

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palynziq 2,5 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
Palynziq 10 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
Palynziq 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra 2,5 mg pilnšļirce satur 2,5 mg pegvaliāzes (*pegvaliase*) 0,5 ml šķīduma.  
Katra 10 mg pilnšļirce satur 10 mg pegvaliāzes (*pegvaliase*) 0,5 ml šķīduma.  
Katra 20 mg pilnšļirce satur 20 mg pegvaliāzes (*pegvaliase*) 1 ml šķīduma.

Stiprums norāda fenilalanīna amonija liāzes (rAvPAL) daļas daudzumu pegvaliāzē, neņemot vērā PEGilāciju.

Aktīvā viela ir fenilalanīna amonija liāzes (rAvPAL)\* proteīna kovalents konjugāts ar NHS-metoksipolietilēnglikolu (NHS-PEG).

\* *Anabaena variabilis* rAvPAL iegūta, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju *Escherichia coli* baktērijā.

Šo zāļu stiprumu nedrīkst salīdzināt ne ar vienu citu tās pašas terapeitiskās grupas PEGilētu vai nePEGilētu proteīnu. Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Bezkrāsains līdz bāli iedzeltens, dzidrs līdz viegli opalescējošs šķīdums ar pH 6,6 – 7,4.

### 2,5 mg pilnšļirce

Osmolalitāte: 260 – 290 mOsm/kg

### 10 mg un 20 mg pilnšļirce

Osmolalitāte: 285 – 315 mOsm/kg, viskozs šķīdums

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Palynziq ir paredzētas lietošanai 16 gadus vecu un vecāku pacientu ar fenilketonūriju (FKU) ārstēšanai, kuru fenilalanīna koncentrācija asinīs nav pietiekami labi kontrolēta (fenilalanīna koncentrācija asinīs ir lielāka par 600 mikromoliem/l), neskatoties uz iepriekšēju ārstēšanu ar citām pieejamām terapijas metodēm.

## 4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Palynziq drīkst nozīmēt ārsti ar pieredzi FKU ārstēšanā.

### Devas

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānosaka fenilalanīna koncentrācija asinīs. Fenilalanīna koncentrāciju asinīs ieteicams kontrolēt vienu reizi mēnesī.

Kamēr tiek noteikta uzturošā deva, jānodrošina nemainīga fenilalanīna uzņemšana ar uzturu.

### *Devas lietošanas shēmas*

#### Sākusmterapija

Ieteicamā Palynziq sākuma deva ir 2,5 mg vienu reizi nedēļā 4 nedēļas.

#### Titrēšana

Deva jāpalielina pakāpeniski atkarībā no tā, kā pacients panes ikdienas uzturošo devu, kas nepieciešama, lai sasniegtu fenilalanīna koncentrāciju asinīs no 120 līdz 600 mikromoliem/l atbilstoši norādījumiem 1. tabulā.

#### Uzturošā terapija

Uzturošā deva tiek pielāgota pacientam individuāli, lai nodrošinātu fenilalanīna koncentrācijas asinīs kontroli (t. i., fenilalanīna koncentrāciju diapazonā no 120 līdz 600 mikromoliem/l), ņemot vērā pacienta Palynziq panesamību un proteīnu uzņemšanu ar uzturu (skatīt 1. tabulu).

### 1. tabula. Ieteicamās devas lietošanas shēmas

|                                | Subkutāni ievadāmā deva <sup>1</sup>                                 | Laiks līdz nākamai devas palielināšanai |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Sākusmterapija                 | 2,5 mg vienu reizi nedēļā                                            | 4 nedēļas <sup>2</sup>                  |
| Titrēšana                      | 2,5 mg divas reizes nedēļā                                           | 1 nedēļa <sup>2</sup>                   |
|                                | 10 mg vienu reizi nedēļā                                             | 1 nedēļa <sup>2</sup>                   |
|                                | 10 mg divas reizes nedēļā                                            | 1 nedēļa <sup>2</sup>                   |
|                                | 10 mg četras reizes nedēļā                                           | 1 nedēļa <sup>2</sup>                   |
|                                | 10 mg dienā                                                          | 1 nedēļa <sup>2</sup>                   |
| Uzturošā terapija <sup>3</sup> | 20 mg dienā                                                          | no 12 līdz 24 nedēļām <sup>2</sup>      |
|                                | 40 mg dienā<br>(2 secīgas 20 mg pilnšļirces injekcijas) <sup>4</sup> | 16 nedēļas <sup>2</sup>                 |
|                                | 60 mg dienā<br>(3 secīgas 20 mg pilnšļirces injekcijas) <sup>4</sup> | Maksimālā ieteicamā deva                |

<sup>1</sup> Ja fenilalanīna koncentrācija asinīs ir zemāka par 30 mikromoliem/l, proteīnu uzņemšana ar pārtiku jāpalielina līdz atbilstošam līmenim un pēc tam pēc nepieciešamības jāsamazina Palynziq deva (skatīt 4.4. apakšpunktu „Hipofenilalaninēmija”).

