelni, majd szükség esetén a Palynziq dózisát csökkenteni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a megfelelő szintű fehérjebevitel ellenére hypophenylalaninaemiát tapasztalnak, várhatóan a dóziscsökkentés a leghatékonyabb módja a hypophenylalaninaemia kezelésének (lásd 5.2 pont, Expozíciós hatás). A betegeket 2 hetente monitorozni kell, amíg fenilalanin vérszintjük a klinikailag elfogadható tartományba nem kerül (lásd 4.4 pont, Hypophenylalaninaemia).

Ha még a napi dózis elérése előtt alakul ki hypophenylalaninaemia, a dózis az előző titrálási dózissra csökkenthető. Ha a napi dózis elérése után alakul ki hypophenylalaninaemia, a dózis legalább 10 mg-os lépésekben csökkenthető, amíg sikerül elérni és fenntartani a klinikailag elfogadható tartományban lévő fenilalanin vérszintet. Azoknál a betegeknél, akik 10 mg/nap dózis mellett tapasztalnak hypophenylalaninaemiát, a dózis napi 5 mg-ra csökkenthető.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A Palynziq biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A 16 – 18 éves korú betegekre vonatkozóan jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és az 5.1 pontban található. Ezeknél a betegeknél az adagolás megegyezik a felnőtteknél alkalmazottal.

Az alkalmazás módja

Subcutan alkalmazásra. Minden egyes előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használható.

Az akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók lehetősége miatt minden egyes adag beadása előtt premedikáció szükséges az indukciós fázisban és a titrálás alatt is (egészen addig, amíg sikerül stabil dózissal 600 mikromol/l alatt tartani a fenilalanin vérszintet; lásd 4.8 pont). A betegek számára H1-receptor-antagonistából, H2-receptor-antagonistából és antipiretikumból álló premedikációt kell előírni. A fenntartó fázisban a további injekciók előtt annak alapján lehet újból fontolóra venni a premedikáció szükségességét, hogy az adott beteg hogyan tolerálja a Palynziq-kezelést.

A kezdeti injekció(ka)t egészségügyi szakember felügyelete alatt kell beadni, és a kezdeti injekció(k) után a beteget legalább 60 percig szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A Palynziq első dózisának beadása előtt a beteg számára el kell magyarázni az akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók okozta panaszokat és tüneteket, és utasítani kell arra, hogy ilyen reakció fellépése esetén azonnal kérjen orvosi segítséget, továbbá be kell tanítani az adrenalin-befecskendező eszköz (automatikus injektor vagy előretöltött fecskendő/injekciós toll) megfelelő használatára.

A beteget utasítani kell arra, hogy a Palynziq-kezelés alatt mindig hordjon magánál egy adrenalin-befecskendező eszközt.

Amennyiben a beteg öninjekciózással végzi a kezelést (tehát a beadás nem egészségügyi szakember felügyelete alatt történik), akkor legalább a kezelés első 6 hónapjában minden egyes injekció beadásakor és utána még legalább 60 percig jelen kell lennie egy megfigyelőnek. A megfigyelő olyan személy, aki:

- jelen van a beteg mellett a Palynziq injekció beadásakor és utána,
- fel tudja ismerni az akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók okozta panaszokat és tüneteket,
- képes sürgősségi orvosi ellátást kérni, és indokolt esetben be tudja adni az adrenalin.

A Palynziq-kezelés első 6 hónapja után a megfigyelő jelenlétének szükségessége újból mérlegelhető.

A beteg által (szakember felügyelete nélkül) végzett öninjekciózás előtt egy egészségügyi szakember köteles:

- megtanítani a betegnek a jelen gyógyszer megfelelő öninjekciózását, és fel kell mérnie, hogy a beteg képes-e erre,
- megtanítani a megfigyelő személy számára az akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók okozta panaszok és tünetek felismerését, valamint azt, hogy ilyen reakció fellépése esetén azonnal kérjen orvosi segítséget, továbbá be kell tanítani a megfigyelő személyt az adrenalin-befecskendező eszköz (automatikus injektor vagy előretöltött fecskendő/injekciós toll) megfelelő használatára.

Újbóli alkalmazás enyhe vagy közepesen súlyos akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók után: Amennyiben először lép fel enyhe vagy közepesen súlyos akut, szisztémás túlérzékenységi reakció, annak megszűnése után az injekciót felíró orvosnak mérlegelnie kell a kezelés folytatásának kockázatait és előnyeit (lásd 4.3 és 4.4 pont). A kezelés folytatásakor az első dózist egészségügyi szakember felügyelete alatt kell beadni olyan körülmények között, ahol lehetőség van akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók kezelésére.

Az injekciók beadására az alábbi helyek javasoltak a testen: a comb elülső-középső felszíne, valamint a has alsó része, kivéve a köldök körüli 5 cm-es területet. Amennyiben egy gondozó adja be az injekciót, a farpofák felső része és a felkar hátsó része is megfelelő az injekció beadására.

A Palynziq injekciót nem szabad befecskendezni anyajegybe, hegbe, foltos bőrterületekbe, véralfutásba, bőrkütésbe vagy olyan területre, ahol a bőr kemény, érzékeny, kipirosodott, sérült, égett, gyulladt vagy tetovált. Ellenőrizni kell, hogy az injekció beadási helyén nem alakul-e ki bőrpír, duzzanat vagy érzékenység.

A beteget, illetve a gondozót utasítani kell arra, hogy váltogassák a subcutan injekciók beadási helyét. Ha egy dózishoz több injekció beadására van szükség, minden egyes injekciót más helyre kell beadni, és az injekciók beadási helyének egymástól legalább 5 cm távolságra kell lennie.

A Palynziq átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldat. Az oldatot nem szabad felhasználni, ha elszíneződött vagy zavarossá vált, illetve ha szemcsék láthatók benne.

4.3 Ellenjavallatok

A pegvaliázzal, a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy bármely más pegilált készítménnyel szembeni súlyos szisztémás túlérzékenységi reakció fellépése, illetve enyhe vagy közepes súlyosságú akut, szisztémás túlérzékenységi reakció újbóli fellépése (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenységi reakciók

A „túlérzékenységi reakciók” megnevezés egy gyűjtőfogalom, amelybe beletartoznak az akut szisztémás túlérzékenységi reakciók, az egyéb szisztémás túlérzékenységi reakciók, például az angiooedema és a szérumbetegség, amelyek akut vagy krónikus formában jelentkezhetnek, valamint a helyi túlérzékenységi reakciók, például az injekció helyén jelentkező reakciók és más bőrreakciók is. Palynziq injekcióval kezelt betegeknél beszámoltak túlérzékenységi reakciókról, ideértve az anaphylaxiát is, amelyek a kezelés alatt bármikor előfordulhatnak. Ezenkívül a Palynziq fokozhatja a más pegilált, injektálható gyógyszerekkel szembeni túlérzékenységet is (lásd: A Palynziq hatása más pegilált, injektálható gyógyszerekre). A túlérzékenységi reakció kockázata 2,6-szor magasabb az indukciós/titrálási fázisban, mint a fenntartó fázisban.

A túlérzékenységi reakciókat az adott reakció súlyossága alapján kell kezelni; klinikai vizsgálatokban a kezelés érdekében tett intézkedések közé tartozott a dózis módosítása, a kezelés megszakítása vagy leállítása, további antihisztaminok, antipiretikumok, kortikoszteroidok, adrenalin és/vagy oxigén adása (lásd 4.2, Az alkalmazás módja és 4.8 pont).

Akut szisztémás túlérzékenységi reakciók (III. típus)

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók közvetlen okozója nem-IgE mediált III-as típusú (immunkomplex-mediált) túlérzékenység volt (lásd 4.3 és 4.8 pont). Az akut szisztémás túlérzékenységi reakciók a következő akut jelek és tünetek kombinációjaként jelentek meg: syncope, hypotensio, hypoxia, nehézlégzés, sípolás (stridor), mellkasi diszkomfort/mellkasi szorítás, tachycardia, angiooedema (az arc, az ajkak, a szemek, illetve a nyelv duzzanata), kipirulás, kiütés, urticaria, viszketés, valamint emésztőrendszeri tünetek (hányás, hányinger, hasmenés). Az akut szisztémás túlérzékenységi reakciók a következők megléte alapján minősültek súlyosnak: cyanosis vagy 92%-os vagy alacsonyabb oxigénszaturáció (SpO_2), hypotensio (felnőttek esetében 90 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomás) vagy syncope. 16-ból 4 beteg (1%; 4/285) tapasztalt összesen 5 olyan akut szisztémás túlérzékenységi reakciót, amely súlyosnak minősült. Az akut szisztémás túlérzékenységi reakciók kockázata hatszor magasabb az indukciós/titrálási fázisban, mint a fenntartó fázisban.

Az akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók adrenalinval történő kezelést és azonnali orvosi ellátást igényelnek. A jelen gyógyszert kapó beteg számára adrenalin-befecskendező eszközt (automatikus injektort vagy előretöltött fecskendőt/injekciós tollat) kell felírni. A beteget utasítani kell arra, hogy a Palynziq-kezelés alatt mindig hordjon magánál egy adrenalin-befecskendező eszközt. A beteget és a megfigyelt meg kell tanítani az akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók okozta panaszok és tünetek felismerésére, az adrenalin-befecskendező eszköz sürgősségi helyzetben történő megfelelő használatára, valamint arra, hogy azonnali orvosi segítséget kell kérniük. A Palynziq felírásakor át kell értékelni az adrenalin használatához társuló kockázatokat. A teljes körű információkért olvassa el az adrenalinkészítmény kísérőiratait. Enyhe vagy közepesen súlyos akut szisztémás túlérzékenységi reakció újbóli fellépése esetén a betegnek azonnali orvosi ellátást kell kérnie, és a Palynziq-kezelést végleg le kell állítani (lásd 4.3 pont).

Az akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók lehetősége miatt minden egyes adag beadása előtt premedikáció szükséges az indukciós fázisban és a titrálás alatt is (lásd 4.2 pont, Az alkalmazás módja). A betegek számára H1-receptor-antagonistából, H2-receptor-antagonistából és antipiretikumból álló premedikációt kell előírni. A fenntartó fázisban a további injekciók előtt annak alapján lehet fontolóra venni a premedikáció szükségességét, hogy az adott beteg hogyan tolerálja a Palynziq-kezelést. Amennyiben a beteg öninjekciózással végzi a kezelést (tehát a beadás nem egészségügyi szakember felügyelete alatt történik), akkor legalább a kezelés első 6 hónapjában minden egyes injekció beadásakor és utána még legalább 60 percig jelen kell lennie egy megfigyelőnek (lásd 4.2 pont, Az alkalmazás módja).

Egyéb szisztémás túlérzékenységi reakciók

Egyéb súlyos szisztémás túlérzékenységi reakció fellépése (pl. anaphylaxia, súlyos angiooedema vagy súlyos szérumbetegség) esetén a betegnek azonnali orvosi ellátást kell kérnie, és a Palynziq-kezelést végleg le kell állítani (lásd 4.3 pont).

A kezelés folytatása akut szisztémás túlérzékenységi reakció után

Amennyiben először lép fel enyhe vagy közepesen súlyos akut, szisztémás túlérzékenységi reakció, annak megszűnése után az injekciót felíró orvosnak mérlegelnie kell a kezelés folytatásának kockázatait és előnyeit. A kezelés folytatásakor az első dózist premedikáció után, olyan egészségügyi szakember felügyelete alatt kell beadni, aki kezelni tudja az esetleges akut, szisztémás túlérzékenységi reakciókat. A kezelést felíró orvosnak folytatnia kell a premedikáció adását, illetve fontolóra kell vennie annak újbóli megkezdését.

Dózistitrlás és a kezelésre adott válasz eléréséig eltelt idő

Az egyes betegeknél eltér, hogy mennyi idő után mutatkozik hatásosnak a kezelés (tehát mikor érnek el 600 mikromol/l értéket meg nem haladó fenilalanin vérszintet). A kezelésre adott válaszig eltelt idő 0,5 hónap és 54 hónap között volt. A betegek többsége (67%) összesen 18 hónapnyi kezelés után már elérte a terápiás választ. A betegek további 8%-a 18 hónapnyi Palynziq-kezelés után reagált a terápiára. Ha egy betegnél 18 hónapnyi kezelés után sem csökken klinikailag jelentősen a fenilalanin vérszint, a további kezeléssel újbóli mérlegeléssel kell dönten. Az orvos a beteggel együtt dönthet úgy, hogy folytatják a Palynziq-kezelést az olyan betegeknél, akiknél másfajta előnyös hatás mutatkozik (pl. növelni tudják a normál táplálékkal bevitt fehérjemennyiséget, vagy javulnak a neurokognitív tünetek).

