

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palynziq 2,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Palynziq 10 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Palynziq 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 2,5 mg užpildytame švirkšte (0,5 ml injekcinio tirpalo) yra 2,5 mg pegvaliazės.
Kiekviename 10 mg užpildytame švirkšte (0,5 ml injekcinio tirpalo) yra 10 mg pegvaliazės.
Kiekviename 20 mg užpildytame švirkšte (1 ml injekcinio tirpalo) yra 20 mg pegvaliazės.

Stiprumas rodo pegvaliazėje esančios fenilalanino amoniako liazės (rAvPAL) dalies kiekį neatsižvelgiant į pegilinimą.

Veiklioji medžiaga yra kovalentinis baltyminės fenilalanino amoniako liazės (rAvPAL)* ir NHS-metoksipolietilenglikolio (NHS-PEG) konjugatas.

* *Anabaena variabilis* rAvPAL gaminama rekombinantinės DNR technologijos būdu panaudojant *Escherichia coli*.

Šio vaistinio preparato stiprumas neturėtų būti lyginamas su jokių kitų pegilinto ar nepegilinto baltymo, turinčio tą pačią terapinę klasę, stiprumu. Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Bespalvis ar šviesiai gelsvas, skaidrus arba šiek tiek drumstas 6,6–7,4 pH tirpalas.

2,5 mg užpildytas švirkštas

Osmolališkumas: 260–290 mOsm/kg

10 mg ir 20 mg užpildytas švirkštas

Osmolališkumas: 285–315 mOsm/kg, klampus tirpalas

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Palynziq skiriamas 16 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems fenilketonurija (FKU), kurių fenilalanino kiekis kraujyje yra nekontroliuojamas (fenilalanino koncentracija kraujyje yra didesnė kaip 600 $\mu\text{mol/l}$), nepaisant anksčiau taikyto gydymo galimais gydymo metodais.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Palynziq turėtų prižiūrėti gydytojai, turintys patirties gydant FKU.

Dozavimas

Prieš pradėdant gydymą, reikia nustatyti fenilalanino kiekį kraujyje. Rekomenduojama kartą per mėnesį stebėti fenilalanino kiekį kraujyje.

Su maistu gaunamo fenilalanino vartojimas turi išlikti pastovus, kol bus nustatyta palaikomoji dozė.

Dozavimo režimai

Isotininimas

Rekomenduojama pradinė Palynziq dozė yra 2,5 mg vieną kartą per savaitę, vartojant 4 savaites.

Titravimas

Dozę reikia didinti palaipsniui, atsižvelgiant į kasdienės palaikomosios dozės toleravimą, kurios reikia norint pasiekti 120–600 µmol/l fenilalanino kiekį kraujyje pagal 1 lentelę.

Dozės palaikymas

Siekiant kontroliuoti fenilalanino kiekį paciento kraujyje (t. y. užtikrinti fenilalanino koncentraciją nuo 120 iki 600 µmol/l), palaikomoji dozė yra individuali, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja Palynziq, ir su maistu gaunamų baltymų suvartojimą (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimo režimas

	Dozavimas ¹ leidžiant po oda	Trukmė prieš padidinant dozę
Isotininimas	2,5 mg vieną kartą per savaitę	4 savaitės ²
Titravimas	2,5 mg du kartus per savaitę	1 savaitė ²
	10 mg vieną kartą per savaitę	1 savaitė ²
	10 mg du kartus per savaitę	1 savaitė ²
	10 mg keturis kartus per savaitę	1 savaitė ²
	10 mg kasdien	1 savaitė ²
Dozės palaikymas ³	20 mg kasdien	Nuo 12 iki 24 savaitių ²
	40 mg kasdien (2 injekcijos iš eilės 20 mg užpildytu švirkštu) ⁴	16 savaitių ²
	60 mg kasdien (3 injekcijos iš eilės 20 mg užpildytu švirkštu) ⁴	Didžiausia rekomenduojama dozė

¹ Jei fenilalanino kiekis paciento kraujyje yra mažesnis nei 30 µmol/l, suvartojamų baltymų kiekis maiste turi būti padidintas iki reikiamo lygio, ir tuomet, jei reikia, sumažinama Palynziq dozė (žr. 4.4 skyrių, „Hipofenilalaninemija“).

² Gali reikėti papildomai palaukti prieš kiekvieną dozės didinimą, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja Palynziq.

³ Siekiant užtikrinti fenilalanino kiekį kraujyje tarp 120 ir 600 µmol/l, palaikomoji dozė yra individuali.

⁴ Jei vienkartinę dozę reikia kelių injekcijų, jos turi būti atliekamos tuo pačiu paros metu ir injekcijų vietos turi būti bent 5 cm viena nuo kitos. Paros dozės reikia nedalyti (žr. „Vartojimo metodas“).

Dozės koregavimas

Titravimo ir palaikomosios dozės skyrimo metu Palynzių vartojantiems pacientams fenilalanino kiekis kraujyje gali nukristi žemiau 30 $\mu\text{mol/l}$. Norint kontroliuoti hipofenilalaniniją, suvartojamų baltymų kiekis maiste turi būti padidintas iki reikiamo lygio, ir tuomet, jei reikia, sumažinta Palynzių dozė. Pacientams, kuriems pasireiškia hipofenilalaninija, nepaisant tinkamo suvartojamų baltymų kiekio, tikėtina, jog dozės sumažinimas yra veiksmingiausias būdas hipofenilalaninijai kontroliuoti (žr. 5.2 skyrių, „Ekspozicijos poveikis“). Pacientus reikia stebėti kas 2 savaites, kol fenilalanino kiekis kraujyje pasieks kliniškai priimtinas ribas (žr. 4.4 skyrių, „Hipofenilalaninija“).

Jei hipofenilalaninija atsiranda prieš pasiekiant kasdienę dozę, dozę galima sumažinti iki ankstesnės titravimo dozės. Jei atsiranda hipofenilalaninija, kai pasiekama kasdienė dozė, dozė gali būti mažinama mažiausiai 10 mg dalimis, kad būtų pasiekta ir palaikoma kliniškai priimtina fenilalanino koncentracija kraujyje. Jeigu pacientams, vartojantiems 10 mg vaistinio preparato per parą, pasireiškia hipofenilalaninija, dozę galima sumažinti iki 5 mg per parą.

Specialiosios populiacijos

Vaikų populiacija

Palynzių saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki mažiau nei 16 metų dar neištirtas. Duomenų nėra.

Turimi duomenys apie 16–18 metų pacientus pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose. Dozavimas šiems pacientams yra toks pats, kaip ir suaugusiems.

Vartojimo metodas

Leisti po oda. Kiekvienas užpildytas švirkštas yra vienkartinio vartojimo.

Dėl galimos ūminės sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos įsotavimo ir titravimo metu reikalinga premedikacija prieš kiekvieną dozę (laikas prieš pasiekiant mažesnę nei 600 $\mu\text{mol/l}$ fenilalanino koncentraciją kraujyje, kol vartojama stabili dozė; žr. 4.8 skyrių). Pacientams turi būti nurodyta, kad reikalinga premedikacija H1 receptorių antagonistu, H2 receptorių antagonistu ir antipiretikais. Palaikomosios dozės metu galima dar kartą apsvarstyti, ar premedikacija reikalinga atliekant tolesnes injekcijas, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja Palynzių.

Pradinis (-iai) vartojimas (-ai) turi būti atliekamas (-i) prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, o pacientai turi būti atidžiai stebimi mažiausiai 60 minučių po kiekvienos pradinės injekcijos (-ų) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Prieš pirmąją Palynzių dozę pacientas turi būti išmokytas atpažinti ūminės sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos požymius bei simptomus ir, jei pasireiškia reakcija, nedelsiant kreiptis į gydytoją, taip pat mokėti tinkamai naudoti adrenalino injekcinį prietaisą (automatinį injektorius arba užpildytą švirkštą / švirkštiklį).

Pacientus reikia informuoti, jog gydymo Palynzių metu visą laiką su savimi reikia turėti adrenalino injekcinį prietaisą.

Mažiausiai 6 pirmuosius gydymo mėnesius, kai pacientas vaistinį preparatą leidžiasi pats (t. y. kai vaistinis preparatas vartojamas neprižiūrint sveikatos apsaugos specialistui), kiekvieno vartojimo metu ir bent 60 minučių po to yra reikalingas stebėtojas. Stebėtojas yra asmuo, kuris:

- būtų šalia paciento Palynzių vartojimo metu ir po jo,
- galėtų atpažinti ūminės sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos požymius ir simptomus,
- bei galėtų kreiptis neatidėliotinos medicinos pagalbos ir, jei reikia, suleisti adrenaliną.

Po 6 mėnesių gydymo Palynzių vaistiniu preparatu stebėtojo poreikis gali būti apsvarstytas iš naujo.

Prieš pradėdant savarankišką vaistinio preparato vartojimą, sveikatos priežiūros specialistas turėtų:

- išmokyti pacientą ir įvertinti paciento kompetenciją tinkamai pačiam vartoti šį vaistinį preparatą;
- išmokyti stebėtoją atpažinti ūminės sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos požymius bei simptomus ir, jei pasireiškia reakcija, nedelsiant kreiptis į gydytoją, taip pat tinkamai naudoti adrenalino injekcinį prietaisą (automatinį injektorių arba užpildytą švirkštą / švirkštiklį).

Pakartotinis skyrimas įvykus lengvai ar vidutinio sunkumo ūminei sisteminei padidėjusio jautrumo reakcijai: gydytojas, atsižvelgdamas į pirmąją lengvo ar vidutinio sunkumo ūminę sisteminę padidėjusio jautrumo reakciją, pakartotinai skirdamas vaistinį preparatą, turėtų įvertinti vaistinio preparato vartojimo pavojų ir naudą. (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Pakartotinis pirmosios dozės skyrimas turi būti atliekamas prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam galimybę valdyti ūmines sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijas.

Rekomenduojamos kūno vietos injekcijai yra šios: šlaunų priekinis vidurinis paviršius ir apatinė pilvo dalis, išskyrus 5 cm aplink bambą. Jei injekciją leidžia slaugytojas – viršutinė sėdmenų dalis ir žastų užpakalinis paviršius taip pat yra tinkamos sritys.

Palynzių neturėtų būti leidžiamas į apgamus, randus, pigmentines dėmes, mėlynes, išbėrimus ar vietas, kur oda yra kieta, minkšta, raudona, pažeista, nudeginta, uždegiminė ar tatuiruota. Reikia patikrinti, ar injekcijos vieta nėra paraudusi, patinusi ar jautri.

Pacientams ar slaugytojoms turi būti patariama keisti poodinės injekcijos vietas. Jei vienkartinę dozę reikia daugiau nei vienos injekcijos, kiekviena injekcijos vieta turi būti bent 5 cm atstumu nuo kitos injekcijos vietos.

Palynzių yra skaidrus arba šiek tiek drumstas, bespalvis ar šviesiai gelsvas tirpalas. Injekcinis tirpalas neturi būti vartojamas, jei yra pakitusi spalva ar drumstumas arba jei injekciniame tirpale yra matomų dalelių.

4.3 Kontraindikacijos

Sunki sisteminė padidėjusio jautrumo reakcija arba pasikartojanti lengva ar vidutinio sunkumo ūminė sisteminė padidėjusio jautrumo reakcija į pegvaliazę, bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai ar kitam pagalbiniam vaistiniui (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Padidėjusio jautrumo reakcijos apima terminų grupę, susidedančią iš ūminių sisteminių padidėjusio jautrumo reakcijų, kitų sisteminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tokių kaip angioneurozinė edema ir seruminė liga, kurios gali būti ūminės arba lėtinės, bei vietinių padidėjusio jautrumo reakcijų, tokių kaip reakcijos injekcijos vietoje ar kitos odos reakcijos. Pacientams, gydytiems Palynzių, buvo registruotos padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją, kurios gali pasireikšti bet kuriuo gydymo metu. Palynzių taip pat gali padidinti jautrumą kitiems pegiliuotiems injekciniams vaistiniams preparatams (žr. „Palynzių poveikis kitiems pegiliuotiems injekciniams vaistiniams preparatams“). Padidėjusio jautrumo reakcijos rizika yra 2,6 karto didesnė įsotinimo / titravimo etapo metu, palyginti su dozės palaikymo etapu.

Padidėjusio jautrumo reakcijų gydymas turėtų būti pagrįstas reakcijos sunkumu; klinikinių tyrimų metu tai apėmė dozės koregavimą, gydymo sustabdymą ar nutraukimą, gydymo papildymą antihistamininiais vaistiniais preparatais, antipiretikais, kortikosteroidais, adrenalinu ir (arba) deguonimi (žr. 4.2 skyrių „Vartojimo metodas“ ir 4.8 skyrių).

Ūminės sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (III tipo)

Klinikinių tyrimų metu stebėtų ūminių sisteminių padidėjusio jautrumo reakcijų mechanizmas buvo ne IgE sukeltas III tipo (imuninio komplekso medijuojamas) padidėjęs jautrumas (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Ūminių sisteminių padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimas apėmė šių ūminių požymių ir simptomų derinius: sinkopė, hipotenzija, hipoksija, dispnėja, švokštimas, diskomfortas krūtinėje / krūtinės ankštumo pojūtis, tachikardija, angioneurozinė edema (veido, lūpų, akių ir liežuvio patinimas), paraudimas, išbėrimas, dilgėlinė, niežėjimas ir virškinimo trakto simptomai (vėmimas, pykinimas ir viduriavimas). Ūminės sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos buvo laikomos sunkiomis, atsižvelgiant į šių požymių atsiradimą: cianozė ar įsotinimas deguonimi (SpO_2) mažesnis ar lygus 92 %, hipotenzija (suaugusio žmogaus sistolinis kraujospūdis mažesnis nei 90 mm Hg) ar sinkopė. Keturiems iš 16 (1 %; 4/285) pacientų iš viso buvo 5 ūminės sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos atvejai, kurie buvo laikomi sunkiais. Ūminės sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos rizika yra 6 kartus didesnė įsotinimo / titravimo etapo metu, palyginti su dozės palaikymo etapu.

Ūminės sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijas reikia gydyti adrenalinu ir nedelsiant kreiptis į gydytoją. Pacientams, vartojantiems šį vaistinį preparatą, reikia skirti adrenalino injekcinį prietaisą (automatinį injektorius arba užpildytą švirkštą / švirkštiklį). Pacientus reikia informuoti, jog gydymo Palynzių metu, visą laiką su savimi reikia turėti adrenalino injekcinį prietaisą. Pacientas ir stebėtojas turi būti mokomi, kaip atpažinti ūminės sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos požymius bei simptomus, kaip naudoti adrenalino injekcinį prietaisą prireikus skubios pagalbos ir būtinai nedelsiant kreiptis į gydytoją. Skiriant Palynzių, reikia pakartotinai vertinti riziką, susijusią su adrenalino vartojimu. Išsamesnės informacijos ieškokite informacijoje apie adrenalino vaistinį preparatą. Jei pasikartoja lengva ar vidutinio sunkumo ūminė sisteminė padidėjusio jautrumo reakcija, pacientai turi nedelsdami kreiptis į gydytoją, o gydymas Palynzių turėtų būti nutrauktas visam laikui (žr. 4.3 skyrių).

Dėl galimų ūminių sisteminių padidėjusio jautrumo reakcijų įsotinimo ir titravimo metu būtina prieš kiekvieną dozę atlikti premedikaciją (žr. 4.2 skyrių „Vartojimo metodas“). Pacientams turi būti nurodyta, kad reikalinga premedikacija H1 receptorių antagonistu, H2 receptorių antagonistu ir antipiretikais. Palaikomosios dozės metu galima apsvastyti, ar premedikacija reikalinga atliekant tolesnes injekcijas, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja Palynzių. Mažiausiai 6 pirmuosius gydymo mėnesius, kai pacientas preparatą leidžiasi pats (t. y. kai vaistinis preparatas vartojamas neprižiūrint sveikatos priežiūros specialistui), kiekvieno vartojimo metu ir bent 60 minučių po to yra reikalingas stebėtojas (žr. 4.2 skyrių „Vartojimo metodas“).

Kitos sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos

Jei įvyksta kita sunki sisteminė padidėjusio jautrumo reakcija (pvz., anafilaksija, sunki angioneurozinė edema, sunki seruminė liga), pacientai turi nedelsdami kreiptis į gydytoją, o gydymas Palynzių turėtų būti nutrauktas visam laikui (žr. 4.3 skyrių).

Pakartotinis skyrimas po ūminės sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos

Gydytojas, atsižvelgdamas į pirmąją lengvo ar vidutinio sunkumo ūminę sisteminę padidėjusio jautrumo reakciją, pakartotinai skirdamas vaistinį preparatą, turėtų įvertinti vaistinio preparato vartojimo pavojų ir naudą. Skiriant pakartotinai, kartu su pirmąja doze reikia skirti premedikaciją, prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam galimybę valdyti ūmines sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijas. Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi tęsti premedikaciją arba apsvarstyti jos atnaujinimo galimybę.

Dozės titravimas ir laikas atsakui pasiekti

Laikas atsakui pasiekti (kol pasiekama $\leq 600 \mu\text{mol/l}$ fenilalanino koncentracija kraujyje) kiekvienam pacientui yra skirtingas. Laikas atsakui pasiekti svyruoja nuo 0,5 iki 54 mėnesių. Dauguma pacientų (67 %) pasiekė atsaką per bendrą 18 mėnesių gydymo laikotarpį. Po 18 mėnesių gydymo Palynzių atsaką pasiekė dar 8 % pacientų. Jei po 18 mėnesių gydymo paciento kraujyje fenilalanino kiekis kliniškai reikšmingai nesumažėja, reikia pakartotinai apsvarstyti gydymo tęsimą. Gydytojas, dalyvaujant pacientui, gali nuspręsti tęsti gydymą Palynzių tiems pacientams, kuriems pasireiškia kitas teigiamas poveikis (pvz., gebėjimas padidinti baltymų suvartojimą iš natūralaus maisto arba neurokognityvinių simptomų pagerėjimas).

Palynzių poveikis kitiems pegiliuotiems injekciniams vaistiniams preparatams

Pegiliuoti baltymai gali sukelti imuninį atsaką. Kadangi antikūnai jungiasi su pegvaliazės PEG dalimi, yra galimybė, jog jie prisijungs prie kitų pegiliuotų vaistinių preparatų ir tokiu būdu padidės jautrumas kitiems pegiliuotiems injekciniams vaistiniams preparatams. Vaistinio preparato Palynzių vienos dozės suaugusių pacientų sergančių FKU, tyrime, dviems pacientams, kurie kartu vartojo medroksiprogesterono acetato suspensiją, turinčią PEG, pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos. Vienam iš dviejų pacientų padidinto jautrumo reakcija pasireiškė per 15 minučių nuo medroksiprogesterono acetato dozės, praėjus 15 dienų po vienkartinės Palynzių dozės, vėliau, 89 dieną pasireiškė ūminė sisteminė padidėjusio jautrumo reakcija praėjus 30 minučių po kitos medroksiprogesterono acetato injekcinės suspensijos dozės. Antrajam pacientui padidinto jautrumo reakcija pasireiškė per 10 minučių nuo medroksiprogesterono acetato injekcinės suspensijos dozės, praėjus 40 dienų po vienkartinės Palynzių dozės. Palynzių klinikiniuose tyrimuose daugumai pacientų po gydymo Palynzių vaistiniu preparatu atsirado antikūnų prieš PEG IgM ir IgG (žr. 4.8 skyrių). Anti-PEG antikūnų poveikis kitų PEG turinčių vaistinių preparatų klinikiniam poveikiui nėra žinomas.

Hipofenilalaninemija

Klinikinių tyrimų metu 46 % pacientų pasireiškė hipofenilalaninemija (fenilalanino koncentracija kraujyje buvo mažesnė nei $30 \mu\text{mol/l}$ atliekant matavimus du kartus iš eilės). Hipofenilalaninemijos rizika yra 2,1 karto didesnė įsotinio / titravimo etapo metu, palyginti su dozės palaikymo etapu (žr. 4.8 skyrių).

Rekomenduojama kartą per mėnesį stebėti fenilalanino kiekį kraujyje. Hipofenilalaninemijos atveju suvartojamų baltymų kiekis maiste turi būti padidintas iki reikiamo lygio ir tuomet, jei reikia, sumažinama Palynzių dozė (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia hipofenilalaninemija, nepaisant tinkamo suvartojamų baltymų kiekio, tikėtina, jog dozės sumažinimas yra veiksmingiausias būdas kontroliuoti hipofenilalaninemiją. Pacientus, kuriems pasireiškia hipofenilalaninemija, reikia stebėti kas 2 savaites, kol fenilalanino kiekis kraujyje pasieks kliniškai priimtinas ribas. Ilgalaiškės lėtinės hipofenilalaninemijos klinikinės pasekmės nėra žinomos.

Remiantis tyrimais, atliktais su gyvūnais, hipofenilalaninemija nėščioms moterims, sergančioms FKU ir gydomomis Palynzių, gali būti susijusi su nepageidaujamomis vaisiaus baigtimis (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Prieš nėštumą ir nėštumo metu reikia dažniau stebėti fenilalanino kiekį kraujyje.

Natris

Šio vaistinio preparato užpildytame švirkšte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Palynzių vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Atlikti tyrimai su gyvūnais parodė, kad toksinis poveikis reprodukcijai yra susijęs su mažesne už normalią fenilalanino koncentracija kraujyje (žr. 5.3 skyrių).

Nekontroliuojamas fenilalanino kiekis kraujyje (hiperfenilalaninemija) prieš nėštumą ir nėštumo metu yra susijęs su padidėjusia persileidimo rizika, dideliais apsigimimais (įskaitant mikrocefaliją ir dideles širdies anomalijas), intrauteriniu vaisiaus augimo sulėtėjimu ir būsima intelektine negalia su mažu IQ. Jei nėštumo metu yra hipofenilalaninemija, atsiranda intrauterinio vaisiaus augimo sulėtėjimo rizika. Papildoma rizika negimusiam vaikui dėl hipofenilalaninemijos nėra nustatyta.

Motinos kraujo fenilalanino koncentracija turi būti griežtai kontroliuojama, kad prieš nėštumą ir nėštumo metu būtų nuo 120 iki 360 $\mu\text{mol/l}$. Palynzių nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai klinikinė moters būklė reikalauja gydyti pegvaliaze, o alternatyvios fenilalanino koncentracijos kontrolės strategijos yra išnaudotos.

Žindymas

Nežinoma, ar pegvaliazė išsiskiria į motinos pieną. Turimi toksikologiniai duomenys apie gyvūnus nurodo, jog pegvaliazė išsiskiria į pieną. Šių gyvūnų jaunikliams sisteminis pegvaliazės poveikis nebuvo aptiktas. Negalima atmesti rizikos kūdikiams. Kadangi duomenų apie poveikį žmonėms trūksta, žindančioms moterims Palynzių galima vartoti tik tuo atveju, jei manoma, kad nauda yra didesnė už galimą riziką kūdikiui.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmonėms nėra. Po Palynzių vartojimo buvo stebėtas implantacijų skaičiaus sumažėjimas sveikoms žiurkių patelėms (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Palynzių gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant simptomus, pvz., svaigulį ar sinkopę, gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Klinikinių tyrimų metu daugumai pacientų pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje (93 %), sąnarių skausmas (86 %) ir padidėjusio jautrumo reakcijos (75 %). Labiausiai kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos apima ūminę sisteminę padidėjusio jautrumo reakciją (6 %), angioneurozinę edemą (7 %) ir seruminę ligą (2 %) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Klinikinių tyrimų metu nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo didžiausias įsotinimo ir titravimo etapų metu (laikas prieš pasiekiant mažesnę nei 600 µmol/l fenilalanino kiekį kraujyje, esant stabiliai dozei) ir sutapo su laikotarpiu, kai IgM ir anti-PEG antikūnų titrai buvo didžiausi. Laikui bėgant, reakcijų kiekis sumažėjo, nes imuninis atsakas stabilizavosi (žr. skyrių „Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“).

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

2 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, klinikinių tyrimų metu pasireiškusios pacientams, gydytiems Palynziq.

Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, gydytiems Palynziq

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama (-os) reakcija (-os)	Įsotinimas / titravimas ¹	Dozės palaikymas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfadenopatija	Dažnas (9,8 %)	Labai dažnas (16 %)
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcija ²	Labai dažnas (65 %)	Labai dažnas (60 %)
	Ūminė sisteminė padidėjusio jautrumo reakcija ³	Dažnas (4,6 %)	Dažnas (1,7 %)
	Angioneurozinė edema ³	Dažnas (5,6 %)	Dažnas (2,8 %)
	Seruminė liga ³	Dažnas (2,1 %)	Nedažnas (0,6 %)
	Anafilaksija ⁴	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas (42 %)	Labai dažnas (47 %)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys ²	Labai dažnas (19 %)	Labai dažnas (24 %)
	Dispėja ²	Dažnas (4,2 %)	Dažnas (7,3 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas ^{2,5}	Labai dažnas (19 %)	Labai dažnas (30 %)
	Pykinimas	Labai dažnas (25 %)	Labai dažnas (28 %)
	Vėmimas	Labai dažnas (19 %)	Labai dažnas (27 %)
	Viduriavimas	Labai dažnas (13 %)	Labai dažnas (28 %)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Plikimas	Dažnas (6,7 %)	Labai dažnas (21 %)
	Dilgėlinė	Labai dažnas (25 %)	Labai dažnas (24 %)
	Išbėrimas	Labai dažnas (33 %)	Labai dažnas (24 %)
	Niežėjimas	Labai dažnas (25 %)	Labai dažnas (23 %)
	Eritema	Labai dažnas	Dažnas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama (-os) reakcija (-os)	Įsotinimas / titravimas ¹	Dozės palaikymas
		(11 %)	(6,7 %)
	Odos lupimasis	Nedažnas (0,4 %)	Dažnas (1,7 %)
	Makulopapulinis išbėrimas	Dažnas (3,5 %)	Dažnas (1,79 %)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija ³	Labai dažnas (79 %)	Labai dažnas (67 %)
	Mialgija	Labai dažnas (11 %)	Labai dažnas (12 %)
	Sąnarių tinimas	Dažnas (6,0 %)	Dažnas (3,9 %)
	Raumenų ir kaulų sąstingis	Dažnas (4,2 %)	Dažnas (5,6 %)
	Sąnarių sąstingis	Dažnas (6,3 %)	Dažnas (2,2 %)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reakcija injekcijos vietoje ³	Labai dažnas (90 %)	Labai dažnas (66 %)
	Nuovargis	Labai dažnas (16 %)	Labai dažnas (24 %)
Tyrimai	Hipofenilalaninemija	Labai dažnas (15 %)	Labai dažnas (65 %)
	Komplemento komponento C3 sumažėjimas ⁶	Labai dažnas (66 %)	Labai dažnas (73 %)
	Komplemento komponento C4 sumažėjimas ⁶	Labai dažnas (64 %)	Labai dažnas (39 %)
	Didelio jautrumo C reaktyvaus baltymo padidėjimas ⁷	Labai dažnas (17 %)	Labai dažnas (13 %)

¹ Įsotinimo ir titravimo etapai atspindi laiką prieš pasiekiant mažesnę nei 600 µmol/l fenilalanino kiekį kraujyje, kai dozė stabili. Kuomet pasiekiamas mažesnis nei 600 µmol/l fenilalanino kiekis kraujyje, kai dozė stabili, laikoma, kad pacientas yra palaikomosios dozės etape.

² Padidėjusio jautrumo reakcijos apima terminų grupę, įskaitant ūmines sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijas, ir gali pasireikšti įvairiais simptomais, įskaitant angioneurozinę edemą, svaigulį, dispneją, išbėrimą, seruminę ligą ir dilgėlinę.

³ Žr. „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

⁴ Anafilaksijos dažnio poregistraciniu laikotarpiu negalima nusatyti.

⁵ Pilvo skausmas atitinka šiuos terminus: pilvo skausmas, viršutinės dalies pilvo skausmas ar diskomfortas.