A Palynziq hatása más pegilált, injektálható gyógyszerekre

A pegilált fehérjék immunválaszt képesek előidézni. Mivel az antitestek a pegvaliáz PEG részéhez kötődnek, fennáll a más pegilált gyógyszerekkel való kötődés, valamint a más pegilált, injektálható gyógyszerekkel szembeni fokozott túlérzékenység lehetősége. Egy vizsgálatban, ahol fenilketonuriás felnőtt betegek kaptak egyetlen Palynziq dózist, két olyan betegnél lépett fel túlérzékenységi reakció, akik PEG-et tartalmazó medroxiprogesteron-acetát szuszpenziós injekciót is kaptak egyidejűleg. A két beteg közül az egyiknél a Palynziq egyetlen dózisa utáni 15. napon, a medroxiprogesteron-acetát beadása után 15 percen belül lépett fel túlérzékenységi reakció, majd pedig akut, szisztémás túlérzékenységi reakció lépett fel nála a 89. napon, a medroxiprogesteron-acetát szuszpenziós injekció következő adagjának beadása után 30 percen belül. A másik betegnél a Palynziq egyetlen dózisának beadását követő 40. napon, a medroxiprogesteron-acetát szuszpenziós injekció beadása után 10 percen belül lépett fel túlérzékenységi reakció. A Palynziq injekcióval végzett klinikai vizsgálatok során a betegek többségének szervezetében anti-PEG IgM és IgG antitestek termelődtek a Palynziq-kezelés után (lásd 4.8 pont). Nem ismert, hogy az anti-PEG antitestek befolyásolják-e más PEG-tartalmú gyógyszerek klinikai hatását.

Hypophenylalaninaemia

Klinikai vizsgálatokban a betegek 46%-ánál alakult ki hypophenylalaninaemia (30 mikromol/l alatti fenilalanin-vérszint két egymást követő mérés alkalmával). A hypophenylalaninaemia kockázata 2,1-szer magasabb a fenntartó fázisban, mint az indukciós/titrlási fázisban (lásd 4.8 pont).

A fenilalanin vérszintet havonta ajánlott ellenőrizni. Ha a betegnél hypophenylalaninaemia jelentkezik, a táplálékkal bevitt fehérjemennyiséget megfelelő szintre kell növelni, majd szükség esetén a Palynziq dózisát csökkenteni kell (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél a megfelelő szintű fehérjebevitel ellenére hypophenylalaninaemiát tapasztalnak, várhatóan a dóziscsökkentés a leghatásosabb módja a hypophenylalaninaemia kezelésének. A betegeket, akiknél hypophenylalaninaemia alakult ki, 2 hetente monitorozni kell, amíg fenilalanin vérszintjük a klinikailag elfogadható tartományba nem kerül. A krónikus hypophenylalaninaemia hosszú távú klinikai következményei nem ismertek.

Állatkísérletek alapján a PKU-ban szenvedő, Palynziq injekcióval kezelt terhes nőknél a hypophenylalaninaemiához káros magzati következmények társulhatnak (lásd 4.6 és 5.3 pont). Terhesség előtt és alatt gyakrabban kell monitorozni a fenilalanin vérszintet.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz előretöltött fecskendőnként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Palynziq terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során maternális reprodukzív toxicitást igazoltak, ami azzal volt összefüggésbe hozható, hogy a vérben a normál szint alá csökkent a fenilalanin koncentrációja (lásd 5.3 pont).

A terhesség előtti és alatti szabályozatlanul magas fenilalanin vérszinthez (hyperphenylalaninaemia) a következők társulnak: abortusz, jelentős születési hibák (beleértve a microcephaliát és a jelentős cardialis malformatiókat is), intrauterin magzati növekedési retardatio, valamint alacsony IQ-val járó jövőbeni intellektuális fogyatékoság. A terhesség alatti hypophenylalaninaemia esetén fennáll az intrauterin magzati növekedési retardatio kockázata. A születendő gyermekre vonatkozó, hypophenylalaninaemia miatti további kockázatokat nem igazoltak.

A terhesség előtt és alatt az anya fenilalanin vérszintjét szigorúan a 120 és 360 mikromol/l közötti tartományban kell tartani. A Palynziq alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve akkor, ha a nő klinikai állapota pegvaliáz-kezelést tesz szükségessé, és minden egyéb módszer sikertelennek bizonyult a fenilalanin vérszint kontrollálására.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pegvaliáz kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok a pegvaliáz kiválasztódását igazolták az anyatejbe. Ezeknek az állatoknak az utódainál nem észleltek szisztémás pegvaliáz-expozíciót. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Humán alkalmazásra vonatkozó adatok hiányában a Palynziq csak akkor adható szoptató nőnek, ha a lehetséges előnyök vélhetően meghaladják a csecsemőre vonatkozó esetleges kockázatokat.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre a humán alkalmazásra vonatkozó adatok. Egészséges nőtény patkányoknál a Palynziq alkalmazása után csökkent beágyazódást figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Palynziq kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A szédüléssel vagy syncopével járó túlérzékenységi reakciók befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban a betegek többsége tapasztalt reakciókat az injekció beadásának helyén (93%), arthralgiát (86%) és túlérzékenységi reakciókat (75%). A klinikailag leginkább jelentős

túlérzékenységi reakciók közé tartozik az akut, szisztémás túlérzékenységi reakció (6%), az angiooedema (7%) és a szérumbetegség (2%) (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban a mellékhatások aránya az indukciós és titrálási fázisban volt a legmagasabb (vagyis az előtt, hogy sikerült volna stabil dózissal 600 mikromol/l alatt tartani a fenilalanin vérszintet), ami egybeesik azzal az időtartammal, amikor az IgM és az anti-PEG antitestek titerje a legmagasabb volt. A mellékhatások aránya az idő előre haladtával csökkent, ahogy az immunválasz alábbhagyott (lásd a Bizonyos mellékhatások leírása című részt).

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat a klinikai vizsgálatokban Palynziq injekcióval kezelt betegeknél észlelt mellékhatásokat sorolja fel.

Az előfordulási gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: A Palynziq injekcióval kezelt betegeknél észlelt mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatás	Indukciós/titrálási fázisban¹	Fenntartó fázisban
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lymphadenopathia	Gyakori (9,8%)	Nagyon gyakori (16%)
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenységi reakció ²	Nagyon gyakori (65%)	Nagyon gyakori (60%)
	Akut, szisztémás túlérzékenységi reakció ³	Gyakori (4,6%)	Gyakori (1,7%)
	Angiooedema ³	Gyakori (5,6%)	Gyakori (2,8%)
	Szérumbetegség ³	Gyakori (2,1%)	Nem gyakori (0,6%)
	Anaphylaxia ⁴	Nem ismert	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori (42%)	Nagyon gyakori (47%)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés ²	Nagyon gyakori (19%)	Nagyon gyakori (24%)
	Nehézlégzés ²	Gyakori (4,2%)	Gyakori (7,3%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Abdominalis fájdalom ^{2,5}	Nagyon gyakori (19%)	Nagyon gyakori (30%)
	Hányinger	Nagyon gyakori (25%)	Nagyon gyakori (28%)
	Hányás	Nagyon gyakori (19%)	Nagyon gyakori (27%)
	Hasmenés	Nagyon gyakori (13%)	Nagyon gyakori (28%)

Szervrendszer	Mellékhatás	Indukciós/titrálási fázisban ¹	Fenntartó fázisban
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia	Gyakori (6,7%)	Nagyon gyakori (21%)
	Urticaria	Nagyon gyakori (25%)	Nagyon gyakori (24%)
	Kiütés	Nagyon gyakori (33%)	Nagyon gyakori (24%)
	Viszketés	Nagyon gyakori (25%)	Nagyon gyakori (23%)
	Erythema	Nagyon gyakori (11%)	Gyakori (6,7%)
	Bőr exfoliatio	Nem gyakori (0,4%)	Gyakori (1,7%)
	Maculo-papulosus kiütés	Gyakori (3,5%)	Gyakori (1,79%)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia ³	Nagyon gyakori (79%)	Nagyon gyakori (67%)
	Myalgia	Nagyon gyakori (11%)	Nagyon gyakori (12%)
	Ízületi duzzanat	Gyakori (6,0%)	Gyakori (3,9%)
	Musculoskeletalis merevség	Gyakori (4,2%)	Gyakori (5,6%)
	Ízületi merevség	Gyakori (6,3%)	Gyakori (2,2%)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Reakció az injekció helyén ³	Nagyon gyakori (90%)	Nagyon gyakori (66%)
	Kimerültség	Nagyon gyakori (16%)	Nagyon gyakori (24%)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Hypophenylalaninaemia	Nagyon gyakori (15%)	Nagyon gyakori (65%)
	Csökkent ⁶ komplement faktor C3	Nagyon gyakori (66%)	Nagyon gyakori (73%)
	Csökkent ⁶ komplement faktor C4	Nagyon gyakori (64%)	Nagyon gyakori (39%)
	Emelkedett ⁷ nagy érzékenységű CRP-szint	Nagyon gyakori (17%)	Nagyon gyakori (13%)

¹ Az indukciós és a titrálási fázis azt az időszakot jelöli, mielőtt sikerülne stabil dózissal 600 mikromol/l alatt tartani a fenilalanin vérszintet. Amint sikerül stabil dózissal 600 mikromol/l alatt tartani a fenilalanin vérszintet, onnantól kezdve minősül a kezelés fenntartó fázisnak.

² A „túlérzékenységi reakciók” megnevezés egy gyűjtőfogalom, amelybe beletartoznak az akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók és sokféle tünet – például angiooedema, szédülés, nehézlégzés, kiütés, szérumbetegség és urticaria – formájában is megnyilvánulhatnak.

³ Lásd a „Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” című részt.

⁴ A forgalomba hozatal utáni körülmények között az anaphylaxia gyakoriságát nem lehet meghatározni.

⁵ Az abdominalis fájdalomba beletartoznak a következő megnevezések: abdominalis fájdalom, felhasi fájdalom és hasi diszkomfort.

⁶ A komplement faktor C3/C4 csökkenésének meghatározása: a komplement értéke a kezdeti normál vagy magas értékről egy későbbi időpontig alacsony értékre csökken.

⁷ Azt jelzi, hogy a nagy érzékenységgű CRP (hsCRP) szintje meghaladja a normálérték felső határát (> 0,287 mg/dl) 6 hónapon keresztül.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Arthralgia és egyéb ízületi panaszok, tünetek

Klinikai vizsgálatokban a betegek 86%-a tapasztalt arthralgiának megfelelő epizódot (beleértve a hátfájást, a musculoskeletalis fájdalmat, a végtagfájdalmat és a nyak fájdalmát is). Arthralgia már az első dózis beadásakor is jelentkezett, és a kezelés alatt bármikor előfordulhat. Az arthralgia kockázata 3,1-szer magasabb az indukciós/titrálási fázisban, mint a fenntartó fázisban.

Súlyos arthralgia (olyan súlyos fájdalom, amely korlátozza a mindennapi élet során az önellátást) a betegek 5%-ánál jelentkezett. Az arthralgiás epizódokat egyidejűleg adott más gyógyszerekkel (pl. nem-szteroid gyulladásgátlókkal, glükokortikoidokkal és vagy antipiretikumokkal), a dózis csökkentésével, a kezelés megszakításával vagy a kezelés abbahagyásával kezelték, és az arthralgiás epizódok 97%-a rendeződött a vizsgálat befejezéséig.

Tartós (legalább 6 hónapig fennálló) arthralgia a betegek 7%-ánál jelentkezett. A dózist változtatlanul hagyták az epizódok 96%-ánál, és minden tartós arthralgiás epizód szövődmény nélkül rendeződött.

Reakciók az injekció beadásának helyén

A betegek 93%-ánál számoltak be az injekció helyén jelentkező reakciókról. Az injekció beadásának helyén jelentkező leggyakoribb (a betegek legalább 10%-ánál jelentkező) reakciók közé tartozott: reakció, erythema, véraláfutás, viszketés, fájdalom, duzzanat, kiütés, induratio és urticaria. Az injekció helyén jelentkező reakciók kockázata 5,2-szer magasabb az indukciós/titrálási fázisban, mint a fenntartó fázisban.

Az injekció helyén jelentkező reakciók már az első dózis beadásakor is megjelentek, és a kezelés alatt bármikor előfordulhatnak. Az injekció helyén jelentkező reakciók átlagos időtartama 10 nap volt, és az injekció helyén jelentkező reakciók 99%-a megszűnt a vizsgálat befejezéséig.

Három olyan, injekció helyén jelentkező reakcióról számoltak be, amely granulomatosus bőrelváltozásnak felelt meg (ezek mindegyike egy-egy betegnél lépett fel): granulomatosus dermatitis (a Palynziq-kezelés után 15 hónappal jelentkezett, és 16 napig tartott), xanthogranuloma (a Palynziq-kezelés után 12 hónappal jelentkezett, és 21 hónapig tartott), valamint necrobiosis lipoidica diabetorum (a Palynziq-kezelés után 9 hónappal jelentkezett, és 9 hónapig tartott). A necrobiosis lipoidica diabetorum mellékhatást szteroid injekciókkal kezelték, és szövődmenyként *Pseudomonas* fertőzés lépett fel. Az injekció helyén fellépő összes reakció megszűnt. Egy betegnél jelentettek lágyrészfertőzést, amelyhez mesenterialis panniculitis társult, emiatt a kezelést abba kellett hagyni.

Legalább 14 napig tartó bőrreakciók (nemcsak az injekció beadásának helyén)

Klinikai vizsgálatokban a Palynziq injekcióval kezelt betegek 47%-ánál lépett fel olyan bőrreakció (nemcsak az injekció beadási helyén), amely legalább 14 napig tartott. A legalább 14 napig tartó bőrreakciók kockázata 1,5-ször magasabb az indukciós/titrálási fázisban, mint a fenntartó fázisban.

A jelentések szerint a leggyakoribb (a betegek legalább 5%-ánál jelentkező) bőrreakciók a következők voltak: viszketés, kiütés, erythema, valamint urticaria. Jelentések érkeztek még bőr-exfoliatioról, generalizált kiütésről, erythemás kiütésről, maculo-papulosus kiütésről és viszkető kiütésről. E reakciók időtartamának átlaga (és szórása) 63 nap (76 nap) volt, és az ilyen reakciók 86%-a megszűnt a vizsgálat befejezéséig.