⁶ Komplemento komponentų C3/C4 sumažėjimas yra apibrėžiamas kaip pokytis nuo normalios arba didelės pradinės komplemento reikšmės iki mažos komplemento reikšmės pradėjus gydymą.

⁷ Atspindi didelio jautrumo C-reaktyvaus baltymo (hsCRP) lygius, viršijančius viršutinę normos (daugiau nei 0,287 mg/dl) ribą 6 mėnesių laikotarpiu.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Artralgija ir kiti su sąnariais susiję požymiai ir simptomai

Klinikinių tyrimų metu 86 % pacientų pasireiškė sąnarių skausmas (įskaitant nugaros skausmą, raumenų ir kaulų skausmą, galūnių skausmą ir kaklo skausmą). Artralgija gali pasireikšti jau pirmuoju dozės vartojimo metu bei bet kuriuo gydymo metu. Sąnarių skausmo rizika yra 3,1 karto didesnė įsotinimo / titravimo etapo metu, palyginti su dozės palaikymo etapu.

5 % pacientų pasireiškė sunki artralgija (stiprus skausmas, ribojantis kasdienio gyvenimo savitarnos veiklą). Artralgijos atvejai buvo gydomi kartu vartojamais vaistiniais preparatais (pvz., nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, gliukokortikoidais ir/ar antipiretikais), dozės mažinimu, gydymo sustabdymu arba gydymo nutraukimu, o 97 % artralgijos atvejų baigėsi iki tyrimo pabaigos.

Nuolatinė artralgija (trunkanti ne mažiau kaip 6 mėnesius) pasireiškė 7 % pacientų. 96 % atvejų metu dozė nepasikeitė, o visi sąnarių skausmo atvejai baigėsi be pasekmių.

Reakcijos injekcijos vietoje

93 % pacientų buvo nustatyta reakcija injekcijos vietoje. Dažniausios reakcijos injekcijos vietoje (pasireiškusios bent 10 % pacientų) buvo eritema, mėlynės, niežėjimas, skausmas, patinimas, išbėrimas, induracija ir dilgėlinė. Injekcijos vietos reakcijų rizika yra 5,2 karto didesnė įšotinimo / titravimo etape, lyginant su dozės palaikymo etapu.

Reakcijos injekcijos vietoje gali pasireikšti jau pirmuoju dozės vartojimo metu bei bet kuriuo gydymo metu. Vidutinė injekcijos vietos reakcijų trukmė buvo 10 dienų ir 99 % injekcijos vietos reakcijų baigėsi iki tyrimo pabaigos.

Buvo nustatytos trys reakcijos injekcijos vietoje, atitinkančios granuliomatozinius odos pažeidimus (kiekviena reakcija nustatyta atskiram pacientui): granulomatozinis dermatitas (pasireiškė praėjus 15 mėnesių po gydymo Palynzių ir truko 16 dienų), ksantogranuloma (pasireiškė praėjus 12 mėnesių po gydymo Palynzių ir truko 21 mėnesį) ir diabetinė lipoidinė nekrobiozė (pasireiškė praėjus 9 mėnesiams po gydymo Palynzių ir truko 9 mėnesius). Diabetinė lipoidinė nekrobiozė buvo gydoma steroidų injekcijomis ir komplikavosi *pseudomonine* infekcija. Visos injekcijos vietos reakcijos buvo išgydytos. Vienam pacientui buvo nustatyta minkštųjų audinių infekcija, susijusi su mezenteriniu panikulitu, dėl kurio gydymas buvo nutrauktas.

Odos reakcijos (neapsiribojant injekcijos vietai) kurių trukmė ≥ 14 dienų

Klinikinių tyrimų metu 47 % pacientų, gydytų Palynzių, pasireiškė mažiausiai 14 dienų trukusios odos reakcijos (neapsiribojant injekcijos vietai). Odos reakcijos, trunkančios mažiausiai 14 dienų, 1,5 karto dažniau pasitaikė įšotinimo / titravimo etapo metu, palyginti su dozės palaikymo etapu.

Dažniausios odos reakcijos (bent 5 % pacientų) buvo niežėjimas, išbėrimas, eritema ir dilgėlinė. Kitos pastebėtos reakcijos buvo odos eksfoliacija, generalizuotas išbėrimas, eriteminis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas ir niežintis išbėrimas. Šių reakcijų vidutinė (SN) trukmė buvo 63 (76) dienos ir 86 % šių reakcijų baigėsi iki tyrimo pabaigos.

Imunogeniškumas

Visiems pacientams, gydytiems Palynzių, išsivystė ilgalaikis bendras anti-pegvaliazės antikūnų (TAb) atsakas, o beveik visiems pacientams šie antikūnai susiformavo jau 4 savaitę. Vidutiniai TAB titrai išliko ilgą laiką (ilgiau nei 3 metus po gydymo pradžios). Anti-fenilalanino amoniako liazės (FAL) IgM buvo aptiktas beveik visiems gydytiems pacientams praėjus 2 mėnesiams nuo gydymo pradžios. Aptikimo dažnis ir titrų vidurkis laikui bėgant palaipsniui mažėjo. Po 4 mėnesių Anti-FAL IgG buvo aptikti beveik visiems pacientams ir vidutiniai titrai išliko gana stabilūs ilgalaikio gydymo metu. Pegvaliazės sukeltas anti-PEG IgM ir IgG atsakas buvo nustatytas beveik visiems pacientams, o vidutiniai titrai pasiekė piką praėjus 1–3 mėnesiams nuo gydymo pradžios, tačiau daugumai pacientų grįžo į pradinį lygį praėjus 6–9 mėnesiams po gydymo pradžios. Neutralizuojantys antikūnai (NAb), galintys slopinti FAL fermentų aktyvumą, buvo aptikti po 1 metų nuo gydymo pradžios ir vidutiniai titrai išliko gana stabilūs ilgalaikio gydymo metu.

Nė vienam iš 16 pacientų, kuriems pasireiškė ūminės sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos, ūminio atvejo metu, prieš ar po jo, nebuvo nustatyti specifiniai pegvaliazės IgE antikūnai. Šios reakcijos atitiko III tipo imuninio komplekso sukeltą padidėjusio jautrumo mechanizmą ir dažniausiai pasireiškė ankstyvuojų gydymo etapu (įšotinimo ir titravimo laikotarpiu), kuomet ankstyvojo imuninio atsako metu dominavo PEG IgM, PEG IgG ir FAL IgM reakcija, o C3/C4 lygis buvo mažiausias.

Padidėjusio jautrumo reakcijos laikui bėgant sumažėjo, nes šių antikūnų veikimas sumažėjo, o C3/C4 grįžo į pradinį lygį. Antikūnų titrai nebuvo prognostinis padidėjusio jautrumo reakcijų rodiklis.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta tiesioginė koreliacija tarp pegvaliazės buvimo plazmoje ir fenilalanino kiekio sumažėjimo kraujo plazmoje. Pegvaliazės buvimas plazmoje pirmiausiai buvo nulemtas imuninio atsako į pegvaliazę. Pacientams, kurių antikūnų titrai visuose antikūnų analitėse, įskaitant NAb, buvo mažesni, pegvaliazės koncentracija buvo didesnė dėl mažesnio imuninio pegvaliazės klirensa. Todėl šiems pacientams dažniau pasireiškė hipofenilalaninemija. Pacientams, kuriems nustatytas didesnis antikūnų titras, reikėjo didesnių dozių tam, kad būtų pagerintas klirensas ir sumažintas fenilalanino kiekis kraujyje. Kadangi pacientų antikūnų titrai labai skiriasi, remiantis specifinių antikūnų titru nebuvo galima nustatyti reikiamos pegvaliazės dozės, norint pasiekti kliniškai reikšmingą fenilalanino kiekio kraujyje sumažėjimą arba hipofenilalaninemijos atsiradimą. Gydomo pradžioje (praėjus mažiau nei 6 mėnesiams po Palynzių vartojimo), kai imuninio atsako sukeltas klirensas buvo didelis, o dozės buvo mažos, pacientams, kuriems nustatytas didesnis antikūnų titras, fenilalanino koncentracija kraujyje krito mažiau. Pasibaigus ankstyvajam imuniniam atsakui (praėjus daugiau kaip 6 mėnesiams po Palynzių vartojimo) ir pritaikius reikiamą dozę, siekiant kontroliuoti fenilalanino koncentraciją ilgalaikio gydymo metu, pacientams, kurie tęsė gydymą, vidutinis fenilalanino kiekis toliau mažėjo (žr. 5.1 skyrių). Ilgalaikio gydymo metu antikūnų titrai išliko stabilūs, o dozės didinimas nebuvo susijęs su padidėjusiais antikūnų titrais. Taigi vidutinė dozė taip pat stabilizavosi taikant ilgalaikį gydymą, turintį ilgalaikį terapinį poveikį.

Vaikų populiacija

Nėra duomenų apie jaunesnius nei 16 metų vaikus.

Dvylika pacientų (11 pacientų, dalyvavusių „Study 301“ tyrime), kurių amžius buvo nuo 16 iki 18 metų, buvo gydomi Palynzių. Savo pobūdžiu ir dažniu nepageidaujamos reakcijos šiems pacientams buvo panašios į suaugusių pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu pegvaliazės dozės buvo tiriamos iki 150 mg per parą ir po šių didesnių dozių nenustatyta jokių specifinių požymių ar simptomų. Saugumo profilio skirtumų nestebėta. Apie nepageidaujamas reakcijas žr. 4.4 ir 4.8 skyrius.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, fermentai, ATC kodas – A16AB19

Pegvaliazė yra rAvPAL, konjuguotas su linijiniais 20 kDa NHS-PEG, esant baltymo polimero/molio 28–44 molių pakeitimo laipsniui. Vidutinė molekulinė masė yra maždaug 1 000 kDa, iš kurių baltymo dalis sudaro apie 248 kDa.

Veikimo mechanizmas

Pegvaliazė yra pegilintas rekombinantinis fenilalanino amoniako liazės fermentas, kuris fenilalaniną paverčia amoniaku ir *transcinnamono* rūgštimi, kuri pirmiausiai pašalinama kepenų apykaitos būdu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Palynzių poveikis FKU gydymui buvo įrodytas „Study 301“, atvirame tyrime, kuriame pacientams, sergantiems fenilketonurija, buvo pradėtas gydymas Palynzių, ir „Study 302“, kuriame toliau buvo atliekamas veiksmingumo vertinimas.

„Study 301“: gydymo pradžia (įsotinimas ir titravimas)

„Study 301“ yra atviras, atsitiktinės atrankos būdu vykdomas (1:1) daugiacentris tyrimas, kuriame dalyvavo FKU sergantys pacientai, siekiant įvertinti savarankiškai vartojamo Palynzių dozių saugumą ir toleravimą įsotinimo / titravimo / dozės palaikymo etapų metu. 261 dalyvavusio paciento amžius buvo nuo 16 iki 55 metų (vidurkis: 29 metai), o pradinis fenilalanino kiekis kraujyje buvo 1 233 $\mu\text{mol/l}$. Gydymo pradžioje 253 (97 %) pacientams buvo nepakamas fenilalanino kiekio kraujyje reguliavimas (fenilalanino kiekis kraujyje buvo didesnis nei 600 $\mu\text{mol/l}$), o 8 pacientams fenilalanino kiekis kraujyje buvo mažesnis arba lygus 600 $\mu\text{mol/l}$. Pacientai, anksčiau gydyti sapropterinu, turėjo nutraukti gydymą bent 14 dienų prieš pirmąją Palynzių dozę. Pradiniame etape 149 (57 %) pacientai dalį bendro baltymų kiekio gavo su medicininės paskirties maistu, o 41 iš 261 (16 %) pacientų laikėsi dietos, kurioje buvo ribojamas fenilalaninas (kai su medicininės paskirties maistu gaunama daugiau kaip 75 % bendro baltymų kiekio). Pacientai pradėjo gydymą Palynzių įsotinimo režimu (2,5 mg vieną kartą per savaitę, 4 savaites) ir buvo laipsniškai titruojami (padidinta dozė ir dažnis), kad būtų pasiekta atsitiktinė tikslinė dozė – 20 mg vieną kartą per parą arba 40 mg vieną kartą per parą. Titravimo trukmė pacientams buvo skirtinga ir buvo pagrįsta paciento tolerancija vaistiniui preparatui (iki 30 savaičių). Šio tyrimo metu palaikomasis laikotarpis buvo apibrėžiamas kaip ne mažiau 3 savaites atsitiktinės atrankos būdu vieną kartą per parą skiriama 20 mg arba 40 mg dozė.

Iš 261 dalyvavusio paciento, 195 (75 %) pacientai pasiekė atsitiktinę palaikomąją dozę (103 pacientai 20 mg kartą per parą vartojančių grupėje, 92 pacientai 40 mg kartą per parą vartojančių grupėje). Pacientai, atsitiktinės atrankos grupėje vartoję po 20 mg vieną kartą per parą, palaikomąją dozę pasiekė vidutiniškai per 10 savaičių (intervalas nuo 9 iki 29 savaičių), o pacientai, vartoję 40 mg kartą per parą, pasiekė palaikomąją dozę per vidutiniškai 11 savaičių (intervalas: nuo 10 iki 33 savaičių). Iš 261 paciento, dalyvavusio „Study 301“, 152 pacientai toliau dalyvavo vaistinio preparato tinkamumo tyrime „Study 302“, o 51 pacientas iš karto po „Study 301“ dalyvavo ilgalaikiame testiniame „Study 302“.

„Study 302“: veiksmingumo vertinimas

„Study 302“ buvo tęstinis („Study 301“ tęsinys) ir apėmė: atvirą tinkamumo laikotarpį; dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą atsitiktinio nutraukimo tyrimo laikotarpį (RDT) ir ilgalaikį atvirąjį tęstinį laikotarpį.

Tinkamumo laikotarpis

Iš viso 164 Palynzių anksčiau gydyti pacientai (152 pacientai, dalyvavę „Study 301“ ir 12 pacientų, dalyvavusių kituose Palynzių tyrimuose) tęsė gydymą iki 13 savaičių.