Immunogenitás

A Palynziq injekcióval kezelt összes betegnél tartós teljes anti-pegvaliáz antitest (TAb – *total anti-pegvaliase antibody*) válasz alakult ki. A betegek szinte mindegyike pozitív eredményt adott e tekintetben a 4. hétre. Az átlagos TAb titerek fennmaradtak a hosszú távú (a kezdéstől számított legalább 3 éves) kezelés alatt. Anti-fenilalanin-ammónia-liáz (PAL – *phenylalanine ammonia lyase*) IgM-et szinte minden betegnél észleltek, a kezelt betegek szinte mindegyike a kezelés megkezdésétől számított 2 hónap alatt pozitívvá vált e tekintetben, és az incidencia és a titerek átlaga idővel csökkent. Anti-PAL IgG-t szinte minden betegnél észleltek 4 hónap elteltével, és a titerek átlaga viszonylag stabil maradt a hosszú távú kezelés alatt. A pegvaliáz által indukált anti-PEG IgM és IgG választ szinte minden betegnél megfigyeltek, és a titerek átlaga a kezelés megkezdésétől számított 1 – 3 hónap után érte el a csúcstételt, majd a kezelés megkezdésétől számított 6 – 9 hónap után a legtöbb betegnél visszatért a kiindulási szintre. A PAL enzimaktivitást gátolni képes neutralizáló antitesteket (NAb) a betegek többségénél észleltek a kezelés megkezdése után 1 évvel, és a titerek átlaga viszonylag stabil volt a hosszú távú kezelés alatt.

Az akut, szisztémás túlérzékenységi reakciót tapasztaló 16 beteg mindegyike a tesztek során negatívnak bizonyult a pegvaliáz-specifikus IgE tekintetében az akut, szisztémás túlérzékenységi reakció időpontjában vagy ahhoz időben közel. Ezek a reakciók III-as típusú immun-komplex mediált túlérzékenységi mechanizmusnak feleltek meg, és a kezelés korai fázisaiban (tehát az indukciós és a titrálási fázisban) voltak a leggyakoribbak, amikor a korai immunválaszt a PEG IgM, PEG IgG és PAL IgM válaszok dominálták, és a C3/C4-szintek a legalacsonyabb értékükön voltak. A fenntartó fázisban az idő múlásával a túlérzékenységi reakciók csökkentek, ahogy csökkent ezeknek az antitesteknek az incidenciája, a C3/C4-szintek pedig visszatértek a kezdeti szintek közelébe. Az antitest-titerek jelenlétéből nem lehetett előre jelezni a túlérzékenységi reakciókat.

Klinikai vizsgálatokban a pegvaliáz plazmaexpozíciója és a fenilalanin vérszint csökkenése között közvetlen korrelációt figyeltek meg. A pegvaliáz plazmaexpozícióját elsősorban a pegvaliázra adott immunválasz irányította. Azoknál a betegeknél, akiknél alacsonyabb volt az antitest titer az összes antitest analit, így az NAb tekintetében is, magasabb pegvaliáz-koncentráció volt mérhető a kisebb mértékű immunmediált pegvaliáz-clearance következtében. Ennek eredményeként ezeknél a betegeknél nagyobb valószínűséggel alakult ki hypophenylalaninaemia. A magasabb antitest titerű betegeknél magasabb dózisokra volt szükségük a clearance meghaladásához és a fenilalanin vérszint csökkenésének eléréséhez. Ugyanakkor a betegek antitest titerének jelentős variabilitása miatt egyetlen konkrét antitest titerből sem lehetett előre jelezni azt a pegvaliáz dózist, amely szükséges a fenilalanin vérszint jelentős csökkenéséhez, illetve amely már hypophenylalaninaemiát okozhat. A kezelés elején (a Palynziq-kezelés megkezdésétől számított 6 hónapon belül), amikor az immunmediált clearance magas, a dózisok pedig alacsonyak, a magasabb antitest titerű betegeknél kisebb mértékű volt a fenilalanin vérszint csökkenése. A korai immunválasz kialakulása után (a Palynziq adása után több mint 6 hónappal) és hosszú távú kezelés alatt a fenilalanin vérszint kontrollálásához szükséges dózis beállításával a fenilalanin vérszint tovább csökkent azoknál a betegeknél, akik folytatták a kezelést (lásd 5.1 pont). A hosszú távú kezelés alatt az antitest titerek stabilak maradtak, és a dózisszelés nem járt együtt az antitest titerek emelkedésével. Ezért az átlagos dózisszintek is stabilizálódtak a hosszú távú kezelés alatt, a terápiás hatás fenntartásával.

Gyermekek és serdülők

16 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Tizenkét fő 16 – 18 éves beteg (a 301-es számú vizsgálatban 11 beteg) kapott Palynziq-kezelést. A mellékhatások típusa és gyakorisága hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltekhez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatokban egészen napi 150 mg-os dóziséig vizsgálták a pegvaliázt, és ezeket a magasabb dózisokat követően sem azonosítottak specifikus panaszokat vagy tüneteket. Nem észleltek különbséget a biztonságossági profilban. A mellékhatások kezelését lásd a 4.4 és 4.8 pontban.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatorna és az anyagcsere egyéb gyógyszerei, Enzimek, ATC kód: A16AB19

A pegvaliáz lineáris 20 kDa-os NHS-PEG-gel konjugált rAvPAL, 28 – 44 mol polimer/mol fehérje szubsztitúciós fokkal. A pegvaliáz átlagos molekulatömege kb. 1000 kDa, amiből a fehérjerész kb. 248 kDa-t tesz ki.

Hatásmechanizmus

A pegvaliáz egy pegilált, rekombináns fenilalanin-ammónia-liáz enzim, amely a fenilalanint ammóniává és *transz*-fahéjsavvá konvertálja, amelyek elsősorban a máj anyagcseréjével választódnak ki.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Palynziq hatását a PKU kezelésében a fenilketonuriás betegek részvételével végzett két vizsgálatban mutatták ki: a 301-es számú, nyílt elrendezésű vizsgálatban a Palynziq-kezelés megkezdését vizsgálták, a 302-es számú, folytatódó vizsgálatot pedig a hatásosság felmérésére végezték.

301-es vizsgálat: A kezelés megkezdése (indukció és titrálás)

A 301-es vizsgálat egy nyílt elrendezésű, randomizált (1:1), multicentrikus vizsgálat volt fenilketonuriás (PKU) betegek részvételével, az öninjekciózással beadott Palynziq biztonságosságának és tolerálhatóságának felmérésére, az indukciós/titrálási/fenntartó kezelési sémát követve.

A 261 beléptetett beteg életkora 16 és 55 év között volt (átlag: 29 év), és kiinduláskor a fenilalanin vérszint átlagos értéke 1233 mikromol/l volt. A kezelés megkezdésekor 253 betegnek (97%) elégtelenül kontrollált volt a fenilalanin vérszintje (600 mikromol/l fölötti fenilalanin vérszint), és 8 betegnek volt 600 mikromol/l értékű vagy ennél alacsonyabb fenilalanin vérszintje. A korábban szapropterinnel kezelt betegeknek abba kellett hagyniuk a kezelésüket legalább 14 nappal a Palynziq első dózisának beadása előtt. Kiinduláskor 149 beteg (57%) kapta a teljes fehérjebevitelének egy részét speciális gyógyászati célra szánt tápszerekből, és 261-ből 41 beteg (16%) volt fenilalanin-szegény diétán (melynek definíciója: a teljes fehérjebevitel több mint 75%-át speciális gyógyászati célra szánt tápszerekből kapja). A betegek a Palynziq-kezelést indukciós adagolási sémával kezdték (hetente egyszer 2,5 mg, 4 héten keresztül), amit lépcsős módszerrel (emelt dózis és emelt adagolási gyakoriság) titráltak a randomizált céldózis (napi egyszer 20 mg vagy napi egyszer 40 mg) eléréséig. A titrálás időtartama betegenként eltérő volt, és azon alapult, hogy a beteg hogyan tolerálta a kezelést (legfeljebb 30 hét). Ebben a vizsgálatban a fenntartó időszak definíciója a következő volt: legalább 3 heti alkalmazás a randomizált napi egyszeri 20 mg vagy napi egyszeri 40 mg dózissal.

A 261 beléptetett betegből 195 beteg (75%) érte el a randomizált fenntartó dózisát (103 beteg a napi egyszer 20 mg-os kezelési karon, és 92 beteg a napi egyszer 40 mg-os kezelési karon). A napi egyszer 20 mg-os kezelési karon lévő betegek mediánérték szerint 10 hét (tartomány: 9 – 29 hét) alatt, a napi egyszer 40 mg-os kezelési karon lévő betegek pedig mediánérték szerint 11 hét (tartomány: 10 – 33 hét) alatt érték el a fenntartó dózisukat. A 301-es vizsgálatba beléptetett 261 betegből 152 beteg lépett tovább a 302-es vizsgálat beválaszthatósági időszakába, 51 beteg pedig közvetlenül a 301-es vizsgálatból lépett át a 302-es vizsgálat hosszú távú kiterjesztési időszakába.

302-es vizsgálat: Hatásossági felmérés

A 302-es vizsgálat a 301-es vizsgálat folytatása volt, és a következőkből állt: egy nyílt elrendezésű beválaszthatósági időszak, egy kettős vak, placebokontrollos, randomizált kezelésmegszakítási próbaidőszak (RDT, *randomised discontinuation trial*), majd egy hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztési időszak.

Beválaszthatósági időszak

Összesen 164, korábban Palynziq injekcióval már kezelt beteg (152 beteg a 301-es vizsgálatból, és 12 beteg más Palynziq-vizsgálatokból) folytatta a kezelést legfeljebb 13 hétig.

A 302-es vizsgálat beválaszthatósági időszakába belépő 164 beteg közül 86 beteg felelt meg a beválasztási kritériumnak (fenilalanin vérszintje átlagosan legalább 20%-kal csökkent a kezelés előtti értékhez képest a randomizált dózis alkalmazásával 13 héten belül), és lépett tovább az RDT fázisba, 12 betegnél leállították a kezelést, és 57 beteg nem lépett be az RDT fázisba, hanem folytatta a Palynziq-kezelést a 302-es vizsgálat hosszú távú kiterjesztési időszakában, ahol növelhették a dózist.

Randomizált kezelésmegszakítási próbaidőszak (RDT)

A kettős vak, placebokontrollos RDT fázisban a betegeket 2:1 arányban randomizálták: 8 héten keresztül vagy a korábban randomizált dózisukat (20 mg/nap vagy 40 mg/nap) folytatták, vagy a készítménynek megfelelő placebót kaptak.

Az elsődleges végpont a fenilalanin vérszint változása volt az RDT kezdetétől az RDT 8. hetéig. A Palynziq injekcióval kezelt betegek meg tudták őrizni a csökkentett fenilalanin vérszintjüket, míg a placebóval kezelt betegek fenilalanin vérszintje 8 hét alatt visszaállt a kezelés előtti kiindulási szintre ($p < 0,0001$, lásd 3. táblázat).

3. táblázat: A vérben a fenilalanin koncentrációjának (mikromol/l) átlagos változása (LNM: legkisebb négyzetek módszerével) az RDT kezdeti értékétől az RDT 8. hetéig, fenilketonuriás betegeknek (302-es vizsgálat)

Randomizált vizsgálati kar	Fenilalanin koncentrációja a vérben (mikromol/l) átlag (szórás)			LNM átlagos változás a 302-es vizsgálat RDT fázisának kezdetétől a 8. hétig (95%-os CI)	Kezelési különbség az LNM átlagos változásban (95%-os CI) P-érték ²
	Kezelés előtti kezdeti érték ¹	302-es vizsgálat RDT fázisának kezdeti értéke	302-es vizsgálat RDT fázisának 8. hete		
Palynziq: naponta egyszer 20 mg 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: naponta egyszer 20 mg 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: naponta egyszer 40 mg 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: naponta egyszer 40 mg 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 Fenilalanin vérszint a Palynziq-kezelés megkezdése előtt.

² A kevert modelles ismételt mérések (MMRM) módszere alapján, ahol a kezdeti fenilalanin-koncentráció korrekciós tényezői a következők voltak: kezelési kar, vizit és kezelési kar/vizit kölcsönhatás (a fenilalanin vérszint változásának időprofilját minden egyes kezelési karon külön mérték fel).

³ Kilenc beteget kizártak a Palynziq-kezelési karok (20 mg/nap vagy 40 mg/nap) 8. heti elemzéséből: 4 beteg nem fejezte be az RDT fázist mellékhatások miatt (1 betegnél megszakították a kezelést, 3 beteget pedig átléptettek a hosszú távú kiterjesztési időszakba), a fennmaradó 5 betegnél pedig nem lehetett elvégezni a fenilalanin mérést a 8. hét időablakában (a 43. nap és az 56. nap között).

⁴ Öt beteget kizártak a placebocarok (20 mg/nap vagy 40 mg/nap) 8. heti elemzéséből: 1 beteg nem fejezte be az RDT fázist mellékhatások miatt és átléptették a hosszú távú kiterjesztési időszakba, a fennmaradó 4 betegnél pedig nem lehetett elvégezni a fenilalanin mérést a 8. hét időablakában (a 43. nap és az 56. nap között).

Ebben az időszakban a figyelemhiányos és hangulati tüneteket szintén kiértékeltek. Ez alatt a 8 hetes időtartam alatt nem figyeltek meg különbséget a figyelemhiányt és a hangulatot tekintve a placebóra, illetve a Palynziq-kezelésre randomizált betegek között.

Hosszú távú kiterjesztési időszak

A betegek a hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztési időszakban folytatták a Palynziq-kezelést, és az orvos úgy módosította a dózist (5, 10, 20, 40 és 60 mg/nap), hogy fenntartsa a korábban elért fenilalanin vérszinteket és további csökkenéseket érjenek el.

Átfogó kezelési tapasztalat a 301-es és 302-es vizsgálatból

A vizsgálatok befejezéséig a 261-ből 188 beteg kapott kezelést legalább 1 évig, 4 beteg sikeresen teljesítette a kezelést, és 69 beteg abbahagyta a kezelést az első évben. A 188-ból 165 beteg kapott kezelést legalább 2 évig, 22 beteg a második évben, 9 beteg pedig 2 év után hagyta abba a kezelést. A kezelést abbahagyó 100 betegből 40 beteg mellékhatás miatt, 29 beteg a saját döntése

alapján, 10 beteg az orvosa döntése alapján, 21 beteg pedig egyéb okból hagyta abba a kezelést (pl. elérhetetlenné vált az utánkövetés számára, teherbe esett, megsértette a protokollt).

A hatásossági eredmények időbeli változását a 4. táblázat és az 1. ábra mutatja be.

A fenilalaninszint időbeli változása

Az átlagos fenilalanin vérszint a kezdeti 1233 mikromol/l értékről 565 mikromol/l értékre csökkent a 12. hónapra (n = 164), és 333 mikromol/l értékre a 24. hónapra (n = 89), és az átlagos fenilalanin vérszint ezen csökkent értéke a 36. hónapig fenntartható volt (371 mikromol/l; n = 84) (lásd 4. táblázat és 1. ábra). A kiinduláshoz viszonyított változás mediánértéke –634 mikromol/l volt a 12. hónapban, –968 mikromol/l volt a 24. hónapban és –895 mikromol/l volt a 36. hónapban.

Az ADHD figyelemhiány és a PKU-POMS zavartság időbeli változása

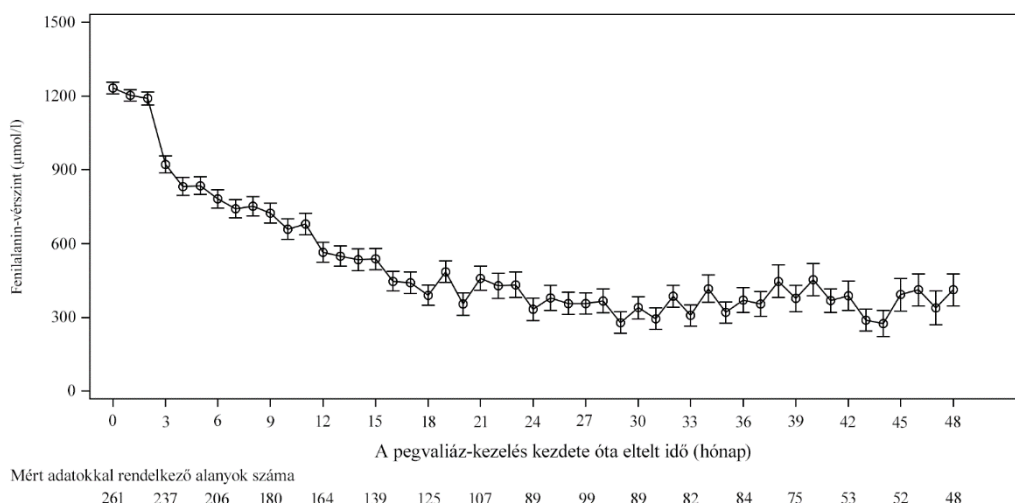
A figyelemhiány tüneteit a vizsgáló által megítélt Figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar értékelő skálának a figyelemhiányra vonatkozó részpontszámával mérték fel (*Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale*, ADHD-RS IV). Az ADHD-RS IV figyelemhiány-részpontszám 0 és 27 közötti értékeket vehet fel, a magasabb pontszám nagyobb mértékű károsodást jelez, a 9 alatti pontszám pedig azt mutatja, hogy a beteg tünetmentes (vagyis pontszáma a normál tartományba esik). Az ADHD figyelemhiány-részpontszám időbeli változását a 4. táblázat mutatja. A kezdeti ADHD-RS figyelemhiány-részpontszámhoz viszonyított átlagos csökkenés (ami javulásra utal) az ADHD-s felnőtteknél definiált minimális klinikailag jelentős különbség (MCID) fölött volt (definíció szerint: legalább 5,2 pontos csökkenés) a 18. hónapra (n = 168; csökkenés: 5,3), a 24. hónapra (n = 159; csökkenés: 5,9) és a 36. hónapra (n = 142; csökkenés: 6,6). Azoknál a betegeknél, akiknek a kezdeti ADHD figyelemhiány-pontszáma 9 fölött volt (ami a figyelemhiányos tüneteknek a vizsgálat megkezdésekor való meglétét jelzi), az ADHD figyelemhiány-pontszám kiinduláshoz viszonyított átlagos csökkenése (ami javulásra utal) az ADHD-s felnőtteknél becsült MCID fölött volt a 12. hónapra (n = 80; csökkenés: 7,8), a 18. hónapra (n = 78; csökkenés: 8,9), a 24. hónapra (n = 76; csökkenés: 9,6) és a 36. hónapra (n = 66; csökkenés: 10,7).

A hangulati tüneteket (zavartság, kimerültség, depresszió, feszültség-szorongás, energia, düh) a POMS (*Profile of Mood States*, Hangulati állapotok profilja) értékelőeszközzel mérték fel, amelyet a fenilketonuriához igazítottak (PKU-POMS). A PKU-POMS eszközön belül a zavartság részpontszámát (amely 0 és 12 közötti értékeket vehet fel, ahol a magasabb érték nagyobb mértékű károsodást jelez) tekintették a legérzékenyebbnek a fenilalanin vérszint változásaira. A PKU-POMS zavartság-részpontszám időbeli változását a 4. táblázat mutatja. A kezdeti PKU-POMS zavartság-részpontszámhoz viszonyított átlagos csökkenés (ami javulásra utal) a minimális klinikailag jelentős különbség (MCID) fölött volt (definíció szerint: legalább 1 pontos csökkenés) a 12. hónapra (n = 130; csökkenés: 1,6), a 18. hónapra (n = 123; csökkenés: 2), a 24. hónapra (n = 116; csökkenés: 2,2) és a 36. hónapra (n = 103; csökkenés: 2,2).

A normál táplálékkal bevitt fehérjemennyiség időbeli változása

A normál táplálékkal bevitt fehérjemennyiség mediánértéke nőtt a 12. hónapra (4 g növekedés a kiinduláshoz képest), a 24. hónapra (14 g növekedés a kiinduláshoz képest) és a 36. hónapra (20 g növekedés a kiinduláshoz képest).

1. ábra: A fenilalanin vérszint átlaga (és standard hibája) az idő függvényében



4. táblázat: A Palynziq injekcióval kezelt betegek hatásossági eredményei a 12., 18., 24. és 36. hónapban

	Kiindulás	12. hónap	18. hónap	24. hónap	36. hónap
Fenilalanin vérszint¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
A fenilalanin vérszint átlaga (és szórása) (mikromol/l)	1233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Változás a kezdeti értékhez képest (mikromol/l)					
Átlag (szórás)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Medián	-	-634	-920	-968	-895
ADHD figyelemhiány³-részpontszám (vizsgáló által megítélve)					
N	253	178	175	166	147
Figyelemhiány pontszámának átlaga (és szórása)	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Változás a kezdeti figyelemhiány-pontszámhoz képest (n) ⁴	-	n = 172	n = 168	n = 159	n = 142
Átlag (szórás)	-	-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,6 (6,1)
Medián	-	-4	-5	-5	-5
ADHD figyelemhiány³-részpontszám (vizsgáló által megítélve) 9 fölötti kezdeti pontszámmal					
N	116	80	78	76	66
Figyelemhiány pontszámának átlaga (és szórása)	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Változás a kezdeti figyelemhiány-pontszámhoz képest (n) ⁴	-	n = 80	n = 78	n = 76	n = 66
Átlag (szórás)	-	-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,7 (6,0)
Medián	-	-7	-9	-10	-12

	Kiindulás	12. hónap	18. hónap	24. hónap	36. hónap
PKU-POMS zavartság³-részpontszám (beteg által megítélve)					
N	170	181	178	168	152
Zavartság pontszámának átlaga (és szórása)	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,8 (2,1)
Változás a kezdeti zavartság-pontszámhoz képest (n) ⁴	-	n = 130 -1,6 (2,5)	n = 123 -2 (2,8)	n = 116 -2,2 (2,7)	n = 103 -2,2 (3,0)
Átlag (szórás)		-1	-2	-2	-2
Medián					
Normál táplálékkal bevitt fehérjemennyiség (g)					
N	250	160	111	83	80
Átlag (szórás)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Változás a kezdeti fehérjebevitelhez képest (n) ⁴	-	n = 154	n = 106	n = 80	n = 78
Átlag (szórás)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Medián		4	9	14	20

¹ A kezelés közbeni fenilalaninértékeket a legközelebbi havi vizithez rendelték hozzá (egy 1 hónapos időablakon belül).

² Azoknak a betegeknek a számát jelzi, akik az adatzárás időpontjában elérték a kezelés adott időpontját (12. hónap/18. hónap/24. hónap/36. hónap), és volt ütemezett fenilalaninszint-mérésük abban az időpontban.

³ A kezelési közbeni ADHD figyelemhiány/PKU-POMS zavartság értékeket a legközelebbi 3 havi vizithez rendelték hozzá (egy 3 hónapos időablakon belül).

⁴ A kiinduláshoz viszonyított változást az olyan alanyoknál számították ki, akik mindkét időpontban rendelkeztek mért értékkel. Nem minden beteg rendelkezett kezdeti ADHD figyelemhiány-pontszámmal, illetve nem mindenkinél vették fel a POMS zavartság-pontszámot a vizsgálat megkezdésekor.

Azon 253 beteg közül, akiknek elégtelenül kontrollált volt a fenilalanin vérszintje (> 600 mikromol/l) a 301-es vizsgálat kezdetén:

- A betegek 54%-a, 69%-a, illetve 72%-a ért el 600 mikromol/l-t meg nem haladó fenilalanin vérszintet a 12. hónapra, a 24. hónapra, illetve a 36. hónapra;
- a betegek 44%-a, 62%-a, illetve 67%-a ért el 360 mikromol/l-t meg nem haladó fenilalanin vérszintet a 12. hónapra, a 24. hónapra, illetve a 36. hónapra.

A fenilalanin vérszint csökkenésének hatása az ADHD figyelemhiányra és a PKU-POMS zavartságra
Elemzték az ADHD figyelemhiány-részpontszámot és a PKU-POMS zavartság-részpontszámot a fenilalanin vérszint kiinduláshoz viszonyított változásának függvényében, kvartilisek szerint, és az elemzés azt mutatta, hogy a fenilalanin legnagyobb mértékű csökkenését produkáló betegek tapasztalták a legnagyobb javulást az ADHD figyelemhiány- és a PKU-POMS zavartság-részpontszámokban.

Gyermekek és serdülők

16 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

A 301-es vizsgálat 261 betege közül 11 beteg életkora volt 16 és 18 év között a vizsgálatba való belépéskor. A 11 beteg mindegyikének elégtelenül kontrollált volt a fenilalanin vérszintje (> 600 mikromol/l) a vizsgálat kezdetén. Ezek a betegek ugyanazt az indukciós/titrálási/fenntartó kezelési sémát kapták, mint a vizsgálatban részt vevő 18. életévüket betöltött betegek. A kiinduláshoz viszonyított változás átlaga (és szórása) 20 (323) mikromol/l volt a 12. hónapra (n = 9), -460 (685) mikromol/l volt a 24. hónapra (n = 5) és -783 (406) mikromol/l volt a 36. hónapra (n = 5). A 301-es vizsgálatban eredetileg beléptetett 11 beteg közül 3 beteg ért el 600 mikromol/l értéket meg nem haladó fenilalanin vérszintet a 12. hónapra, 7 beteg érte el ezt a küszöböt a 24. hónapra, és 8 beteg érte el ezt a küszöböt a 36. hónapra.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Palynziq vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a hyperphenylalaninaemia kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pegvaliáz egy pegilált rekombináns fenilalanin-ammónia-liáz (rAvPAL), amelyet *Anabaena variabilis* cianobaktériumból *Escherichia coli* baktériumban hoztak létre. A rAvPAL pegilálásának célja a rAvPAL bakteriális fehérje immunfelismerésének csökkentése és a felezési idő növelése.

A pegvaliáz farmakokinetikája a betegek között, sőt egyazon betegen belül is nagyfokú variabilitást mutat, a fenilketonuriás felnőtt betegek immunválaszának heterogenitása miatt. Az immunválasz befolyásolja mind a clearance-t, mind a dinamikus egyensúlyi állapot eléréséhez szükséges időt. Az immunválasz összesen 6 – 9 hónapnyi kezelés alatt stabilizálódik.