Iš 164 pacientų, kurie pateko į „Study 302“ tinkamumo laikotarpį, 86 pacientai atitiko tinkamumo kriterijus (pasiekė vidutinio fenilalanino kiekio sumažėjimą mažiausiai 20 % nuo pradinio, vartodami atsitiktinės atrankos metu skirtą dozę per 13 savaičių) ir tęsė iki RDT, 12 pacientų gydymas buvo nutrauktas, o 57 pacientai nepateko į RDT ir tęsė gydymą Palynzių ilgalaikio tęstinio „Study 302“ laikotarpiu, kur jiems buvo leista padidinti dozę.

Atsitiktinio nutraukimo tyrimo (angl. *Randomised discontinuation trial, RDT*) laikotarpis Dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose RDT pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į grupes 2:1 santykiu, ir tęsė randomizuotą dozavimą (20 arba 40 mg per parą) ar 8 savaites gavo placebo.

Pirmasis vertinamasis rodiklis buvo fenilalanino koncentracijos kraujyje pokytis nuo pradinės RDT koncentracijos iki koncentracijos 8 RDT savaitę. Palynzių vaistiniu preparatu gydytiems pacientams sumažėjusi fenilalanino koncentracija kraujo plazmoje išsilaikė, lyginant su placebo gydytais pacientais, kurių fenilalanino koncentracija kraujyje po 8 savaičių grįžo į prieš gydymą buvusią koncentraciją ($p < 0,0001$, žr. 3 lentelę).

3 lentelė. MK vidurkio pokytis nuo pradinės fenilalanino koncentracijos RDT metu ($\mu\text{mol/l}$) iki RDT 8 savaitės pacientams, sergantiems FKU („Study 302“)

Atsitiktinių imčių tyrimo grupė	Fenilalanino koncentracija kraujyje ($\mu\text{mol/l}$) Vidurkis (SN)			MK vidurkio pokytis nuo „Study 302“ pradinio ir 8 savaitės RDT (95 % CI)	Gydymo skirtumas kaip MK vidurkio pokytis nuo (95 % CI) P reikšmė ²
	Išankstinio gydymo pradinis ¹	„Study 302“ pradinis RDT	„Study 302“ 8 savaitės RDT		
20 mg Palynzių kartą per parą ³	1 450,2 (310,5) n = 29	596,8 (582,8) n = 29	553,0 (582,4) n = 26	-23,3 (-156,2; 109,7)	-973,0 (-1 204,2; -741,9) p < 0,0001
20 mg placebo kartą per parą ⁴	1 459,1 (354,7) n = 14	563,9 (504,6) n = 14	1 509,0 (372,6) n = 13	949,8 (760,4; 1 139,1)	
40 mg Palynzių kartą per parą ³	1 185,8 (344,0) n = 29	410,9 (440,0) n = 29	566,3 (567,5) n = 23	76,3 (-60,2; 212,8)	-588,5 (-830,1; -346,9) p < 0,0001
40 mg placebo kartą per parą ⁴	1 108,9 (266,8) n = 14	508,2 (363,7) n = 14	1 164,4 (343,3) n = 10	664,8 (465,5; 864,1)	

¹ Fenilalanino koncentracija kraujyje prieš pradėdant gydymą Palynzių.

² Remiantis mišraus modelio pakartotinių matavimų (MMPM) metodu, gydymo grupėje, apsilankymo pas gydytoją ir gydymo tarpusavio sąveika (fenilalanino kraujo pokyčių laiko profilis vertinamas atskirai kiekvienai gydymo grupei), yra veiksniai, turintys įtakos pradinei fenilalanino koncentracijai kraujyje.

³ Devyni pacientai buvo pašalinti iš 8 savaitės analizės Palynzių gydymo grupėse (20 mg per parą arba 40 mg per parą): dėl nepageidaujamų reiškinių 4 pacientai nutraukė RDT, (1 pacientas nutraukė gydymą ir 3 pacientai perkelti į ilgalaikio tęstinio laikotarpio grupę), o likusiems 5 pacientams nebuvo atliktas fenilalanino vertinimas per 8 savaičių laikotarpį (43–56 diena).

⁴ Penki pacientai buvo pašalinti iš 8 savaitės analizės placebo gydymo grupėse (20 mg per parą arba 40 mg per parą):

Dėl nepageidaujamų reiškinių 1 pacientas nutraukė RDT ir buvo perkeltas į ilgalaikio tęstinio gydymo laikotarpio grupę, o likusiems 4 pacientams nebuvo atliktas fenilalanino vertinimas per 8 savaičių laikotarpį (43–56 diena).

Per šį laikotarpį taip pat buvo vertinami dėmesio ir nuotaikos sutrikimo simptomai. Per šių 8 savaičių laikotarpį nebuvo stebėta skirtumų, tarp atsitiktinės atrankos būdų suskirstytų pacientų, kurie vartojo placebo ir pacientų, kurie vartojo Palynzių.

Ilgalaikis tęstinis laikotarpis

Pacientai tęsė gydymą Palynzių ilgalaikiu atviruoju tęstiniu laikotarpiu, o dozė buvo skiriama pagal gydytojo nurodymus (5, 10, 20, 40 ir 60 mg per parą), kad būtų toliau mažinamas fenilalanino kiekis kraujyje ir išlaikyta anksčiau pasiekta fenilalanino koncentracija.

Bendra gydymo patirtis, gauta atlikus „Study 301“ ir „Study 302“

Užbaigus tyrimus 188 iš 261 paciento buvo gydomi mažiausiai 1 metus, 4 pacientai baigė gydymą, o 69 pacientams gydymas buvo nutrauktas pirmaisiais metais. Iš šių 188 pacientų 165 pacientai buvo gydomi mažiausiai 2 metus, 22 pacientai nutraukė gydymą antraisiais metais, o 9 pacientai nutraukė gydymą po 2 metų. Iš 100 pacientų, kurie nutraukė gydymą, 40 pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo reiškinių, 29 pacientai nutraukė gydymą dėl paciento sprendimo, 10 pacientų nutraukė gydymą dėl gydytojo sprendimo, o 21 pacientas nutraukė dėl kitų priežasčių (pvz., nutrūkus stebėjimui, dėl nėštumo arba protokolo pažeidimų).

Gydymo veiksmingumo rezultatai per tam tikrą laiką pateikti 4 lentelėje ir 1 paveiksle.

Fenilalanino lygiai per tam tikrą laiką

Vidutinė fenilalanino koncentracija kraujyje sumažėjo nuo 1 233 $\mu\text{mol/l}$ gydymo pradžioje iki 565 $\mu\text{mol/l}$ po 12 mėnesių ($n = 164$) ir 333 $\mu\text{mol/l}$ po 24 mėnesių ($n = 89$) ir šie vidutinio fenilalanino kiekio sumažėjimai buvo palaikomi 36 mėnesius (371 $\mu\text{mol/l}$; $n = 84$) (žr. 4 lentelę ir 1 pav.). Pokyčio, palyginti su pradiniu, mediana buvo $-634 \mu\text{mol/l}$ 12 mėnesių, $-968 \mu\text{mol/l}$ 24 mėnesių ir $-895 \mu\text{mol/l}$ 36 mėnesių.

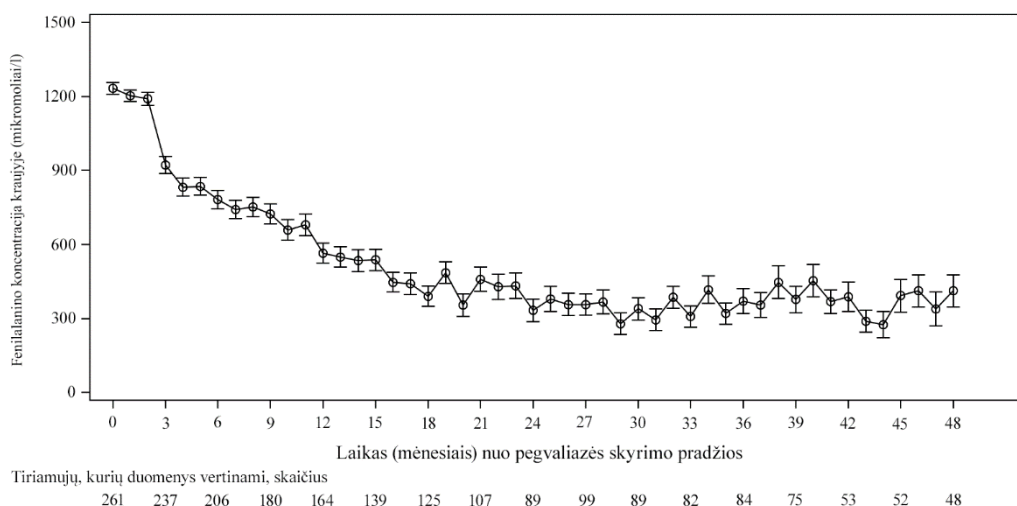
Laikui einant atsiradę aktyvumo ir dėmesio sutrikimai (ADHD), atidumo ir FKU-POMS sutrikimai
Dėmesio sutrikimo požymiai buvo įvertinti naudojant dėmesio sutrikimo vertinimo „Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale“ (ADHD-RS IV) skalės vertintojo poskalę. ADHD-RS IV dėmesio sutrikimo poskalės diapazonas svyruoja nuo 0 iki 27, aukštesni balai rodo didesnę sutrikimo laipsnį, o rezultatas žemiau 9 rodo, kad pacientas yra asimptominis (t. y. turi balą, kuris yra norminiame intervale). ADHD dėmesio sutrikimo poskalės rezultatai per tam tikrą laiką pateikiami 4 lentelėje. Vidutinis sumažėjimas (laikytinas pagerėjimu) nuo pradinio ADHD-RS dėmesio sutrikimo balo buvo didesnis už minimaliai kliniškai reikšmingą skirtumą (MKRS) suaugusiems pacientams, sergantiems ADHD (apibrėžiamas kaip sumažėjęs bent 5,2) 18 mėnesių ($n = 168$; sumažėjimas 5,3), 24 mėnesių ($n = 159$; sumažėjimas 5,9) ir 36 mėnesių ($n = 142$; sumažėjimas 6,6). Pacientams, sergantiems ADHD dėmesio sutrikimu, kurių pradinis balas buvo >9 (tai rodo pradinį dėmesio sutrikimą), vidutinis ADHD dėmesio sutrikimo balo sumažėjimas, palyginti su pradiniu (laikytinas pagerėjimu) buvo didesnis nei numanomas suaugusių pacientų, sergančių ADHD, MKRS 12 mėnesių ($n = 80$; sumažėjimas 7,8), 18 mėnesių ($n = 78$; sumažėjimas 8,9), 24 mėnesių ($n = 76$; sumažėjimas 9,6) ir 36 mėnesių ($n = 66$; sumažėjimas 10,7).

Su nuotaika susiję simptomai (sumišimas, nuovargis, depresija, įtampos nerimas, energingumas ir pyktis) buvo įvertinti naudojant nuotaikų vertinimo įrankį (angl. *Profile of Mood States*, POMS), kuris buvo specifiškai pritaikytas FKU (FKU-POMS). FKU-POMS sumišimo poskalė (svyruoja nuo 0 iki 12 taškų, kur didesnis balas rodo didesnę sutrikimo laipsnį) buvo laikoma jautriausia fenilalanino koncentracijos pokyčiams kraujyje. FKU-POMS dėmesio sutrikimo poskalės rezultatai per tam tikrą laiką demonstruojami 4 lentelėje. Vidutinis pokytis, palyginti su pradine FKU-POMS dėmesio sutrikimo poskalės duomenimis (laikytinas pagerėjimu), buvo didesnis nei MKRS (apibrėžiamas kaip sumažėjimas bent 1 balu) 12 mėnesių ($n = 130$; sumažėjimas 1,6), 18 mėnesių ($n = 123$; sumažėjimas 2), 24 mėnesių ($n = 116$; sumažėjimas 2,2) ir 36 mėnesių ($n = 103$; sumažėjimas 2,2).

Su natūraliu maistu gaunamų baltymų suvartojimo pokyčiai per tam tikrą laiką

Su natūraliu maistu gaunamų baltymų suvartojimas padidėjo 12 mėnesių (4 g padidėjimas nuo pradinio kiekio), 24 mėnesių (14 g padidėjimas nuo pradinio kiekio) ir 36 mėnesių (20 g padidėjimas nuo pradinio kiekio).

1 pav. Fenilalanino koncentracijos vidurkis (SP) per tam tikrą laiką



4 lentelė. Palynzių gydytų pacientų veiksmingumo rezultatai 12, 18, 24 ir 36 mėnesi

	Pradinis	12 mėnuo	18 mėnuo	24 mėnuo	36 mėnuo
Fenilalanino koncentracija kraujyje¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Vidutinė (SN) fenilalanino koncentracija kraujyje (µmol/l)	1 233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Pokytis nuo pradinės koncentracijos (µmol/l)					
Vidurkis (SN)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Mediana	-	-634	-920	-968	-895
ADHD dėmesio sutrikimo³ poskalė (vertintojo)					
N	253	178	175	166	147
Vidutinis (SD) dėmesio sutrikimo balas	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Pokytis nuo pradinio dėmesio sutrikimo balo (n) ⁴	-	n = 172	n = 168	n = 159	n = 142
Vidurkis (SN)	-	-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,6 (6,1)
Mediana	-	-4	-5	-5	-5
ADHD dėmesio sutrikimo³ poskalė (vertintojo), kur pradinis balas >9					
N	116	80	78	76	66
Vidutinis (SD) dėmesio sutrikimo balas	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Pokytis nuo pradinio dėmesio sutrikimo balo (n) ⁴	-	n = 80	n = 78	n = 76	n = 66
Vidurkis (SN)	-	-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,7 (6,0)
Mediana	-	-7	-9	-10	-12
FKU-POMS sumišimo³ poskalė (savęs vertinimo)					
N	170	181	178	168	152
Vidutinis (SN) sumišimo balas	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Pokytis nuo pradinio sumišimo balo (n) ⁴	-	n = 130	n = 123	n = 116	n = 103
Vidurkis (SN)	-	-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Mediana	-	-1	-2	-2	-2

	Pradinis	12 mėnuo	18 mėnuo	24 mėnuo	36 mėnuo
Su natūraliu maistu suvartojami baltymai (g)					
N	250	160	111	83	80
Vidurkis (SN)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Pokytis nuo pradinio baltymų suvartojimo (n) ⁴	-	n = 154	n = 106	n = 80	n = 78
Vidurkis (SN)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Mediana		4	9	14	20

¹ Fenilalanino koncentracijos pokytis nuo pradinio buvo fiksuojamas artimiausio mėnesinio apsilankymo pas gydytoją metu (t. y. 1 mėnesio laikotarpyje).