Felszívódás

Egyetlen subcutan dózis (0,01, 0,03 vagy 0,1 mg/ttkg) beadása után a pegvaliáz lassan szívódik fel, a t_{max} mediánértéke 3,5 – 4 nap (az egyéni tartomány: 2,5 – 7 nap). A biohasznosulást nem befolyásolja, hogy a test mely pontján injektálják (lásd 4.2 pont). Humán alkalmazáskor az abszolút biohasznosulás nem ismert.

Eloszlás

20 mg-os, illetve 40 mg-os dózisok beadása után dinamikus egyensúlyi állapotban a látszólagos eloszlási térfogat (V_z/F) átlaga (és szórása): 26,4 l (64,8 l), illetve 22,2 l (19,7 l).

Biotranszformáció

A sejtfelvételt követően a fenilalanin-ammónia-liáz (PAL) metabolizmusa várhatóan katabolikus útvonalakon történik, és kis peptidekké és aminosavakká bomlik le. A PEG molekula metabolikusan stabil, várhatóan leválasztódik a PAL fehérjéről, és elsősorban renális filtrációval választódik ki.

Elimináció

A pegvaliáz az ismételt adagolást követően elsősorban immunmediált folyamatok által választódik ki. Klinikai vizsgálatokban anti-PAL, anti-PEG és anti-pegvaliáz antitesteket főként IgG-ként és IgM-ként azonosítottak. Viszonylag alacsony titerben IgE-t is megfigyeltek. A kezelés fenntartó fázisában a dinamikus egyensúlyi állapot kialakulása a fenntartó dózis megkezdésétől számított 4 – 24 hét után várható. A felezési idő átlaga (és szórása) 20 mg, illetve 40 mg esetén 47,3 óra (41,6 óra), illetve 60,2 óra (44,6 óra). A felezési idő egyéni értékei 14 és 132 óra között vannak. A PEG molekula várhatóan elsősorban renális filtrációval eliminálódik.

Linearitás/nem-linearitás

A napi 20 mg-ról napi 40 mg-ra és a napi 40 mg-ról napi 60 mg-ra történő dózisznöveléskor dózisarányosan növekedett expozíciót figyeltek meg.

Különleges betegcsoportok

A pegvaliáz koncentrációjára vonatkozó, klinikai vizsgálatokból származó adatok elemzése azt mutatta, hogy a testtömegnek, a nemnek és az életkornak nincs a pegvaliáz farmakokinetikájára gyakorolt, észlelhető hatása. Nem végeztek klinikai vizsgálatokat annak kiértékelésére, hogy a vese- vagy májkárosodás hatással van-e a pegvaliáz farmakokinetikájára.

Expozíciós hatás

A 3. fázisú adatok felhasználásával végzett PK/PD elemzés a pegvaliáz-expozíció és fenilalanin-válasz között fordított arányosságot mutatott ki, amit befolyásolhatott a táplálékkal bevitt fenilalanin. Amikor a pegvaliáz mélyponti plazmakoncentrációja alacsonyabb ($< 10\,000$ ng/ml), a táplálékkal több fenilalanint fogyasztó betegek esetében általában magasabb fenilalanin vérszint alakul ki, mint azoknál a betegeknél, akiknek azonos a mélyponti koncentrációja, de kevesebb fenilalanint fogyasztanak a táplálkozás során, ami az enzim (vagyis a rAvPAL) szaturációjára utal. Ha a mélyponti pegvaliáz-koncentrációk magasak ($\geq 10\,000$ ng/ml), a fenilalanin vérszintek többsége (97%) ≤ 30 mikromol/l még akkor is, ha eközben a táplálkozási fenilalanin-bevitel magas. Ezért fontolóra kell venni a pegvaliáz dózisának csökkentését azoknál a betegeknél, akiknél a megfelelő szintű fehérjebevitel ellenére hypophenylalaninaemiát tapasztalnak (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A pegvaliázzal végzett egyszeri adagolású és ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok, valamint a fejlődésre és reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatok során a testsúlygyarapodás dóziszfüggő csökkenését figyelték meg, amit egészséges állatoknál (majmoknál, patkányoknál és nyulaknál) a normál szint alá csökkentett fenilalanin-plazmaszinteknek tulajdonítottak. A fenilalanin-plazmaszint csökkenése és a testsúlygyarapodás elmaradása visszafordítható volt a kezelés leállításával.

Közönséges makákóknál az artériás gyulladás incidenciája és súlyossága dóziszfüggő volt, amit számos szervben és szövetben megfigyeltek azoknál a klinikailag releváns expozícióknál, amelyeket a 4 és 39 hetes ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban alkalmaztak. Az ezekben a vizsgálatokban megfigyelt artériás gyulladásban kis artériák és arteriolák is érintettek voltak számos szervben és szövetben, valamint subcutan injekciós helyeken. Az arteritist az állatoknak tartósan adott idegen fehérjével összefüggő immunmediált válasznak tulajdonították. Az ezekben a vizsgálatokban megfigyelt vascularis gyulladás a kezelés leállítása után visszafordíthatónak bizonyult.

Patkányokban a pegvaliáz-kezelésnek tulajdonítható dóziszfüggő vakuolizációt figyeltek meg több szervben és szövetben azoknál a klinikailag releváns expozícióknál, amelyeket a 4 és 26 hetes ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban alkalmaztak, de közönséges makákóknál nem észleltek ilyen jelenséget. Az agyban nem figyeltek meg vakuolizációt. A vese kivételével minden szövetben megszűnt vagy lecsökkent a vakuolizáció a gyógyulási időszak végére, ami részleges reverzibilitásra utal. Az ezekben a vizsgálatokban megfigyelt vakuolizációhoz nem társult semmilyen szervi toxicitás. Ezt klinikai kémiai vizsgálatokkal, vizeletvizsgálatokkal és hisztopatológiai vizsgálatokkal állapították meg. Ezeknek a leleteknek a klinikai jelentősége és funkcionális következményei nem ismertek.

A pegvaliáz által patkányok és nyulak reprodukciójára és a fejlődésére kifejtett hatások dóziszfüggőek voltak, és a következők tartoztak ide: csökkent beágyazódási ráta, kisebb létszámú alom, alacsonyabb magzati testtömeg, fokozott magzati rendellenességek. A nyulaknál észlelt további hatások: fokozott vetelés, magzati malformációk és embryo-foetalis mortalitás. Ezek a hatások maternális toxicitás (csökkent testsúly, csökkent ovariumsúly, csökkent táplálékfogyasztás) jelenlétében léptek fel, és fenilketonuriában nem szenvedő állatok esetében a normál szintnél jelentősen alacsonyabb anyai fenilalanin vérszinthez társultak. Nem értékelték ki, hogy az anyai fenilalanin-depletio hozzájárult-e az embryo-foetalis fejlődési hatások incidenciájához.

A peri-/postnatalis vizsgálatban a pegvaliáz csökkentette az utódok testsúlyát, az alom létszámát, valamint az utódok túlélését a laktációs időszakban, késleltette az utódok nemi érését, amikor patkányok napi 20 mg/kg pegvaliázt kaptak subcutan. Az utódoknál észlelt hatások a maternális toxicitáshoz társultak.

A pegvaliázzal nem végeztek állatkísérleteket a mutagén potenciál kiértékelésére, és nem végeztek hosszú távú állatkísérleteket a karcinogén potenciál kiértékelésére. A hatásmechanizmusa alapján nem várható, hogy a pegvaliáz tumorigén lenne.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Trometamol
Trometamol-hidroklorid
Nátrium-klorid
transz-fahéjsav
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

A Palynziq legfeljebb egyetlen 30 napos időtartamig tárolható hűtőszekrényen kívül (25 °C alatt), hőforrásoktól védve, a lezárt tálcájában. A hűtőszekrényből való eltávolítás után a gyógyszert nem szabad ismét hűtőszekrényben tárolni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A gyógyszer hűtőszekrényen kívül (de 25 °C alatt) történő tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú boroszilikátból készült, 1 ml-es előretöltött fecskendő, rozsdamentes acélból készült, 26G méretű tűvel, biztonsági tűvédővel, polipropilén dugattyúrúddal és fluorpolimer bevonatú klórbutil vagy bromobutilgumidugattyúval ellátva. Az automatikus tűvédő egy polikarbonátból készült átlátszó tűvédőből és a tűvédő belsejében lévő, rozsdamentes acélból készült rugóból áll. Injektálás után a rugó kitágul, aminek hatására a tűvédő elfedi a tűt.

2,5 mg-os előretöltött fecskendő (fehér dugattyúval)

Egy doboz 1 db előretöltött fecskendőt tartalmaz.

10 mg-os előretöltött fecskendő (zöld dugattyúval)

Egy doboz 1 db előretöltött fecskendőt tartalmaz.

20 mg-os előretöltött fecskendő (kék dugattyúval)

Egy doboz 1 db vagy 10 db előretöltött fecskendőt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Az injekció beadása után a tű automatikusan behúzódik a tűvédőbe, amely biztonságosan elfedi a tűt.

A Palynziq előkészítésére és beadására vonatkozó utasítások a betegtájékoztatóban találhatók.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország
P43 R298

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1362/001 1 × 2,5 mg-os előretöltött fecskendő
EU/2519/1362/002 1 × 10 mg-os előretöltött fecskendő
EU/1/19/1362/003 1 × 20 mg-os előretöltött fecskendő
EU/1/19/1362/004 10 × 20 mg-os előretöltött fecskendő

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. május 03.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

YYYY.MM

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive
Novato
CA 94949
Egyesült Államok

vagy

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt forgalomba hoznák a Palynziq injekciót az egyes tagállamokban, a MAH-nak meg kell állapodnia a nemzeti szabályozó hatósággal az oktatóprogram tartalmáról és formájáról, beleértve a kommunikációs médiumokat, a terjesztési módokat, valamint a program egyéb szempontjait is.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Palynziq injekciót forgalomba hozzák, a következő oktatócsomagot elérhetővé teszik, illetve biztosítják az összes olyan egészségügyi szakembernek, betegnek, gondozónak és megfigyelőnek, aki várhatóan érintett lesz a Palynziq injekció felírásában, alkalmazásában, illetve az alkalmazás megfigyelésében:

- Orvosoknak szóló oktatóanyag
- Betegeknek szóló tájékoztató csomag
- **Az orvosoknak szóló oktatóanyag** tartalmaznia kell:
 - o az Alkalmazási előírást
 - o az Egészségügyi szakembereknek szóló útmutatót
- **Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak** a következő fő elemeket kell tartalmaznia:
 - o Az akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók kockázatára vonatkozó információk, valamint a kockázat-minimalizálásra irányuló intézkedések részletei (vagyis premedikáció, betanított megfigyelő, adrenalin-befecskendező eszköz felírása)
 - o Az akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók kezelése, valamint az újbóli kezelésre vonatkozó információk
 - o A beteg által végzett öninjekciózás előtt közzéteendő fő tudnivalók és elvégzendő feladatok, különösen:
 - o a betegek betanítása az akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók okozta panaszok és tünetek felismerésére, továbbá az ilyen reakció fellépésekor szükséges teendőkre
 - o adrenalin-befecskendező eszköz felírása és használatának betanítása
 - o premedikációs követelmények
 - o megfelelő útmutatás nyújtása a pegvaliáz öninjekciózására vonatkozóan
 - o annak felmérése, hogy a beteg képes-e az öninjekciózásra
 - o betanított megfigyelő szükségessége legalább a kezelés első 6 hónapjában
 - o a megfigyelő betanítása az akut, szisztémás túlérzékenységi reakciók okozta panaszok és tünetek felismerésére, az azonnali orvosi segítség kérésére, valamint az adrenalin-befecskendező eszköz megfelelő használatára
 - o a betegeknek és betanított megfigyelőknek szóló útmutató, valamint a betegkártya átadása
 - o Tájékoztatás a hosszú távú biztonságosságra irányuló megfigyelés vizsgálatáról, valamint lehetőség szerint az ilyen vizsgálatokhoz történő hozzájárulás fontosságáról
- **A betegnek szóló tájékoztató csomagnak** a következőket kell tartalmaznia:
 - o Betegtájékoztató füzet
 - o Betegnek és betanított megfigyelőnek szóló útmutató
 - o Betegkártya

- **A betegeknek és betanított megfigyelőnek szóló útmutatónak** a következő fő tudnivalókat kell tartalmaznia:
 - A súlyos allergiás reakciók okozta panaszok és tünetek ismertetése
 - Információ arról, hogy mi a beteg és/vagy a betanított megfigyelő teendője súlyos allergiás reakció fellépése esetén
 - A súlyos allergiás reakciók kockázatának minimalizálásához szükséges, kockázat-minimalizálásra irányuló intézkedések, különösen:
 - Premedikációs követelmények
 - Annak szükségessége, hogy a beteg mindig magával vigye az adrenalin-befecskendező eszközt
 - Betanított megfigyelő szükségessége legalább a kezelés első 6 hónapjában
 - Súlyos allergiás reakció fellépése után, a kezelés folytatása előtt a gyógyszert felíró orvos kötelező értesítése
 - Annak fontossága, hogy a beteg magával vigye a betegkártyát
- **A betegkártyának** a következő fő tudnivalókat kell tartalmaznia:
 - Figyelmeztető üzenet a beteget bármikor ellátó egészségügyi szakembereknek arról, hogy a beteg Palynziq injekciót kap, és ennek a gyógyszernek az alkalmazásakor súlyos allergiás reakciók történtek
 - A súlyos allergiás reakciók okozta panaszok és tünetek, tovább az ilyen reakció fellépésekor szükséges teendők
 - Annak fontossága, hogy a beteg mindig magával vigye az adrenalin-befecskendező eszközt és a betegkártyát
 - A beteg hozzátartozóinak vészhelyzeti elérhetősége, valamint a gyógyszert felíró orvos elérhetősége

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2,5 MG DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Palynziq 2,5 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
pegvaliasum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Előretöltött fecskendőnként 2,5 mg pegvaliasum hatóanyagot tartalmaz 0,5 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: trometamol, trometamol-hidroklorid, nátrium-klorid, *transz*-fahéjsav, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

Legfeljebb egyetlen 30 napos időtartamig tárolható hűtőszekrényen kívül (25 °C alatt).