² Atspindi pacientų, kurie nutraukiant duomenų rinkimą gydymo metu pasiekė tam tikrą laiko atskaitos tašką (12 mėn./18 mėn./24 mėn./36 mėn/) ir tuo laiku turėjo suplanuotą fenilalanino koncentracijos kraujyje tikrinimą.

³ ADHD dėmesio sutrikimo/FKU-POMS sumišimo balų pokyčiai nuo pradinio buvo susieti su artimiausiu per 3 mėnesius apsilankymu pas gydytoją (t. y. 3 mėnesių laikotarpiu).

⁴ Pokytis nuo pradinės reikšmės buvo pagrįstas tiriamaisiais, kuriems matavimai atlikti abu kartus. Tyrimo pradžioje ne visiems tiriamiesiems buvo pamatuotas ADHD dėmesio sutrikimo ir POMS sumišimo balas.

Iš 253 pacientų, kuriems fenilalanino koncentracija kraujyje buvo blogai kontroliuojama (fenilalanino kiekis kraujyje buvo didesnis nei 600 µmol/l), „Study 301“ metu:

- 54 % pacientų, 69 % pacientų ir 72 % pacientų pasiekė fenilalanino kiekį kraujyje ≤600 µmol/l per atitinkamai 12 mėnesių, 24 mėnesius ir 36 mėnesius;
- 44 % pacientų, 62 % pacientų ir 67 % pacientų pasiekė fenilalanino kiekį kraujyje ≤360 µmol/l per atitinkamai 12 mėnesių, 24 mėnesius ir 36 mėnesius.

Fenilalanino koncentracijos kraujyje sumažėjimo įtaka ADHD dėmesio sutrikimui ir FKU-POMS sumišimui

Analizuojant ADHD dėmesio sutrikimo ir FKU-POMS sumišimo poskales, pasikeitus fenilalanino koncentracijai kraujyje, palyginti su pradiniais kvartiliais, nustatyta, kad pacientai, kurių fenilalanino kiekis daugiausia sumažėjo, pasiekė didžiausią ADHD dėmesio sutrikimo ir FKU-POMS sumišimo požymių sumažėjimą.

Vaikų populiacija

Nėra duomenų apie jaunesnius nei 16 metų vaikus.

Iš 261 paciento, dalyvavusio 301 studijoje, 11 pacientų įtraukimo į tyrimą metu buvo nuo 16 iki 18 metų. Visų 11 pacientų pradinė fenilalanino koncentracija kraujyje buvo blogai kontroliuojama (fenilalanino kiekis kraujyje buvo didesnis nei 600 µmol/l): Šiems pacientams šiame tyrime buvo skirtas toks pat įsotinimo / titravimo/dozės palaikymo režimas kaip ir 18 metų ar vyresniems pacientams. Vidutinis (SN) pokytis, lyginant su pradiniu, buvo 20 (323) µmol/l 12 mėnesių (n = 9), -460 (685) µmol/l 24 mėnesių (n = 5) ir -783 (406) µmol/l 36 mėnesių (n = 5). Iš 11 pacientų, dalyvavusių „Study 301“, 3 pacientai pasiekė fenilalanino koncentraciją ≤600 µmol/l per 12 mėnesių, 7 pacientai pasiekė šią ribą per 24 mėnesius ir 8 pacientai pasiekė šią ribą per 36 mėnesius.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Palynzių tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydent hiperfenilalaninemiją (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pegvaliazė yra pegilinta rekombinantinė fenilalanino amoniako liazė (rAvPAL), gauta iš cianobakterijų *Anabaena variabilis*, užaugintų *Escherichia coli* bakterijose. rAvPAL pegilinimo tikslas yra sumažinti rAvPAL bakterinio baltymo imuninį atpažinimą ir padidinti pusinės eliminacijos laiką.

Pegvaliazės farmakokinetika varijuoja tarp skirtingų pacientų ir paciento, nes imuninis atsakas yra nevienodas suaugusiems pacientams, sergantiems FKU. Imuninis atsakas turi įtakos klirensui ir laikui, per kurį pasiekiami stabilūs būklė. Viso gydymo metu imuninis atsakas stabilizuojasi per 6–9 mėnesius.

Absorbcija

Po vienkartinės poodinės dozės (0,01, 0,03 ar 0,1 mg/kg), pegvaliazė yra lėtai absorbuojama, kai laiko mediana $t_{\max}$ nuo 3,5 iki 4 parų (individualiai svyruoja nuo 2,5 iki 7 parų). Vaistinio preparato bioprieinamumas nėra veikiamas, jei injekcijos atliekamos skirtingose kūno vietose (žr. 4.2 skyriuje). Absoliutus bioprieinamumas žmonėms nėra žinomas.

Pasiskirstymas

Vidutinis (SN) pasiskirstymo tūris (Vz/F) esant pastovioms 20 mg ir 40 mg dozėms, atitinkamai buvo 26,4 l (64,8 l) ir 22,2 l (19,7 l).

Biotransformacija

Po ląstelinio įsisavinimo tikimasi, kad fenilalanino amoniako liazės (PAL) metabolizmas vyksta per katabolinius kelius ir skaidomas į mažus peptidus ir aminorūgštis; PEG molekulė yra metaboliškai stabili ir tikimasi, kad ji bus atskirta nuo PAL baltymų ir pirmiausia pašalinama per inkstus.

Eliminacija

Po pakartotinio dozavimo, pegvaliazė pirmiausiai pašalinama imuninio atsako veikiamais mechanizmais. Klinikinių tyrimų metu anti-PAL, anti-PEG ir anti-pegvaliazė daugiausia buvo nustatyti kaip IgG ir IgM. Taip pat buvo stebėti santykinai maži IgE titrai. Dozės palaikymo fazėje numatoma pasiekti pastovią koncentraciją praėjus nuo 4 iki 24 savaičių po palaikomosios dozės skyrimo pradžios. Vidutinė (SN) pusinės eliminacijos trukmė, vartojant po 20 mg ir 40 mg vaistinio preparato, atitinkamai buvo 47,3 val. (41,6 val.) ir 60,2 val. (44,6 val.). Individuali pusinės eliminacijos trukmė svyruoja nuo 14 iki 132 val. Tikimasi, kad PEG molekulė pirmiausiai bus pašalinama per inkstus.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Didinant dozę nuo 20 mg per parą iki 40 mg per parą ir nuo 40 mg per parą iki 60 mg per parą, buvo stebėtas didesnis proporcingas dozės ekspozicijos didėjimas.

Specifinės populiacijos

Klinikinių tyrimų metu atlikta pegvaliazės koncentracijos duomenų analizė parodė, kad kūno svoris, lytis ir amžius nedaro reikšmingos įtakos pegvaliazės farmakokinetikai. Nėra atliktų klinikinių tyrimų, siekiant įvertinti inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimo poveikį pegvaliazės farmakokinetikai.

Ekspozicijos poveikis

FK / FD analizė naudojant III fazės duomenis atskleidė atvirkštinį pegvaliazės ekspozicijos – fenilalanino atsako santykį, kuriam įtakos gali turėti su maistu suvartojamo fenilalanino kiekis. Kai pegvaliazės koncentracija kraujo plazmoje yra žema ir mažiausia koncentracija prieš kitą dozę (C trough) yra <10 000 ng/ml, pacientams, kurie suvartoja didesnę fenilalanino kiekį, gaunamą su maistu, nustatomas didesnis fenilalanino kiekis kraujyje, lyginant su pacientais, kuriems nustatoma tokia pati mažiausia pegvaliazės koncentracija kraujyje prieš kitą dozę (C trough) bei mažesnis su maistu suvartojamo fenilalanino kiekis, todėl tai rodo fermento (t. y. rAvPAL) įsotinimą. Kai pegvaliazės koncentracija kraujo plazmoje yra aukšta ir mažiausia koncentracija prieš kitą dozę (C trough) yra ≥10 000 ng/ml, dauguma kraujo fenilalanino koncentracijos (97 %) yra ≤30 μmol/l, net jei su maistu suvartojamo fenilalanino kiekis yra didelis. Todėl turėtų būti apsvarstyta galimybė

sumažinti pegvaliazės dozę pacientams, kuriems pasireiškia hipofenilalaninemija, net jei baltymų suvartojimas yra reikiamo lygio (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vienkartinių ir kartotinių dozių toksikologinių tyrimų metu, taip pat vystymosi ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su pegvaliaze metu buvo stebimas nuo dozės priklausomas sumažėjęs kūno svorio didėjimas, susijęs su fenilalanino koncentracijos sumažėjimu iki normalaus lygio, įprastuose gyvūnuose (beždžionėse, žiurkėse ir triušiuose). Nutraukus gydymą, sumažėjusi fenilalanino koncentracija kraujo plazmoje ir sumažėjęs svorio didėjimas buvo sugrąžinami.

4 ir 39 savaičių kartotinių dozių toksikologijos tyrimuose su *Cynomolgus* beždžionėmis, arterijų uždegimo dažnis ir sunkumas buvo priklausomi nuo dozės bei pasireiškė kliniškai reikšmingais simptomais įvairiuose organuose ir audiniuose. Šiuose tyrimuose stebėtas arterijų uždegimas pasireiškė mažose arterijose ir arteriolėse, esančiose įvairiuose organuose ir audiniuose bei poodinėse injekcijos vietose. Arteriitas buvo siejamas su imuniniu poveikiu, kurį gyvūnams sukėlė lėtinis svetimų baltymų vartojimas. Nutraukus gydymą, šių tyrimų metu stebėtas kraujagyslių uždegimas buvo grįžtamas.

4 ir 26 savaičių kartotinių dozių toksikologiniuose tyrimuose su žiurkėmis, su pegvaliaze susijusi nuo dozės priklausoma vakuolizacija pasireiškė esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai įvairiuose organuose ir audiniuose, tačiau nepasireiškė *Cynomolgus* beždžionėms. Smegenyse vakuolizacija nebuvo stebėta. Galima teigti, kad vakuolizacija yra dalinai grįžtama, kadangi nutraukus gydymą ji praėjo arba jos kiekis sumažėjo visuose organuose, išskyrus inkstus. Šiuose tyrimuose stebėta vakuolizacija nebuvo susijusi su toksiniu poveikiu jokiems organams, kuris būtų patvirtintas klinikinių cheminių tyrimų/šlapimo analizės ir histopatologinės analizės duomenimis. Šių duomenų klinikinė reikšmė ir funkcinės pasekmės nėra žinomos.

Nepageidaujamas pegvaliazės poveikis reprodukcijai ir vystymuisi žiurkėms ir triušiams buvo priklausomas nuo dozės, įskaitant sumažėjusį implantacijos greitį, mažesnę vados dydį, mažesnę vaisiaus svorį ir dažnesnius vaisiaus apsigimimus. Papildomi duomenys tiriant triušius buvo padidėjęs abortų skaičius, vaisiaus anomalijų ir embriono / vaisiaus mirtingumo dažnis. Šie radiniai buvo nustatyti, esant toksiniam poveikiui motinai (sumažėjęs kūno svoris, sumažėjęs kiaušidžių svoris ir sumažėjęs maisto suvartojimas), ir buvo susiję su žymiai mažesne nei normali fenilalanino koncentracija motinos kraujyje FKU nesergančiuose gyvūnuose. Sumažėjusios motinos fenilalanino koncentracijos kraujyje įtaka embriono ir vaisiaus vystymosi poveikiui nebuvo įvertinta.

Peri/postnataliniame tyrime, pegvaliazė sumažino jauniklių svorį, vados dydį ir palikuonių išgyvenimo trukmę laktacijos metu bei uždelstą lytinį palikuonių brendimą, vartojant žiurkėms kasdien po 20 mg/kg po oda. Poveikis palikuonims buvo susijęs su toksiniu poveikiu motinai.

Ilgalaikiai tyrimai su gyvūnais, įvertinant pegvaliazės potencialų kancerogeninį ar mutageninį poveikį, nebuvo atlikti. Remiantis veikimo mechanizmu, nesitikima, kad pegvaliazė sukeltų navikinį poveikį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Trometamolis
Trometamolio hidrochloridas
Natrio chloridas
trans-cinamono rūgštis
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Palynziq gali būti laikomas uždarytame inde ne šaldytuve (žemiau nei 25 °C) vieną iki 30 dienų laikotarpį, apsaugant nuo šilumos šaltinių. Išėmus iš šaldytuvo, vaistinio preparato negalima vėl laikyti šaldytuve.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Daugiau informacijos apie laikymą ne šaldytuve (žemiau nei 25 °C) žr. 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml užpildytas švirkštas, pagamintas iš I tipo borosilikatinio stiklo ir turintis 26G nerūdijančiojo plieno adatą, adatos apsauginį įtaisą, polipropileno stūmoklio strypą ir chlorobutilo arba brombutilo gumos švirkšto kamštį su fluoropolimero danga. Automatinė adatos apsauga sudaryta iš polikarbonatinės skaidrios adatos apsaugos ir nerūdijančiojo plieno spyruoklės adatos apsaugos viduje. Po injekcijos spyruoklė išsiplečia, todėl adatos apsauga uždengia adatą.

2,5 mg užpildytas švirkštas (baltas stūmoklis)

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 užpildytas švirkštas.

10 mg užpildytas švirkštas (žalias stūmoklis)

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 užpildytas švirkštas.

20 mg užpildytas švirkštas (mėlynas stūmoklis)

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 arba 10 užpildytų švirkštų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Po injekcijos adata automatiškai įlenda į adatos apsaugos vidų, kuri saugiai uždengia adatą.

Palynziq paruošimo ir vartojimo instrukcijos pateiktos pakuotės lapelyje.

7. REGISTRUOTOJAS

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1362/001 1 x 2,5 mg užpildytas švirkštas

EU/1/19/1362/002 1 x 10 mg užpildytas švirkštas

EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg užpildytas švirkštas

EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg užpildytų švirkštų

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. gegužės 03 d.

Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive
Novato
CA 94949
Jungtinės Amerikos Valstijos

arba

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš išleidžiant Palynzių į rinką kiekvienoje šalyje narėje, registruotojas turi suderinti švietimo programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijų mediją, platinimo būdus ir bet kuriuos kitus programos aspektus, su nacionalinėmis kompetentingomis valdžios institucijomis.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, kurioje Palynzių yra registruotas, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai, slaugytojai ir stebėtojai, kurie gali išrašyti, vartoti ar prižiūrėti Palynzių vartojimą, turėtų prieigą prie tolesnio švietimo paketo arba jis būtų jiems pateiktas:

- Gydytojo švietimo medžiaga
- Paciento informacinis paketas
- **Gydytojo švietimo medžiagoje** turi būti:
 - Preparato charakteristikų santrauka
 - Vadovas sveikatos priežiūros specialistams
- **Vadove sveikatos priežiūros specialistams** turi būti šios pagrindinės sudedamosios dalys:
 - Informacija apie ūminių sisteminių padidėjusio jautrumo reakcijų riziką ir detaliai aprašytos rizikos mažinimo priemonės, būtinos šiai rizikai sumažinti (t. y., premedikacija, išmokytas stebėtojas, adrenalino injekcijos prietaiso išrašymas)
 - Ūminių sisteminių padidėjusio jautrumo reakcijų gydymas ir informacija apie gydymo atnaujinimą
 - Svarbiausia informacija, kuri turi būti pateikta, ir elementai, kuriuos būtina išaiškinti prieš pacientui pačiam atliekant injekciją, konkrečiai:
 - pacientų mokymas atpažinti ūmines sistemines padidėjusio jautrumo reakcijų požymius ir simptomus bei kokių veiksmų imtis, jei tokia reakcija įvyksta
 - adrenalino injekcijos prietaiso išrašymas ir mokymas juo naudotis
 - premedikacijos reikalavimai
 - tinkamos savarankiško pegvaliazės vartojimo instrukcijos pateikimas
 - kompetencijos įvertinimas, kai pacientas vaistinį preparatą leidžiasi pats
 - išmokyto stebėtojo būtinumas mažiausiai per pirmuosius 6 gydymo mėnesius
 - stebėtojo mokymas atpažinti ūminių sisteminių padidėjusio jautrumo reakcijų požymius ir simptomus, nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei reakcija įvyksta, ir kaip tinkamai naudoti adrenalino injekcijos prietaisą
 - vadovo pateikimas pacientams ir išmokytiems stebėtojams, taip pat ir paciento įspėjimo kortelės
 - Informacija apie stebėjimo tyrimą (kai taikomas), skirtą įvertinti ilgalaikį saugumą, ir prisidėjimo prie tokio tyrimo svarba
- **Paciento informaciniame pakete** turi būti:
 - Paciento informavimo lapelis
 - Vadovas pacientams ir išmokytiems stebėtojams
 - Paciento įspėjimo kortelė
- **Vadove pacientams ir išmokytiems stebėtojams** turi būti ši svarbiausia informacija:
 - Sunkių alerginių reakcijų požymių ir simptomų aprašymas
 - Informacija apie veiksmus, kurių turi imtis pacientas ir (arba) išmokytas stebėtojas, įvykus sunkiai alerginei reakcijai
 - Rizikos mažinimo priemonių, būtinų sunkių alerginių reakcijų rizikos mažinimui, aprašymas, konkrečiai:
 - Premedikacijos reikalavimai
 - Reikalavimas visada turėti adrenalino injekcijos prietaisą

- Išmokyto stebėtojo bent pirmuosius 6 gydymo mėnesius reikalavimas
- Sunkios alerginės reakcijos atveju būtinumas prieš tęsiant gydymą susisiekti su išrašiusiuoju vaistinių preparatų
- Paciento išpėjimo kortelės turėjimo svarba
- **Paciento išpėjimo kortelėje** turi būti ši svarbiausia informacija:
 - Išpėjamas pranešimas sveikatos priežiūros specialistams, bet kuriuo metu gydantiems pacientą, kad pacientas vartoja Palynziq ir kad su šiuo vaistiniu preparatu siejamos sunkios alerginės reakcijos
 - Sunkių alerginių reakcijų požymiai arba simptomai bei veiksmas, kurių būtina imtis įvykus tokiai reakcijai
 - Adrenalino injekcijos prietaiso ir paciento išpėjimo kortelės turėjimo visą laiką svarba
 - Kontaktiniai duomenys skubiu atveju pacientui ir išrašiusiojo kontaktiniai duomenys

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

2,5 MG DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palynziq 2,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
pegvaliazė

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,5 ml injekcinio tirpalo) yra 2,5 mg pegvaliazės.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: trometamolis, trometamolio hidrochloridas, natrio chloridas, *trans*-cinamono rūgštis, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Gali būti laikomas ne šaldytuve (žemiau nei 25 °C) vieną 30 dienų laikotarpį.

Išėmimo iš šaldytuvo data: ____/____/____

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1362/001 2,5 mg užpildytas švirkštas

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Palynziq 2,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

2,5 MG DĖKLO DANGTELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palynziq 2,5 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
pegvaliazė

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BioMarin International Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

Leisti po oda

Išėmimo iš šaldytuvo data: ____/____/____

Plėšti čia

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**2,5 MG UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Palynziq 2,5 mg injekcija
pegvaliazė
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

10 MG DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palynziq 10 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
pegvaliazė

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,5 ml injekcinio tirpalo) yra 10 mg pegvaliazės

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: trometamolis, trometamolio hidrochloridas, natrio chloridas, *trans*-cinamono rūgštis, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Gali būti laikomas ne šaldytuve (žemiau nei 25 °C) vieną 30 dienų laikotarpį.

Išėmimo iš šaldytuvo data: ____/____/____

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1362/002 10 mg užpildytas švirkštas

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Palynziq 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

10 MG DĖKLO DANGTELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palynziq 10 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
pegvaliazė

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BioMarin International Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

Leisti po oda

Išėmimo iš šaldytuvo data: ____/____/____

Plėšti čia

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**10 MG UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS:****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Palynziq 10 mg injekcija
pegvaliazė
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

20 MG DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palynziq 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
pegvaliazė

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte (1 ml injekcinio tirpalo) yra 20 mg pegvaliazės.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: trometamolis, trometamolio hidrochloridas, natrio chloridas, *trans*-cinamono rūgštis, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas

10 užpildytų švirkštų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Gali būti laikomas ne šaldytuve (žemiau nei 25 °C) vieną 30 dienų laikotarpį.

Išėmimo iš šaldytuvo data: ____/____/____

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg užpildytas švirkštas
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg užpildytų švirkštų

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Palynziq 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

20 MG DĖKLO DANGTELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palynziq 20 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
pegvaliazė

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

BioMarin International Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

Leisti po oda

Išėmimo iš šaldytuvo data: ____/____/____

Plėšti čia

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**20 MG UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Palynziq 20 mg injekcija
pegvaliazė
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

2,5 mg Palynziq injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

10 mg Palynziq injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

20 mg Palynziq injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

pegvaliazė

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Palynziq ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Palynziq
3. Kaip vartoti Palynziq
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Palynziq
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Palynziq ir kam jis vartojamas

Palynziq sudėtyje yra veikliosios medžiagos pegvaliazės, fermento, kuris gali organizme suskaidyti medžiagą, vadinamą fenilalaninu. Palynziq yra skirtas 16 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems fenilketonurija (FKU), reta paveldima liga, kuria sergant organizme kaupiasi fenilalaninas, gaunamas iš maiste esančių baltymų, gydyti. Žmonių, sergančių FKU, fenilalanino kiekis yra didelis ir tai gali sukelti rimtų sveikatos problemų. Palynziq sumažina fenilalanino kiekį kraujyje pacientams, sergantiems FKU, kai kitais būdais, pvz., dieta, nepavyksta palaikyti mažesnės nei 600 µmol/l fenilalanino koncentracijos kraujyje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Palynziq

Palynziq vartoti draudžiama:

- jeigu yra sunki alergija pegvaliazei arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) ar kitam vaistui, kurio sudėtyje yra polietilenglikolio (PEG).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Palynziq.

Alerginės reakcijos

Gydymas Palynziq gali sukelti alergines reakcijas. Jūsų gydytojas Jus informuos, kaip gydyti alergines reakcijas, atsižvelgiant į reakcijos sunkumą, ir paskirs Jums papildomų vaistų, skirtų alerginei reakcijai gydyti.

Prieš pradėdami vartoti Palynziq, įspėkite gydytoją, jei negalite ar nenorite naudoti adrenalino injekcijos prietaiso sunkiai alerginei reakcijai į Palynziq gydyti.

Palynziq gali sukelti sunkias alergines reakcijas, kurios gali būti pavojingos gyvybei ir tai gali atsitikti bet kuriuo metu po Palynziq injekcijos

- ***Nutraukite Palynziq leidimą, jei pasireiškia bet kuris iš šių simptomų:***
 - veido, akių, lūpų, burnos, gerklės, liežuvio, rankų ir (arba) pėdų tinimas;
 - apsunkintas kvėpavimas ar švokštimas;
 - gerklės ankštumo ar smaugimo pojūtis;
 - sunkumas ryti ar kalbėti;
 - svaigulys ar alpimo pojūtis;
 - šlapimo ar išmatų nelaikymas;
 - padažnėjęs širdies ritmas;
 - dilgėlinė (niežintis, primenantis gumbus odos išbėrimas), kuris sparčiai plinta;
 - paraudimas;
 - stiprus pilvo spazmai ar skausmas, vėmimas ar viduriavimas.
- ***Naudokite adrenalino injekcinį prietaisą, kaip nurodė gydytojas, ir kreipkitės skubios medicininės pagalbos.***

Jūsų gydytojas paskirs adrenalino injekcijos prietaisą, skirtą sunkiai alerginei reakcijai gydyti. Jūsų gydytojas pamokys Jus ir asmenį, kuris Jums padės, kada ir kaip naudoti adrenalina. Šalia savęs visada turėkite adrenalino injekcijos prietaisą.

Mažiausiai pirmuosius 6 gydymo mėnesius šalia Jūsų turi būti prižiūrintis asmuo, kada Jūs pats leidžiatės Palynziq. Šis asmuo turi likti kartu su Jumis ne trumpiau kaip 1 valandą po injekcijos, kad galėtų pastebėti sunkių alerginių reakcijų požymius ir simptomus, ir, jei reikia, suleisti adrenalino injekciją ir kreiptis skubios medicininės pagalbos.

Jei patyrėte sunkią alerginę reakciją, negalite toliau tęsti Palynziq vartojimo, kol nepasikalbėsite su gydytoju, kuris Jums paskyrė Palynziq. Jei patyrėte sunkią alerginę reakciją, apie tai informuokite savo gydytoją. Jūsų gydytojas Jus informuos, ar galite tęsti Palynziq vartojimą.

Laikas, reikalingas fenilalanino kiekiui Jūsų kraujyje sumažinti

Iš pradžių Jūsų gydytojas skirs mažą Palynziq dozę ir vėliau lėtai ją didins. Prireiks laiko, nustatant dozę, kuri geriausiai tinka fenilalanino koncentracijai Jūsų kraujyje sumažinti. Daugumai žmonių atsakas gaunamas 18 mėnesių laikotarpyje, tačiau kartais gali prireikti ir 30 mėnesių.

Kitų vaistų, kuriuose yra PEG, injekcijos, vartojant Palynziq

Palynziq sudėtyje yra medžiagos, vadinamos polietilenglikoliu (PEG). Jums gali pasireikšti alerginė reakcija, jei Palynziq pavartojote su kitu injekciniu vaistu, kuriame yra PEG, pvz., pegilintu medroksiprogesterono acetatu. Jei atliekate, neseniai atlikote arba turite atlikti bet kokių kitų vaistų injekcijas, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Per mažas fenilalanino kiekis kraujyje

Vartojant Palynziq gali būti per mažas fenilalanino kiekis kraujyje. Gydytojas kas mėnesį tikrins fenilalanino kiekį kraujyje. Jei fenilalanino kiekis kraujyje yra per mažas, gydytojas gali paprašyti keisti mitybą ir (arba) sumažinti Palynziq dozę. Gydytojas tikrins fenilalanino koncentraciją kraujyje kas 2 savaites, kol fenilalanino koncentracija kraujyje taps normali.

Vaikams ir paaugliams

Nėra žinoma, ar Palynziq yra saugus ir veiksmingas vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 16 metų, sergantiems FKU, todėl jo negalima vartoti asmenims, jaunesniems nei 16 metų.

Kiti vaistai ir Palynziq

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Palynziq nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai dėl jūsų būklės reikia gydyti su Palynziq, o kiti fenilalanino koncentracijos kraujyje kontrolės būdai neveikia. Jei fenilalanino koncentracija nėštumo metu yra per didelė arba per maža, tai gali pakenkti Jums ar Jūsų kūdikiui. Jūs ir Jūsų gydytojas nuspręsite, kaip geriausiai kontroliuoti fenilalanino kiekį kraujyje. Labai svarbu, kad prieš ir nėštumo metu fenilalanino koncentracija būtų kontroliuojama.

Nėra žinoma, ar Palynziq patenka į motinos pieną ar gali paveikti Jūsų kūdikio būklę. Pasitarkite su savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėju apie geriausią būdą maitinti kūdikį, jei vartojate Palynziq.

Nėra žinoma, ar Palynziq turi įtakos vaisingumui. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad moterims gali būti sunku pastoti, jei jų fenilalanino kiekis yra neįprastai mažas.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei pasireiškė sunki alerginė reakcija, Palynziq gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Palynziq sudėtyje yra natrio

Šio vaisto užpildytame švirkšte yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Palynziq

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Palynziq yra leidžiamas po oda (pooodinė injekcija).