Hűtőszekrényből eltávolítás dátuma: ____/____/____

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország
P43 R298

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1362/001 2,5 mg-os előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Palynziq 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

2,5 MG-OS TÁLCA BORÍTÓJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Palynziq 2,5 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
pegvaliasum

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BioMarin International Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Subcutan alkalmazásra.

Hűtőszekrényből eltávolítás dátuma: ____/____/____

Itt tépje fel

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2,5 MG-OS ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Palynziq 2,5 mg injekció
pegvaliasum
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 MG DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Palynziq 10 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
pegvaliasum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Előretöltött fecskendőnként 10 mg pegvaliasum hatóanyagot tartalmaz 0,5 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: trometamol, trometamol-hidroklorid, nátrium-klorid, *transz*-fahéjsav, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

Legfeljebb egyetlen 30 napos időtartamig tárolható hűtőszekrényen kívül (25 °C alatt).

Hűtőszekrényből eltávolítás dátuma: ____/____/____

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország
P43 R298

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1362/002 10 mg-os előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Palynziq 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

10 MG-OS TÁLCA BORÍTÓJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Palynziq 10 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
pegvaliasum

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BioMarin International Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Subcutan alkalmazásra.

Hűtőszekrényből eltávolítás dátuma: ____/____/____

Itt tépje fel

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 MG-OS ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Palynziq 10 mg injekció
pegvaliasum

sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

20 MG DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Palynziq 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
pegvaliasum

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Előretöltött fecskendőnként 20 mg pegvaliasum hatóanyagot tartalmaz 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: trometamol, trometamol-hidroklorid, nátrium-klorid, *transz*-fahéjsav, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 előretöltött fecskendő

10 előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

Legfeljebb egyetlen 30 napos időtartamig tárolható hűtőszekrényen kívül (25 °C alatt).

Hűtőszekrényből eltávolítás dátuma: ____/____/____

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország
P43 R298

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1362/003 1 × 20 mg-os előretöltött fecskendő
EU/1/19/1362/004 10 × 20 mg-os előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Palynziq 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

20 MG-OS TÁLCA BORÍTÓJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Palynziq 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
pegvaliasum

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

BioMarin International Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Subcutan alkalmazásra.

Hűtőszekrényből eltávolítás dátuma: ____/____/____

Itt tépje fel

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

20 MG-OS ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Palynziq 20 mg injekció
pegvaliasum

sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Palynziq 2,5 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Palynziq 10 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Palynziq 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

pegvaliáz
(pegvaliasum)

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Palynziq és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Palynziq alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Palynziq injekciót?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Palynziq injekciót tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Palynziq és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Palynziq hatóanyaga a pegvaliáz. Ez egy olyan enzim, amely a szervezetben le tudja bontani a fenilalanin nevű anyagot. A Palynziq olyan fenilketonuriás (angol rövidítéssel: PKU) betegek kezelésére szolgál, akik elmúltak 16 évesek. A fenilketonuria egy ritka, öröklött rendellenesség, amelynek hatására a táplálékban lévő fehérjékből származó fenilalanin felhalmozódik a szervezetben. A fenilketonuriás emberek vérében magas a fenilalanin szintje, és ez súlyos egészségi problémákhoz vezethet. A Palynziq csökkenti a fenilalanin szintjét azoknak a fenilketonuriás betegeknek a vérében, akiknek a vérében a fenilalanin szintjét más módszerekkel (például diétával) nem sikerül 600 mikromol/l érték alatt tartani.

2. Tudnivalók a Palynziq alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Palynziq injekciót

- ha súlyosan allergiás a pegvaliázra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, vagy bármely más olyan gyógyszerre, amely polietilén-glikolt (PEG-et) tartalmaz.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Palynziq alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Allergiás reakciók

A Palynziq-kezelés alatt Ön allergiás reakciókat tapasztalhat. Kezelőorvosa el fogja mondani, Ön hogyan tudja kezelni az allergiás reakciókat a reakció súlyossága alapján, és további gyógyszereket ír majd fel Önnek a reakció kezelésére.

A Palynziq alkalmazása előtt szóljon kezelőorvosának, ha Ön nem tudja vagy nem szeretné használni azt az adrenalin-befecskendező eszközt, amely a Palynziq injekció által esetleg kiváltott súlyos allergiás reakció kezelésére használatos.

A Palynziq súlyos allergiás reakciókat okozhat, amelyek akár életveszélyesek is lehetnek, és ezek bármikor előfordulhatnak a Palynziq injekció beadását követően.

- **Hagyja abba a Palynziq befecskendezését, ha az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik.**

- Az arc, a szemek, az ajkak, a száj, a torok, a nyelv, a kezek és/vagy a lábak duzzanata
- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- Torokszorítás vagy fulladásérzés
- Nyelési vagy beszélési nehézség
- Szédülés vagy ájulás
- A vizelet- vagy székletretartás zavara
- Szapora szívverés
- Csalánkiütés (viszkető, a bőrből kiemelkedő kiütés), amely gyorsan terjed
- Kipirulás
- Erős hasi görcsök vagy fájdalom, hányás vagy hasmenés

- **Alkalmazza az adrenalin-befecskendező eszközt a kezelőorvosa utasításai szerint, és kérjen sürgős orvosi segítséget.**

Kezelőorvosa fel fog írni Önnek egy adrenalin-befecskendező eszközt, amely a súlyos allergiás reakciók kezelésére szolgál. Kezelőorvosa meg fogja tanítani Önnek és az Ön segítőjének, hogy mikor és hogyan kell használni az adrenalint. Az adrenalin-befecskendező eszközt mindig magánál kell tartania.

A kezelésnek legalább az első 6 hónapjában valakinek mindig Ön mellett kell lennie, amikor Ön beadja magának a Palynziq injekciót. Ennek a személynek legalább 1 órán át Önnel kell maradnia az injekció beadása után, hogy figyelje, nem jelentkeznek-e Önnél súlyos allergiás reakció okozta panaszok és tünetek, továbbá szükség esetén ez a személy beadja Önnek az adrenalint, és sürgős orvosi segítséget kér az Ön részére.

Ha súlyos allergiás reakciót tapasztal, ne folytassa a Palynziq használatát mindaddig, amíg nem beszélt azzal az orvossal, aki felírta Önnek a Palynziq-kezelést. Mondja el kezelőorvosának, hogy súlyos allergiás reakciója volt. Kezelőorvosa elmondja majd Önnek, hogy folytathatja-e a Palynziq-kezelést.

A vérben lévő fenilalaninszint csökkentéséhez szükséges idő

Kezelőorvosa először kis adagot ír fel Önnek a Palynziq injekcióból, és lassan fogja növelni az adagot. Eltart majd egy ideig meghatározni azt az adagot, amely az Ön esetében a leghatásosabb a vérben lévő fenilalaninszint csökkentéséhez. A legtöbb ember esetében 18 hónap alatt már hat a kezelés, de vannak, akiknél ehhez 30 hónapra van szükség.

PEG-et tartalmazó más gyógyszerek befecskendezése a Palynziq-kezelés alatt

A Palynziq injekciónak van egy polietilén-glikol (rövidítve PEG) nevű összetevője. Ha a Palynziq injekciót egy PEG-et tartalmazó másik injekcióval – például pegilált medroxi-progeszteron-acetáttal – együtt adják be, allergiás reakció jelentkezhet. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben injekcióként beadott, valamint injekcióként beadni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Túl alacsony fenilalaninszint a vérben

A Palynziq-kezelés alatt előfordulhat, hogy a vérben túl alacsony lesz a fenilalanin szintje. Kezelőorvosa havonta ellenőrizni fogja az Ön vérének fenilalaninszintjét. Ha túl kevés fenilalanin van a vérben, kezelőorvosa megkérheti Önt, hogy változtasson a diétáján és/vagy csökkentse a Palynziq adagját. Kezelőorvosa 2 hetente fogja ellenőrizni a vérének fenilalaninszintjét mindaddig, amíg az vissza nem tér a normál tartományba.

Gyermekek és serdülők

Nem ismert, hogy a Palynziq alkalmazása biztonságos és hatásos-e 16 évesnél fiatalabb fenilketonuriás gyermekek és serdülők számára, ezért 16 évesnél fiatalabbak nem használhatják ezt a gyógyszert.

Egyéb gyógyszerek és a Palynziq

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Palynziq alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve akkor, ha az Ön állapota Palynziq-kezelést tesz szükségessé, és minden egyéb módszer sikertelennek bizonyult a vérben lévő fenilalaninszint szabályozására. A terhesség alatti túl magas vagy túl alacsony fenilalaninszint árthat Önnek és születendő gyermekének is. Kezelőorvosával együtt közösen fogják meghatározni, hogy mi a legjobb módja a vérben lévő fenilalaninszint szabályozásának. Nagyon fontos, hogy a terhesség alatt és már a terhesség előtt is megfelelően szabályozva legyen a fenilalaninszintje.

Nem ismert, hogy a Palynziq átjut-e az anyatejbe, illetve hogy hatással van-e a gyermekére. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mi a legjobb módja gyermeke táplálásának, ha Ön Palynziq-kezelést kap.

Nem ismert, hogy a Palynziq hatással van-e a termékenységre. Állatkísérletek arra utalnak, hogy a nők számára nehezebb lehet teherbe esni, ha a fenilalaninszintjük rendellenesen alacsony.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Palynziq befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit, ha Önnél súlyos allergiás reakció lép fel.

A Palynziq nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz előretöltött fecskendőnként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Palynziq injekciót?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Palynziq injekciót a bőr alá kell beadni (ezt szubkután injekciónak is nevezik).

Adagolás

- A Palynziq-kezelést a legalacsonyabb adaggal fogja megkezdeni. Egy 2,5 mg-os fecskendőt fog alkalmazni hetente egyszer, legalább az első 4 héten. A 2,5 mg-os fecskendőnek fehér a dugattyúja.
- Kezelőorvosa később lassan növelni fogja a Palynziq injekció adagját és/vagy a beadás gyakoriságát. Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy meddig kell alkalmaznia az adott adagot. Az adag lassanként történő növelése lehetővé teszi a szervezete számára, hogy alkalmazkodjon

ehhez a gyógyszerhez.

- Az a cél, hogy elérjen egy olyan napi adagot, amely a vérében a fenilalaninszintet a kívánt 120 – 600 mikromol/l tartományban tartja, és közben nem okoz túl sok mellékhatást. A megfelelő fenilalaninszint eléréséhez a betegeknek általában napi 20 mg, 40 mg vagy 60 mg adagra van szükségük.

Példa az adag növelésére a vérben lévő kívánt fenilalaninszint eléréséhez

A Palynziq adagja és beadási gyakorisága	A fecskendő színe
Hetente egyszer 2,5 mg	Fehér dugattyú
Hetente kétszer 2,5 mg	
Hetente egyszer 10 mg	Zöld dugattyú
Hetente kétszer 10 mg	
Hetente négyszer 10 mg	
Naponta 10 mg	
Naponta 20 mg	Kék dugattyú
Naponta 40 mg (2 injekció 20 mg-os előretöltött fecskendővel) ¹	
Naponta 60 mg (3 injekció 20 mg-os előretöltött fecskendővel) ¹	

¹ Ha a napi adaghoz több injekcióra van szüksége, az injekciókat azonos időpontban (egymás után), de különböző helyekre kell beadni, és az injekciók beadási helyének egymástól legalább 5 centiméter távolságra kell lennie. A napi adagot nem szabad szétosztani a nap különböző időpontjaira.

- Kezelőorvosa a kezelés alatt folyamatosan ellenőrizni fogja a vérében lévő fenilalaninszintet, és megkérheti Önt, hogy módosítsa a Palynziq adagolását vagy változtasson a diétáján.
- Kezelőorvosának havonta ellenőriznie kell a vér fenilalaninszintjét annak megítélésére, hogy a gyógyszer hatásos-e Önnél.

A Palynziq-kezelés megkezdése

- A gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek a Palynziq injekciót mindaddig, amíg Ön (vagy egy gondozó) még nem tudja beadni azt.
- Kezelőorvosa fel fog írni Önnek olyan gyógyszereket, amelyeket a Palynziq injekció beadása előtt kell bevennie. Ezek például paracetamol, fexofenadin és/vagy ranitidin hatóanyagú gyógyszerek lehetnek. Ezek a gyógyszerek segítenek csökkenteni egy esetleges allergiás reakció tüneteit.
- Egy egészségügyi szakember a Palynziq injekció beadása után legalább 1 órán keresztül megfigyeli az Ön állapotát, hogy nem jelentkezik-e allergiás reakció okozta panasz vagy tünet.
- Kezelőorvosa fel fog írni Önnek egy adrenalin-befecskendező eszközt is, amely az esetleges súlyos allergiás reakciók kezelésére szolgál. A gondozását végző egészségügyi szakember azt is el fogja mondani, hogy milyen panaszokra és tünetekre kell figyelnie, továbbá mit kell tennie súlyos allergiás reakció jelentkezése esetén.
- Kezelőorvosa meg fogja tanítani Önnek, hogy miként és mikor kell használni az adrenalin-befecskendező eszközt. Ezt az eszközt mindig magánál kell tartania.