Dozė

- Palynziq vartoti pradedama nuo mažiausios dozės. Mažiausiai pirmąsias 4 savaites kartą per savaitę naudosite 2,5 mg švirkštą. 2,5 mg švirkštas yra su baltu stūmokliu.
- Jūsų gydytojas vėliau lėtai didins Palynziq dozę ir (arba) injekcijų dažnį. Gydytojas Jus informuos, kaip ilgai reikia vartoti atitinkamą dozę. Lėtai didinant dozę per tam tikrą laiką Jūsų organizmas prisitaikys prie šio vaisto.
- Tikslas yra pasiekti, kad paros dozė sumažintų fenilalanino koncentraciją kraujyje iki 120–600 µmol/l ir nesukeltų pernelyg didelio šalutinio poveikio. Pacientams paprastai reikia 20 mg, 40 mg arba 60 mg paros dozės, kad pasiektų tikslinį fenilalanino kiekį kraujyje.

Veiksmų, kuriais siekiama tikslinės fenilalanino koncentracijos kraujyje, pavyzdys

Palynzių dozė ir kaip dažnai ją vartoti	Švirkšto spalva
2,5 mg vieną kartą per savaitę	Baltas stūmoklis
2,5 mg du kartus per savaitę	
10 mg vieną kartą per savaitę	Žalias stūmoklis
10 mg du kartus per savaitę	
10 mg keturis kartus per savaitę	
10 mg kasdien	
20 mg kasdien	Mėlynas stūmoklis
40 mg kasdien (2 injekcijos 20 mg užpildytu švirkštu) ¹	
60 mg kasdien (3 injekcijos 20 mg užpildytu švirkštu) ¹	

¹ Jei Jums reikia daugiau nei vienos injekcijos, kad pasiektumėte paros dozę, visos injekcijos turi būti atliekamos tuo pačiu paros metu, o injekcijos vietos turi būti bent per 5 centimetrus viena nuo kitos. Neskirstykite paros dozės į dalis.

- Gydymo metu gydytojas toliau tikrins fenilalanino koncentraciją kraujyje ir gali koreguoti Palynzių dozę arba paprašyti pakeisti mitybą.
- Gydytojui reikės kas mėnesį patikrinti fenilalanino kiekį kraujyje, kad įsitikintų, jog šis vaistas veiksmingas.

Palynzių vartojimo pradžia

- Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas leis Jums Palynzių injekciją, kol Jūs (ar Jūsų slaugytojas) galėsite tai padaryti patys.
- Jūsų gydytojas paskirs Jums vaistus, kuriuos reikės vartoti prieš Palynzių injekciją, pvz., paracetamolį, feksofenadiną ir (arba) ranitidiną. Šie vaistai padeda sumažinti alerginių reakcijų simptomus.
- Sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas stebės jus bent 1 valandą po to, kai pavartosite Palynzių, ar nėra alerginės reakcijos požymių ir simptomų.
- Jūsų gydytojas taip pat paskirs adrenalino injekcijos prietaisą, skirtą bet kokiai sunkiai alerginei reakcijai gydyti. Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas taip pat informuos, kokius požymius ir simptomus reikia pastebėti ir ką daryti, jei atsiranda sunki alerginė reakcija.
- Jūsų gydytojas Jums pademonstruos, kaip ir kada reikia naudoti adrenalino injekcijos prietaisą. Visada turėkite jį su savimi.

Tolimesnis Palynzių vartojimas

- Šis vaistas tiekiamas užpildytuose švirkštuose 3 skirtingų stiprumų (2,5 mg su baltu stūmokliu, 10 mg su žaliu stūmokliu arba 20 mg su mėlynu stūmokliu). Kad suleistumėte Jums skirtą dozę, gali reikėti daugiau nei vieno užpildyto švirkšto. Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas jums pasakys, kokį švirkštą ar švirkštų derinį naudoti ir parodys Jums (ar Jūsų slaugytojui), kaip leisti Palynzių.
- „Vartojimo instrukcijoje“ (šio lapelio 7 skyriuje) parodyta:
 - o kaip pasiruošti ir leisti Palynzių bei
 - o kaip teisingai išmesti Palynzių švirkštus po naudojimo
- Jūsų gydytojas jus informuos, kaip ilgai reikės prieš Palynzių injekciją toliau vartoti vaistus, pvz., paracetamolį, feksofenadiną ir (arba) ranitidiną.

- Gydomo Palynzių metu, ne trumpiau kaip pirmuosius 6 mėnesius, Palynzių vartojimo metu ir bent 1 valandą po to, su Jumis turi būti asmuo, kuris pastebėtų sunkios alerginės reakcijos požymius ir simptomus ir, jei reikia, suleistų Jums adrenalino injekciją ir kreiptųsi skubios medicininės pagalbos.
 - o Jūsų gydytojas išmokys juos pastebėti sunkios alerginės reakcijos požymius ir simptomus bei kaip suleisti adrenalino injekciją.
 - o Jūsų gydytojas Jus informuos, ar Jums reikalingas stebėtojas ilgesniam nei 6 mėnesių laikotarpiui.
- Nekeiskite su maistu suvartojamų baltymų kiekio, jei gydytojas to nenurodė.

Ką daryti pavartojus per didelę Palynzių dozę?

Jei suvartosite per didelę Palynzių dozę, apie tai informuokite savo gydytoją. žr. 4 skyrių, kur pateikta išsamesnės informacijos, kai elgtis, atsižvelgiant į Jūsų simptomus.

Pamiršus pavartoti Palynzių

Jei praleidote dozę, kitą dozę vartokite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos Palynzių dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Palynzių

Nustojus vartoti Palynzių, gali padidėti fenilalanino koncentracija kraujyje. Prieš nutraukdami gydymą Palynzių, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos yra labai dažnos (*gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*), o jų sunkumas skiriasi. Galimi tokie alerginių reakcijų simptomai: odos išbėrimas, niežulys, galvos arba veido tinimas, niežtinčios arba ašarojančios akys, kosulys, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas ir svaigulys. Jūsų gydytojas Jus informuos, kaip elgtis pasireiškus bet kokioms alerginėms reakcijoms, atsižvelgiant į jų sunkumą, ir skirs papildomų vaistų reakcijoms gydyti. Kai kurios iš šių alerginių reakcijų gali būti sunkesnės, kaip aprašyta žemiau, ir gali reikėti nedelsiant imtis veiksmų.

Sunkus šalutinis poveikis apima:

- staigias sunkias alergines reakcijas: (*dažnos – gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*). Nutraukite Palynzių leidimą, jei pastebėjote bet kokius sunkius staigios alergijos požymius ar požymių derinį, išvardytus žemiau.
 - o veido, akių, lūpų, burnos, gerklės, liežuvio, rankų ir (arba) pėdų tinimas;
 - o apsunkintas kvėpavimas ar švokštimas;
 - o gerklės ankštumo ar smaigimo pojūtis;
 - o sunkumas ryti ar kalbėti;
 - o svaigulys ar alpimo pojūtis;
 - o šlapimo ar išmatų nelaikymas;
 - o padažnėjęs širdies ritmas;
 - o dilgėlinė (niežtinčios, primenantis gumbus odos išbėrimas), kuris sparčiai plinta;
 - o paraudimas;
 - o stiprūs pilvo spazmai ar skausmas, vėmimas ar viduriavimas.

Naudokite adrenalino injekcinį prietaisą, kaip nurodė gydytojas, ir kreipkitės skubios medicininės pagalbos. Jūsų gydytojas paskirs adrenalino injekcijos prietaisą, skirtą sunkiai alerginei reakcijai gydyti. Jūsų gydytojas pamokys ir paaiškins Jums ir asmenims, kurie Jums padės, kada ir kaip naudoti adrenaliną. Šalia savęs visada turėkite adrenalino injekcijos prietaisą.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei Jums pasireiškė:

- Alerginės reakcijos rūšis, vadinama serumine liga, kuri apima karščiavimą (aukšta temperatūra), išbėrimą, raumenų ir sąnarių skausmus (*dažna – gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*)

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- odos paraudimas, patinimas, mėlynės, jautrumas ar skausmas Palynzių leidimo vietose;
- sąnarių skausmas;
- sumažėjęs komplemento baltyminių faktorių C3 ir C4 (kurie yra jūsų imuninės sistemos dalys) kiekis kraujo tyrime;
- alerginės reakcijos;
- per mažas fenilalanino kiekis kraujo tyrimuose;
- galvos skausmas;
- odos išbėrimas;
- pilvo skausmas;
- blogumo pojūtis, dar vadinamas pykinimu;
- vėmimas;
- dilgėlinė (iškilūs niežintys odos išbėrimai);
- niežulys;
- išplonėję plaukai ar jų slinkimas;
- kosulys;
- padidėjęs C-reaktyviojo baltymo kiekis kraujo tyrime (CRB yra baltymas, rodantis organizme esantį uždegimą);
- padidėję kaklo, pažastų ar kirkšnies limfmazgiai;
- odos paraudimas;
- raumenų skausmas;
- viduriavimas;
- nuovargis.

Dažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- pasunkėjęs kvėpavimas;
- sąnarių sąstingis;
- sąnarių tinimas;
- raumenų sąstingis;
- odos išbėrimas su mažais iškilimais;
- pūslės ar išorinio odos sluoksnio atsilupimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Palynzių

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant švirkšto etiketės, dėklo dangčio ir dėžutės po „Tinka iki / EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Jei reikia, Palynziq gali būti laikomas uždarytame inde ne šaldytuve (žemiau nei 25 °C) vieną 30 dienų laikotarpį, atokiai nuo šilumos šaltinių. Ant neišpakuoto vaisto dėklo nurodykite datą, kada vaistas yra išimtas iš šaldytuvo. Jei laikoma ne šaldytuve, vaisto negalima vėl perkelti į šaldytuvą.

Pastebėjus, kad užpildytas švirkštas yra pažeistas arba kad tirpalas yra pakitęs, drumstas ar yra matomos dalelės, šio vaisto vartoti negalima.

Saugiai išmeskite panaudotus švirkštus. Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Palynziq sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pegvaliazė.
Kiekviename 2,5 mg užpildytame švirkšte (0,5 ml injekcinio tirpalo) yra 2,5 mg pegvaliazės.
Kiekviename 10 mg užpildytame švirkšte (0,5 ml injekcinio tirpalo) yra 10 mg pegvaliazės.
Kiekviename 20 mg užpildytame švirkšte (1 ml injekcinio tirpalo) yra 20 mg pegvaliazės.
- Pagalbinės medžiagos yra trometamolis, trometamolio hidrochloridas, natrio chloridas (daugiau informacijos žr. 2 skyriuje), *trans*-cinamono rūgštis, injekcinis vanduo.

Palynziq išvaizda ir kiekis pakuotėje

Palynziq yra skaidrus arba šiek tiek drumstas, bespalvis ar šviesiai gelsvas injekcinis tirpalas (injekcija). Užpildytas švirkštas turi automatinę adatos apsaugą.

2,5 mg užpildytas švirkštas (baltas stūmoklis)

Kiekvienoje 2,5 mg dėžutėje yra 1 užpildytas švirkštas.

10 mg užpildytas švirkštas (žalias stūmoklis)

Kiekvienoje 10 mg dėžutėje yra 1 užpildytas švirkštas.

20 mg užpildytas švirkštas (mėlynas stūmoklis)

Kiekvienoje 20 mg dėžutėje yra 1 arba 10 užpildytų švirkštų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
P43 R298
Airija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

7. Vartojimo instrukcija

PRIEŠ PRADĖDAMI VARTOTI

Gavę naują Palynziq receptą, prieš pradėdami vartoti Palynziq užpildytą švirkštą, kiekvieną kartą perskaitykite šią vartojimo instrukciją. Joje gali būti naujos informacijos. Taip pat pasitarkite su savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėju apie savo sveikatos būklę ar gydymą.

Vartodami Palynziq, atidžiai laikykitės šių instrukcijų. Jei Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas nusprendžia, kad Jūs ar Jūsų slaugytojas galite atlikti Palynziq injekcijas namuose, Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas parodys Jums ar Jūsų slaugytojui, kaip pirmą kartą atlikti Palynziq injekciją. **Neleiskite** Palynziq tol, kol Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas neparodė Jums ar Jūsų slaugytojui, kaip leisti Palynziq.

Pasitarkite su savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėju, jei turite klausimų apie tai, kaip teisingai leisti Palynziq.

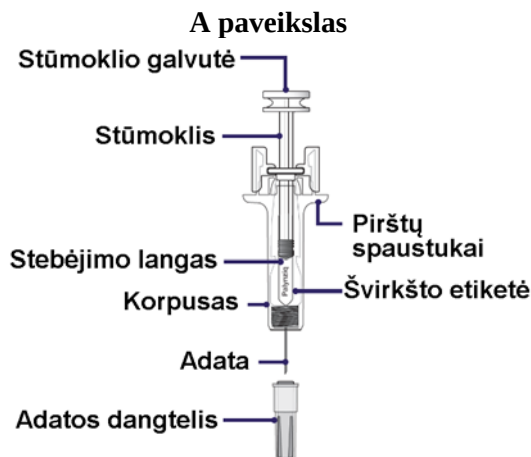
Neduokite savo užpildytų švirkštų kitiems asmenims.

Laikymo sąlygas rasite šio lapelio 5 skyriuje „Kaip laikyti Palynziq“.

Svarbi informacija, kurią reikia žinoti, prieš vartojant Palynziq užpildytą švirkštą:

- Kiekvieną užpildytą Palynziq švirkštą vartokite tik vieną kartą. **Nenaudokite** užpildyto Palynziq švirkšto daugiau kaip vieną kartą.
- **Niekada** netraukite stūmoklio atgal.
- **Nenuimkite** adatos dangtelio, kol nesate pasiruošę leisti.

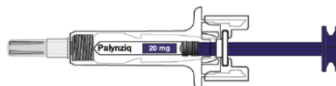
Žemiau pateiktame A paveiksle parodyta, kaip prieš vartojimą atrodo užpildytas švirkštas.



Pasirinkite tinkamos dozės Palynzių užpildytą švirkštą:

Kai gausite užpildytą (-us) Palynzių švirkštą (-us), patikrinkite, ar ant dėžutės (-ų) yra pavadinimas „Palynzių“.