A Palynziq-kezelés folytatása

- Ez a gyógyszer előretöltött fecskendőben, 3 féle hatáserősséggel kapható (2,5 mg-os adag: fehér dugattyú; 10 mg-os adag: zöld dugattyú; 20 mg-os adag: kék dugattyú). Előfordulhat, hogy az Ön számára felírt adaghoz több fecskendő tartalmát kell beadnia. A gondozását végző

egészségügyi szakember el fogja mondani, hogy melyik fecskendő(ke)t kell használnia, és meg fogja mutatni Önnek (illetve az Ön gondozójának), hogy miként kell beadni a Palynziq injekciót.

- A jelen betegtájékoztató 7. pontjában lévő „Használati utasítás” ismerteti, hogy:
 - o hogyan kell előkészíteni és beadni a Palynziq injekciót, továbbá
 - o hogyan kell megfelelő módon kidobni a Palynziq fecskendőket a használat után
- Kezelőorvosa el fogja mondani, hogy meddig tart az az időszak, amíg a Palynziq injekció beadása előtt be kell vennie a paracetamol, fexofenadin és/vagy ranitidin hatóanyagú gyógyszereket.
- A kezelésnek legalább az első 6 hónapjában valakinek mindig Ön mellett kell lennie, amikor Ön beadja magának a Palynziq injekciót, és ennek a személynek Ön mellett kell maradnia a beadás után legalább 1 órán át, hogy figyelje, nem jelentkezik-e súlyos allergiás reakció által okozott valamilyen panasz vagy tünet, továbbá szükség esetén be kell adnia Önnek az adrenalin, és sürgős orvosi segítséget kell hívnia.
 - o Kezelőorvosa meg fogja tanítani az Ön segítőjének a súlyos allergiás reakciók okozta panaszok és tünetek felismerését, valamint az adrenalin befecskendezésének módját.
 - o Kezelőorvosa elmondja majd Önnek, hogy 6 hónap után is szükség van-e ilyen segítő személyre.
- Ne változtasson az elfogyasztott fehérjemennyiségen, csak akkor, ha kezelőorvosa erre kéri.

Ha az előírtnál több Palynziq injekciót alkalmazott

Ha az előírtnál több Palynziq injekciót alkalmazott, szóljon kezelőorvosának. A 4. pontban olvashatja el a részleteket, hogy mi a teendő a tünetek alapján.

Ha elfelejtette alkalmazni a Palynziq injekciót

Ha kihagyott egy adagot, a következő adagot a szokásos időben alkalmazza. Ne alkalmazzon két adag Palynziq injekciót a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Palynziq alkalmazását

Ha abbahagyja a Palynziq-kezelést, vérében a fenilalaninszint valószínűleg ismét túl magasra fog emelkedni. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyná a Palynziq-kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók nagyon gyakran felléphetnek (*10-ből több mint 1 beteget érinthet*), és változó lehet a súlyosságuk. Az allergiás reakció tünete lehet például a bőrkiütés, a viszketés, a fej vagy az arc duzzanata, a viszkető vagy könnyező szemek, a köhögés, a nehézlégzés, a sípoló légzés és a szédülés. Kezelőorvosa el fogja mondani, Ön hogyan tudja kezelni az allergiás reakciókat a reakció súlyossága alapján, és további gyógyszereket ír majd fel Önnek a reakció kezelésére. Az allergiás reakciók némelyike súlyosabb lehet, az alább leírtak szerint, és azonnali ellátást igényel.

Súlyos mellékhatások:

- Hirtelen fellépő, súlyos allergiás reakciók: *(Gyakori – 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet).*
Hagyja abba a Palynziq beadását, ha bármilyen súlyos, hirtelen fellépő allergiás tünetet észlel, vagy az alábbi tünetek közül többet is észlel.
 - o Az arc, a szemek, az ajkak, a száj, a torok, a nyelv, a kezek és/vagy a lábak duzzanata
 - o Nehézlégzés vagy sípoló légzés
 - o Torokszorítás vagy fulladásérzés
 - o Nyelési vagy beszélési nehézség
 - o Szédülés vagy ájulás
 - o A vizelet- vagy székletretartás zavara
 - o Szapora szívverés
 - o Csalánkiütés (viszkető, a bőrből kiemelkedő kiütés), amely gyorsan terjed
 - o Kipirulás
 - o Erős hasi görcsök vagy fájdalom, hányás vagy hasmenés

Alkalmazza az adrenalin-befecskendező eszközt a kezelőorvosa utasításai szerint, és kérjen sürgős orvosi segítséget. Kezelőorvosa fel fog írni Önnek egy adrenalin-befecskendező eszközt, amely a súlyos allergiás reakciók kezelésére szolgál. Kezelőorvosa el fogja magyarázni Önnek és az Ön segítőjének, hogy mikor és hogyan kell használni az adrenalint. Az adrenalin-befecskendező eszközt mindig magánál kell tartania.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

- Szérumbetegség nevű allergiás reakció, amely a következő tünetek kombinációjából áll: láz, kiütés, izom- és ízületi fájdalom *(Gyakori – 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)*

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- a Palynziq injekció beadásának helyén jelentkező bőrpír, duzzanat, véraláfutás, érzékenység vagy fájdalom
- ízületi fájdalom
- a vérvizsgálati eredményekben: a C3 és C4 komplementfaktorok mennyiségének csökkenése (ezek az immunrendszer részét képező fehérjék)
- allergiás reakció
- a vérvizsgálati eredményekben: túl alacsony fenilalaninszint a vérben
- fejfájás
- bőrkiütés
- hasi fájdalom
- hányinger, émelygés
- hányás
- csalánkiütés (a bőrből kiemelkedő, viszkető kiütés)
- viszketés
- hajritkulás, hajhullás
- köhögés
- a vérvizsgálati eredményekben: a CRP (C-reaktív protein) szintjének emelkedése (a CRP olyan fehérje, amely gyulladást jelez)
- megnagyobbodott nyirokcsomók a nyakon, a hónaljban vagy a lágyékban
- bőrpír
- izomfájdalom
- hasmenés
- kimerültség (fáradtság érzése)

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- nehézlégzés
- ízületi merevség
- ízületi duzzanat
- izommerevség
- bőrkiütés apró dudorokkal
- a bőr külső rétegének felhólyagosodása vagy hámlása

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Palynziq injekciót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő címkéjén, a tálcá borítóján és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Szükség esetén a Palynziq legfeljebb egyetlen 30 napos időtartamig tárolható hűtőszekrényen kívül (25 °C alatt), hőforrásoktól távol, a lezárt tálcájában. A készítmény bontatlan tálcájára rá kell írni azt a dátumot, amikor kivették a hűtőszekrényből. A hűtőszekrényen kívüli tárolás után a készítményt nem szabad ismét hűtőszekrényben tárolni.

Ne használja fel a gyógyszert, ha az előretöltött fecskendő sérült, vagy ha azt észleli, hogy az oldat elszíneződött, zavaros, vagy szemcsék láthatók benne.

A fecskendőket biztonságos eljárással kell kidobni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Palynziq?

- A készítmény hatóanyaga a pegvaliáz.
Egy 2,5 mg-os előretöltött fecskendő 2,5 mg pegvaliázt tartalmaz 0,5 ml oldatban.
Egy 10 mg-os előretöltött fecskendő 10 mg pegvaliázt tartalmaz 0,5 ml oldatban.
Egy 20 mg-os előretöltött fecskendő 20 mg pegvaliázt tartalmaz 1 ml oldatban.
- Egyéb összetevők: trometamol, trometamol-hidroklorid, nátrium-klorid (további információkért lásd a 2. pontot), *transz*-fahéjsav, injekcióhoz való víz.

Milyen a Palynziq külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Palynziq oldatos injekció (injekció) átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldat. Az előretöltött fecskendő automatikus tűvédővel van ellátva.

2,5 mg-os előretöltött fecskendő (fehér dugattyúval)

Egy 2,5 mg-os doboz 1 db előretöltött fecskendőt tartalmaz.

10 mg-os előretöltött fecskendő (zöld dugattyúval)

Egy 10 mg-os doboz 1 db előretöltött fecskendőt tartalmaz.

20 mg-os előretöltött fecskendő (kék dugattyúval)

Egy 20 mg-os doboz 1 db vagy 10 db előretöltött fecskendőt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország
P43 R298

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésekre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

7. Használati utasítás

MIELŐTT ELKEZDENÉ

Olvassa el ezt a Használati utasítást, mielőtt alkalmazni kezdené a Palynziq előretöltött fecskendőt, illetve olyankor is, ha kezelőorvosa új adagot ír fel Önnek. Lehetnek benne olyan információk, amelyekről még nem tudott. Beszélje meg kezelőorvosával a betegsége, illetve a kezelése részleteit.

A Palynziq alkalmazása alatt gondosan kövesse az itt leírt utasításokat. Ha gondozását végző egészségügyi szakember úgy dönt, hogy Ön vagy gondozója otthon is beadhatja a Palynziq injekciót, akkor az első ilyen otthoni beadás előtt kezelőorvosa (vagy a gondozását végző egészségügyi szakember) megmutatja majd Önnek, illetve gondozójának, hogy miként kell beadni a Palynziq injekciót. Ne adja be a Palynziq injekciót, amíg a gondozását végző egészségügyi szakember meg nem mutatta, miként kell befecskendezni a Palynziq injekciót.

Beszéljen a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha kérdése van a Palynziq injekció beadásával kapcsolatban.

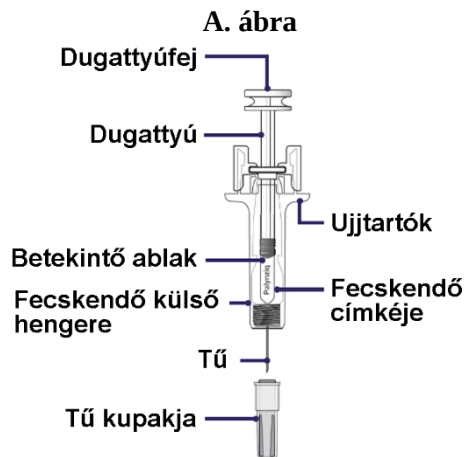
Ne adja oda senki másnak az Ön előretöltött fecskendőit.

A tárolásra vonatkozó utasításokat lásd a betegtájékoztató 5. pontjában: „*Hogyan kell a Palynziq injekciót tárolni?*”.

Fontos tudnivalók a Palynziq előretöltött fecskendő használatáról:

- Minden egyes Palynziq előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használható. **Ne** használja többször ugyanazt a Palynziq fecskendőt!
- A dugattyút **soha ne** húzza hátra!
- **Ne** vegye le a kupakot a tűről egészen addig, amíg készen nem áll az injekció beadására!

Az alábbi A. ábra azt mutatja, hogy néz ki az előretöltött fecskendő a használat előtt.



Válassza ki az előírt adagnak megfelelő Palynziq előretöltött fecskendő(ke)t:

Amikor megkapja a Palynziq előretöltött fecskendő(ke)t, ellenőrizze, hogy a doboz(ok)on a „Palynziq” név szerepel-e.

- A Palynziq előretöltött fecskendők 3 különböző hatáserősségben kaphatók: 2,5 mg, 10 mg és 20 mg.
- Előfordulhat, hogy az Ön számára felírt adaghoz több fecskendő tartalmát kell beadnia. A gondozását végző egészségügyi szakember el fogja mondani, hogy melyik fecskendő(ke)t kell használnia. Ha kérdése van, forduljon a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Mielőtt beadná a Palynziq injekció(ka)t, minden dobozt és fecskendőt ellenőrizzen, hogy az előírt adaghoz megfelelő előretöltött fecskendő(ke)t használja-e.

B. ábra

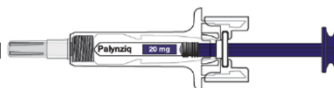
2,5 mg-os hatáserősség



10 mg-os hatáserősség



20 mg-os hatáserősség



FELKÉSZÜLÉS AZ INJEKCIÓ BEADÁSÁRA

1. lépés: A kellékek előkészítése:

Készítse elő az injekció beadásához szükséges kellékeket, és helyezze őket egy tiszta, lapos felületre. A hűtőszekrényből vegyen ki annyi dobozt, amennyi az előírt adaghoz szükséges.

A Palynziq injekció beadásához szükséges kellékek:

- Palynziq előretöltött fecskendő(k) lezárt tálcá(k)ban. Egy tálca 1 db fecskendőt tartalmaz.
- gézlap vagy vattapamacs
- 1 db alkoholos törlő
- 1 db sebtapasz
- 1 db szűrásálló tartály vagy éles tárgyakhoz való hulladékgyűjtő

2. lépés: A Palynziq tálca eltávolítása a dobozból, és a lejáratí idő ellenőrzése:

- A hűtőszekrényből vegyen ki annyi dobozt, amennyi az előírt adaghoz szükséges. Ellenőrizze a dobozon a lejáratí időt. Ha már elmúlt a lejáratí dátuma, ne használja fel az adott dobozban lévő előretöltött fecskendőt!
- Nyissa ki a doboz(oka)t, és vegye ki az előírt adaghoz szükséges számú tálcat.
- Helyezze a lezárt tálcaakat tiszta, lapos felületre, ahol gyermekek vagy háziállatok nem érhetik el.
- Ha a dobozban még maradt tálca, akkor helyezze vissza a dobozt a hűtőszekrénybe. Ha hűtőszekrény nem áll rendelkezésre, olvassa el a betegtájékoztató 5. pontját: „Hogyan kell a Palynziq injekciót tárolni?”.