- Palynzių užpildyti švirkštai yra 3 stiprumų: 2,5 mg, 10 mg ir 20 mg.
- Kad suleistumėte Jums skirtą dozę, gali reikėti daugiau nei vieno užpildyto švirkšto. Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas Jums pasakys, kokį švirkštą ar švirkštų derinį naudoti. Jeigu kiltų klausimų, kreipkitės į savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.
- Prieš leisdami Palynzių, patikrinkite kiekvieną dėžutę ir švirkštą, kad įsitikintumėte, jog turite reikiamą užpildytą švirkštą, skirtą nurodytai dozei.

B paveikslas**2,5 mg stiprumo****10 mg stiprumo****20 mg stiprumo****PASIRUOŠIMAS INJEKCIJAI****1 veiksmas. Pasiruoškite priemones:**

Paimkite priemones, reikalingas injekcijai, ir padėkite jas ant švaraus, lygaus paviršiaus. Iš šaldytuvo išimkite Jūsų dozei reikalingą dėžučių kiekį.

Priemonės, reikalingos Palynzių injekcijai:

- Palynzių užpildytas švirkštas (-ai) sandariame (-iuose) dėkle (-uose). Kiekviename dėkle yra 1 švirkštas.
- marlės tamponas ar vatos rutuliukas
- 1 spiritinė servetėlė
- 1 tvarstis
- 1 aštrioms priemonėms išmesti skirta arba joms atspari talpyklė

2 veiksmas. Išimkite Palynzių dėklą (-us) iš dėžutės ir patikrinkite tinkamumo laiką:

- Iš šaldytuvo išimkite dėžučių kiekį, reikalingą Jūsų dozei. Patikrinkite tinkamumo laiką, nurodytą ant dėžutės. Jei tinkamumo laikas yra pasibaigęs, nenaudokite dėžutėje esančio užpildyto švirkšto.
- Atidarykite kiekvieną dėžutę ir išimkite sandarų dėklą, reikalingą Jūsų dozei.
- Kiekvieną sandarų dėklą padėkite ant lygaus, švaraus paviršiaus, nepasiekiamo vaikams ar naminiams gyvūnams.
- Dėžutę su likusiais dėklais padėkite atgal į šaldytuvą. Jei neturite šaldytuvo, žr. 5 skyrių „Kaip laikyti Palynzių“ šiame lapelyje.

3 veiksmas. Prieš atidarydami Palynzių dėklą (-us), palikite jį (-uos) 30 minučių pabūti kambario temperatūroje:

Prieš atidarydami uždarytą (-us) dėklą (-us) palikite jį (-uos) **bent 30 minučių** pabūti kambario temperatūroje. Šalta Palynzių injekcija gali sukelti nemalonius pojūčius.

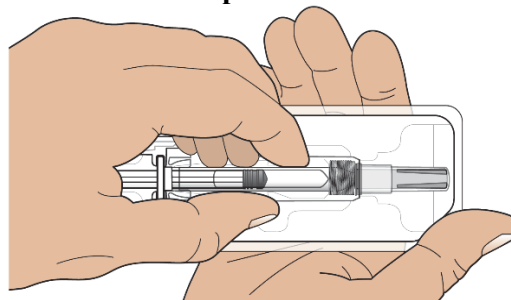
- **Nešildykite** užpildyto švirkšto jokiais kitais būdais. **Nenaudokite** mikrobangų krosnelės ir nedėkite švirkšto į karštą vandenį.

4 veiksmas. Išimkite švirkštą iš dėklo:

Nuplėškite dangtelį nuo dėklo. Laikydami už užpildyto švirkšto korpuso vidurio išimkite užpildytą švirkštą iš dėklo (žr. C paveikslą).

- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei jis atrodo pažeistas ar panaudotas. Injekcijai naudokite naują užpildytą švirkštą.
- **Nenuimkite** adatos dangtelio nuo užpildyto švirkšto.
- **Nekratykite** ir nevartykite švirkšto rankose.

C paveikslas

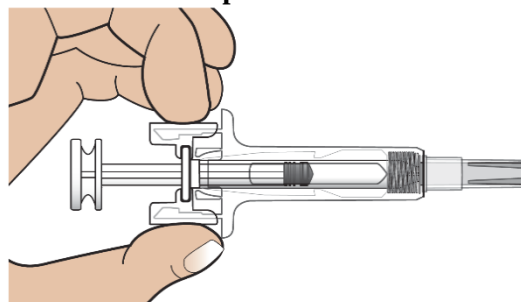


5 veiksmas. Patikrinkite švirkšte esančio vaisto stiprumą ir patikrinkite, ar nėra dalelių:

Patikrinkite švirkšto etiketę, kad įsitikintumėte, jog paėmėte reikiamą dozę. Apžiūrėkite skystį pro švirkšte esantį langelį (žr. D paveikslą). Skystis turi būti skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas. Normalu, jei matote oro burbuliuką.

- **Nebandykite** spragtelti pirštais ar kitaip išstumti matomą burbuliuką.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei skystis jame yra drumstas, pakeitęs spalvą ar jame yra matomų nuosėdų ar dalelių. Injekcijai naudokite naują užpildytą švirkštą.

D paveikslas



PALYNZIQ LEIDIMAS

6 veiksmas. Pasirinkite injekcijos vietą.

Rekomenduojamos vietos injekcijai yra šios:

- priekinė vidurinė šlaunų dalis;
- patinė pilvo dalis, išskyrus 5 centimetrų plotą aplink bambą.

Jei injekciją leidžia slaugytojas – viršutinė sėdmenų sritis ir užpakalinis žasto paviršius taip pat yra tinkamos sritys (žr. E paveikslą).

Pastaba:

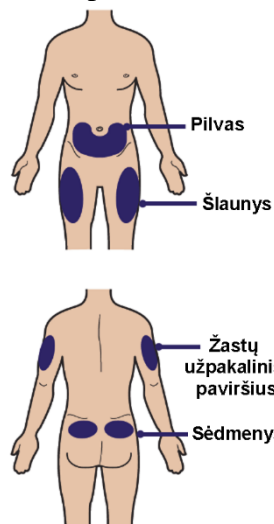
- **neleiskite** Palynziq į apgamus, randus, pigmentines dėmes, mėlynės, išbėrimus ar vietas, kur oda yra kieta, minkšta, raudona, pažeista, nudeginta, uždegiminė ar tatuiruota.
- Jei Jums reikia daugiau nei 1 injekcijos, kad pasiektumėte paros dozę, injekcijos vietos turi būti bent per 5 centimetrus viena nuo kitos (žr. E ir F paveikslus).
- Kiekvieną dieną keiskite (rotuokite) injekcijos vietas. Pasirinkite injekcijos vietą, kuri yra bent 5 centimetrų atstumu nuo injekcijos (-ų) vietos (-ų), kurią naudojote anksčiau. Ji gali būti toje pačioje ar kitoje kūno dalyje (žr. E ir F paveikslus).

7 veiksmas. Gerai nuplaukite rankas su vandeniu ir muilu (žr. G paveikslą).

8 veiksmas. Pasirinktą injekcijos vietą nuvalykite spiritine servetėle. Prieš leisdami, mažiausiai 10 sekundžių džiovinkite odą (žr. H paveikslą).

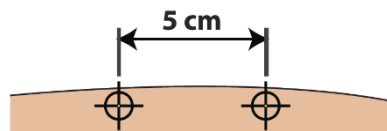
- **Nelieskite** nuvalytos injekcijos vietos.
- **Nenuimkite** adatos dangtelio, kol nesate pasiruošę leisti Palynziq.
- Prieš leisdami, įsitinkite, kad adata nėra pažeista ar sulinkusi.

E paveikslas



F paveikslas

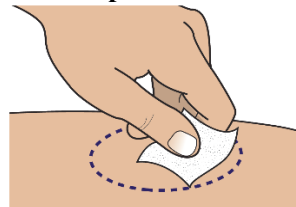
Leiskite bent 5 cm atstumui



G paveikslas



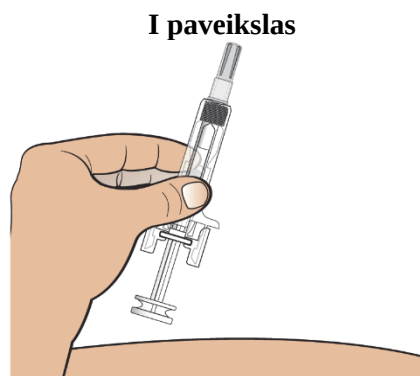
H paveikslas



Palynzių leidimas

9 veiksmas. Viena ranka laikykite užpildytą švirkštą taip, kad adata būtų nukreipta nuo Jūsų (žr. I paveikslą).

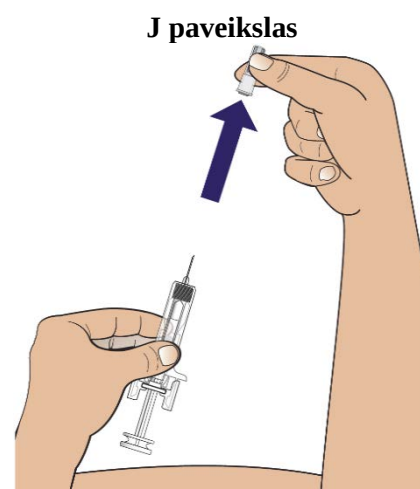
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei jis buvo nukritęs. Injekcijai naudokite naują užpildytą švirkštą.



10 veiksmas. Nuimkite dangtelį tiesiai nuo adatos (žr. J paveikslą).

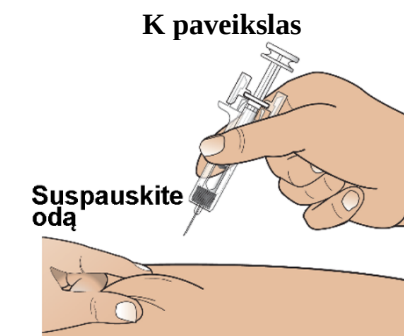
- **Nesukiokite** adatos dangtelio jį nuimdami.
- **Nelaikykite** užpildyto švirkšto už stūmoklio ar stūmoklio galvutės nuimdami adatos dangtelį.

Ant adatos galiuko galite matyti lašą skysčio. Tai yra normalu. **Nebandykite** jo nuvalyti. Išmeskite adatos dangtelį į aštrioms priemonėms skirtą ar joms atsparią talpyklę.



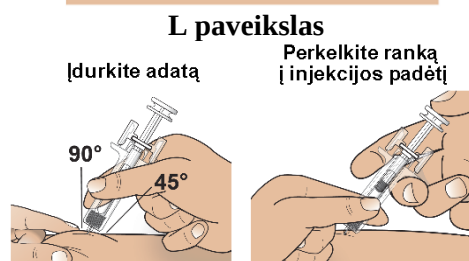
11 veiksmas. Laikykite užpildyto švirkšto korpusą vienoje rankoje tarp nykščio ir rodomojo piršto. Kita ranka suspauskite odą aplink injekcijos vietą. Tvirtai laikykite odą (žr. K paveikslą).

- **Nelieskite** stūmoklio galvutės, kol duriate adatą į odą.

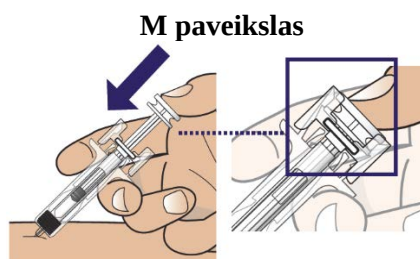


12 veiksmas. Staiga judesio metu iki galo įdurkite adatą į suspaustą odą 45–90 laipsnių kampu (žr. L paveikslą).

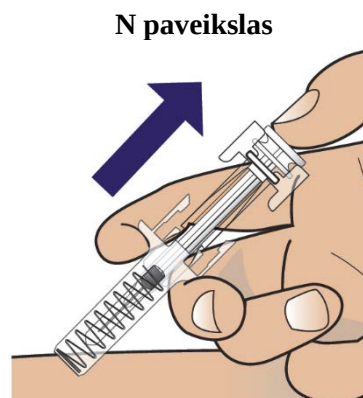
Atleiskite suspaustą odą. Šia ranka tvirtai laikykite švirkšto apatinę dalį. Uždėkite kitos rankos nykštį ant stūmoklio galvutės (žr. L paveikslą).



13 veiksmas. Nykščiu stumkite stūmoklį lėtai ir tolygiai, kol bus leidžiamas visas vaistas (žr. M paveikslą). Gali prireikti didesnio spaudimo, kad suleistumėte visą 10 mg ir 20 mg stiprumo vaistą.



14 veiksmas. Lėtai pakelkite nykštį, kad atleistumėte stūmoklį, tokiu būdu automatiškai uždengiant adatą švirkšto korpusu (žr. N paveikslą).



Pasirūpinkite injekcijos vieta

15 veiksmas Pasirūpinkite injekcijos vieta (jei reikia).

Jei injekcijos vietoje matote kraujo lašus, prispauskite sterilų vatos rutuliuką arba marlės tamponą ir laikykite maždaug 10 sekundžių. Jei reikia, tvarsčiu užkliuokite injekcijos vietą.

Jei reikia daugiau nei vieno švirkšto:

16 veiksmas. Jei jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas nurodo, kad Jūsų dozei reikia daugiau nei vieno švirkšto, pakartokite pirmiau išvardytus 4–15 veiksmus, naudodami kiekvieną švirkštą.

- **Pastaba: neatlikite** keletos injekcijų toje pačioje vietoje. Injekcijos vietos turi būti bent per 5 centimetrus viena nuo kitos.
žr. 6 veiksmą apie injekcijos vietos pasirinkimą.
- Jei vienkartinę dozę reikalingi keli švirkštai, reikia leisti tuo pačiu paros laiku. Paros dozės reikia nedalyti.

Jei jūsų dozei reikia daugiau nei vieno švirkšto, nedelsdami pakartokite 4–15 veiksmus naudodami kiekvieną švirkštą.

PO INJEKCIJOS

Išmeskite visus panaudotus švirkštus

Iškart po naudojimo išmeskite visas panaudotas adatas ir švirkštus į aštrioms priemonėms skirtą ir joms atsparią talpyklę. Pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju apie tai, kaip teisingai išmesti talpyklę. Saugiai išmeskite panaudotus švirkštus.