3. lépés: Felbontás előtt a Palynziq tálcat (vagy tálcaakat) hagyja szobahőmérsékleten 30 percig:

A lezárt tálcat (vagy tálcaakat) hagyja szobahőmérsékleten **legalább 30 percre**. A hideg Palynziq injekció beadása kellemetlen érzést okozhat.

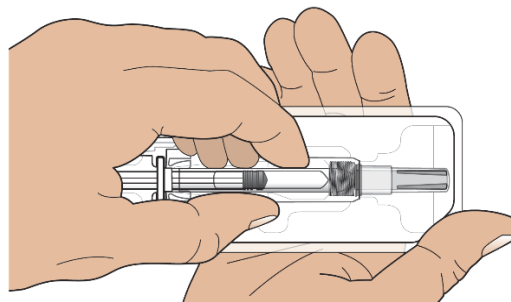
- **Ne** melegítse az előretöltött fecskendő semmilyen más módszerrel! **Ne** használjon mikrohullámú sütőt a fecskendő felmelegítéséhez, és ne is helyezze azt forró vízbe!

4. lépés: A fecskendő eltávolítása a tálcából:

Húzza le a tálca borítóját. Fogja meg az előretöltött fecskendőt a közepénél, és vegye ki a tálcából (lásd C. ábra).

- **Ne** használja fel az előretöltött fecskendőt, ha úgy látja, hogy az sérült vagy már használt! Ilyenkor vegyen elő egy új előretöltött fecskendőt.
- **Ne** vegye le a tű kupakját az előretöltött fecskendőről!
- **Ne** rázza fel a fecskendőt, és ne is görgesse a kezében!

C. ábra

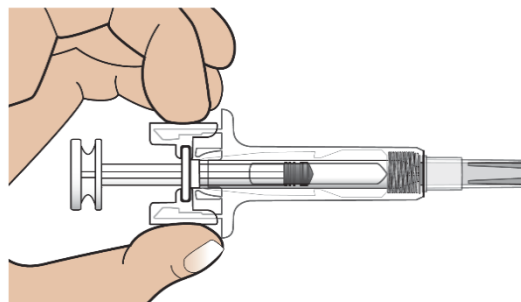


5. lépés: A fecskendő hatásérősségének és szemcsementességének ellenőrzése:

Ellenőrizze a fecskendő címkéjén, hogy az előírt adaghoz megfelelő előretöltött fecskendőt használja-e. Vizsgálja meg a folyadékot a betekintő ablakon keresztül (lásd D. ábra). A folyadéknak színtelennek vagy halványsárgának, továbbá átlátszónak kell lennie. Normális jelenség, ha levegőbuborékot lát a folyadékban.

- **Ne** próbálja a buborékot ütögetéssel eltávolítani vagy kinyomni a fecskendőből!
- **Ne** használja fel az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék zavaros, elszíneződött vagy csomóssá vált, illetve ha szemcsék láthatók benne! Ilyenkor vegyen elő egy új előretöltött fecskendőt.

D. ábra



A PALYNZIQ INJEKCIÓ BEADÁSA

6. lépés: Válassza ki, hogy hová fogja beadni az injekciót.

Az injekciók beadására az alábbi helyek javasoltak:

- A combok elülső-középső felszíne.
- A has alsó része, kivéve a köldök körüli 5 centiméteres területet.

Amennyiben egy gondozó adja be az injekciót, a farpofák felső része és a felkar hátsó része is megfelelő az injekció beadására (lásd E. ábra).

Megjegyzés:

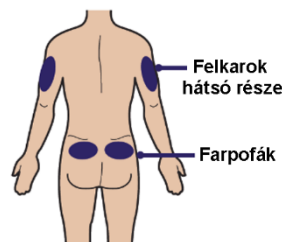
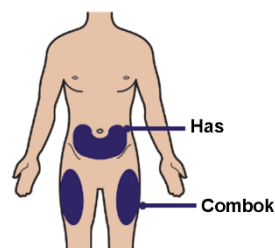
- A Palynziq injekciót **nem szabad** anyajegybe, hegbe, foltos bőrterületekbe, véraláfutásba, bőrkiütésbe vagy olyan területre befecskendezni, ahol a bőr kemény, érzékeny, kipirosodott, sérült, égett, gyulladt vagy tetovált.
- Ha a napi adagjához több injekció beadására van szükség, minden egyes injekciót más helyre kell beadni, és az injekciók beadási helyének egymástól legalább 5 centiméter távolságra kell lennie (lásd E. és F. ábra).
- Az injekció beadási helyét változtatni kell, tehát nem szabad ugyanoda beadni, ahová előző nap adta. Válasszon egy olyan helyet, amely legalább 5 cm távolságra van attól a helytől, ahová előző nap beadta az injekciót. Választhat azonos testrészen vagy másik testrészen lévő helyet is (lásd E. és F. ábra).

7. lépés: Alaposan mosson kezet szappannal és vízzel (lásd G. ábra).

8. lépés: A kiválasztott helyet tisztítsa meg alkoholos törlővel. Az injekció beadása előtt várjon legalább 10 másodpercig, hogy megszáradjon a bőr (lásd H. ábra).

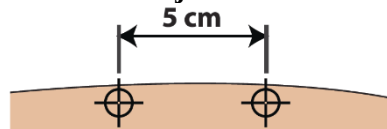
- **Ne érintse meg** a már megtisztított injekció beadási helyet!
- **Ne vegye le** a kupakot a tűről egészen addig, amíg készen nem áll a Palynziq injekció beadására!
- Az injekció beadása előtt ellenőrizze, hogy a tű nem sérült-e és nincs-e elgörbülve.

E. ábra

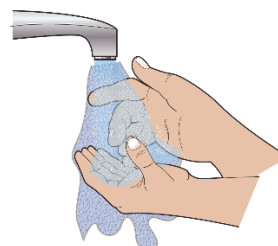


F. ábra

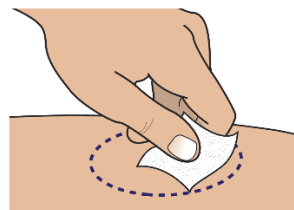
Legalább 5 cm-rel odébb adja be az injekciót



G. ábra



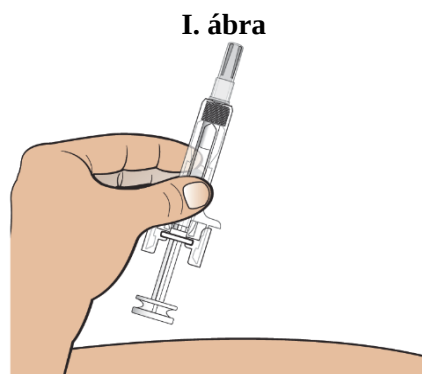
H. ábra



A Palynziq injekció beadása

9. lépés: Fogja meg az egyik kezével az előretöltött fecskendőt, és tartsa úgy, hogy a tű Öntől elfelé nézzen (lásd I. ábra).

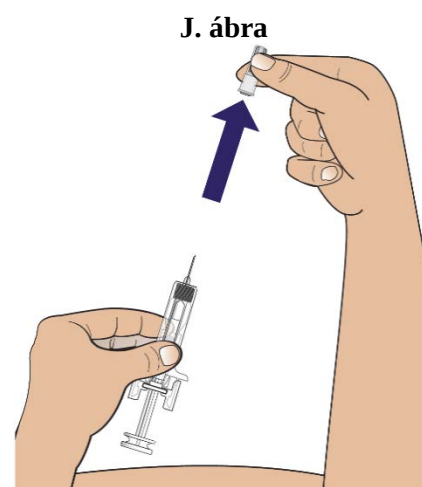
- **Ne** használja fel az előretöltött fecskendőt, ha az leesett! Ilyenkor vegyen elő egy új előretöltött fecskendőt.



10. lépés: Egyenes irányban húzza le a tűről a kupakot (lásd J. ábra).

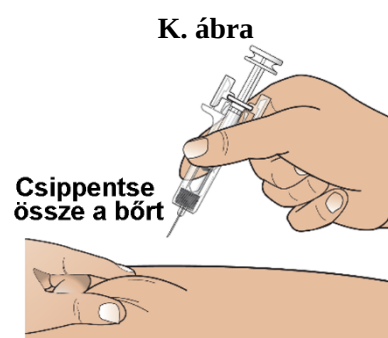
- **Ne** csavarja meg a kupakot, miközben lehúzza!
- **Ne** a dugattyúnál vagy a dugattyúfejnél fogva tartsa az előretöltött fecskendőt, miközben leveszi a tűről a kupakot.

A tű hegyén egy folyadékcseppet láthat. Ez normális jelenség. **Ne** törölje le a folyadékcseppet. Dobja ki a tű kupakját egy éles tárgyakhoz való hulladékgyűjtőbe vagy egy szűrásálló tartályba.



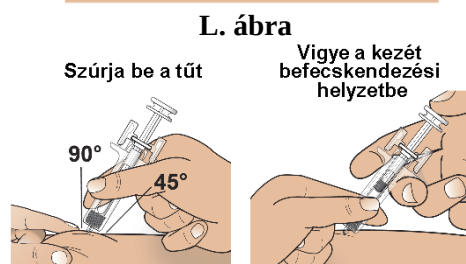
11. lépés: Fogja meg az előretöltött fecskendő külső részét egyik kezének hüvelykujja és mutatóujja közé. A másik kezével csippentse össze a bőrt a beadási hely körül. A bőrt erősen tartsa meg (lásd K. ábra).

- **Ne** érjen hozzá a dugattyúfejhez, mialatt beszúrja a tűt a bőrbe!

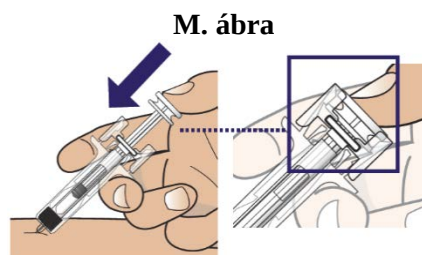


12. lépés: Gyors mozdulattal szúrja be a tűt teljes hosszában az összecsapított bőrbe, 45 és 90 fok közötti szögben (lásd L. ábra).

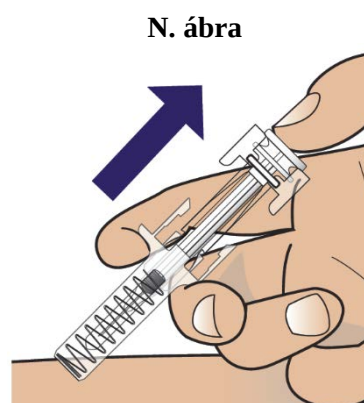
Engedje el az összecsapított bőrt. Ugyanezzel a kezével tartsa stabilan a fecskendő alját. A másik keze hüvelykujját helyezze a dugattyúfejre (lásd L. ábra).



13. lépés: A hüvelykujjával lassan és egyenletesen nyomja be ütközésig a dugattyút, hogy befecskendezze az összes gyógyszert (lásd M. ábra). A 10 mg-os és a 20 mg-os hatáserősségű injekciók esetében nagyobb erőre lehet szükség a teljes adag befecskendezéséhez.



14. lépés: A hüvelykujját lassan felemelve engedje el a dugattyút, így a tűt automatikusan befedi a fecskendő hengere (lásd N. ábra).



Az injekció helyének kezelése

15. lépés: Kezelje az injekció helyét (ha szükséges).

Ha az injekció beadásának helyén vércseppek jelennek meg, nyomjon rá egy steril vattapamacsot vagy gézt, és tartsa ott kb. 10 másodpercig. Szükség esetén az injekció beadásának helyét leragaszthatja sebtapasszal.

Ha több fecskendő tartalmát kell beadnia:

16. lépés: Ha a gondozását végző egészségügyi szakember azt mondta, hogy az előírt adaghoz több fecskendő tartalmát kell beadnia, akkor ismételje meg a fenti 4-15. lépéseket a felhasználandó összes fecskendővel.

- **Megjegyzés:** Ne fecskendezzen be több injekciót ugyanarra a helyre! A beadási helyeknek egymástól legalább 5 centiméter távolságra kell lenniük. A beadási hely kiválasztását lásd a 6. lépésben.
- Ha a napi adaghoz több fecskendő tartalmát kell beadnia, akkor azt rögtön egymás után kell végrehajtania, tehát az adagot nem szabad szétosztani különböző napszakokra.

Ha az előírt adaghoz több fecskendő tartalmát kell beadnia, akkor a fenti 4 – 15. lépéseket a felhasználandó összes fecskendővel rögtön egymás után kell megismételni.

AZ INJEKCIÓ BEADÁSA UTÁN

A használt fecskendők kidobása

Rögtön a használat után dobja ki a használt fecskendőket egy éles tárgyakhoz való hulladékgyűjtőbe vagy egy szűrőszállító tartályba. A tartály megfelelő kidobására vonatkozóan kérjen tanácsot kezelőorvosától, gyógyszerészétől vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől. A fecskendőket biztonságos eljárással kell kidobni.