<sup>2</sup> Pirms katras devas palielināšanas var būt nepieciešams vēl papildu laiks atkarībā no Palynziq panesamības.

<sup>3</sup> Uzturošā deva ir jāpielāgo katram pacientam individuāli, lai sasniegtu fenilalanīna koncentrāciju asinīs diapazonā no 120 līdz 600 mikromoliem/l.

<sup>4</sup> Ja vienas devas ievadīšanai nepieciešamas vairākas injekcijas, injekcijas jāievada vienā un tajā pašā dienas laikā un injekciju vietām jābūt vismaz 5 cm attālumā vienai no otras. Devu nedrīkst dalīt un ievadīt dienas laikā (skatīt „Lietošanas veids”).

## Devas pielāgošana

Palynziq devas titrēšanas laikā un uzturošās terapijas laikā pacientiem fenilalanīna koncentrācija asinīs var samazināties zem 30 mikromoliem/l. Lai novērstu hipofenilalaninēmiju, proteīnu uzņemšana ar pārtiku jāpalielina līdz atbilstošam līmenim un pēc tam pēc nepieciešamības jāsamazina Palynziq deva. Ja, neskatoties uz atbilstošu proteīnu uzņemšanu, pacientiem saglabājas hipofenilalaninēmija, paredzams, ka visefektīvākais veids hipofenilalaninēmijas novēršanai būs devas samazināšana (skatīt 5.2. apakšpunktu „Iedarbība-efekts”). Pacienti jākontrolē reizi 2 nedēļās, kamēr fenilalanīna koncentrācija asinīs sasniedz klīniski pieņemamu diapazonu (skatīt 4.4. apakšpunktu „Hipofenilalaninēmija”).

Ja hipofenilalaninēmija parādās pirms dienas devas sasniegšanas, devu var samazināt līdz iepriekšējai devai pirms titrēšanas uzsākšanas. Ja hipofenilalaninēmija parādās tad, kad ir uzsākta devas lietošana vienu reizi dienā, devu var samazināt vismaz par 10 mg, lai sasniegtu un uzturētu fenilalanīna koncentrāciju asinīs klīniski pieņemamā diapazonā. Ja pacientiem tiek konstatēta hipofenilalaninēmija, lietojot 10 mg/dienā, devu var samazināt līdz 5 mg/dienā.

## Īpašas pacientu grupas

### Pediatriskā populācija

Palynziq drošums un efektivitāte, lietojot pediatriskiem pacientiem vecumā no piedzimšanas brīža līdz 16 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Pašlaik pieejamie dati par pacientiem vecumā no 16 līdz 18 gadiem ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā. Šiem pacientiem devas ir tādas pašas kā pieaugušajiem.

### Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai. Katra pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Tā kā pastāv akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas risks, sākumterapijas un titrēšanas laikā pirms katras devas nepieciešama premedikācija (laika periods, kamēr tiek sasniegta fenilalanīna koncentrācija asinīs, kas mazāka nekā 600 mikromoli/l, lietojot stabilu devu; skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ir jānorāda kā premedikāciju lietot H1 receptora antagonistu, H2 receptora antagonistu un pretardzīti. Uzturošās terapijas laikā atkārtoti var apsvērt premedikācijas lietošanu pirms nākamajām injekcijām, ņemot vērā pacienta Palynziq panesamību.

Pirmā(-ās) ievadīšana(-as) jāveic veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, un pacienti rūpīgi jāizrauga vismaz 60 minūtes pēc šīs(-o) sākotnējās(-o) injekcijas(-u) ievadīšanas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pirms pirmās Palynziq devas lietošanas pacients jāapmāca atpazīt akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes un simptomus un jāinformē, ka šādas reakcijas gadījumā nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, kā arī jāapmāca, kā pareizi lietot adrenalīna injekcijas ierīci (automātisko injektoru vai pilnšļirci/pildspalvveida pilnšļirci).

Pacienti jāinformē, ka Palynziq terapijas laikā viņiem vienmēr jāņem līdzi adrenalīna injekcijas ierīce.

Vismaz pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā, kad pacients injekciju sev ievada pats (t. i., kad ievadīšana nenotiek veselības aprūpes speciālista uzraudzībā), ievadīšanas laikā un vismaz 60 minūtes pēc ievadīšanas kādai personai ir jāuzrauga pacients. Novērotājs ir persona, kura

- Palynziq ievadīšanas laikā un pēc tam atrodas pacienta tuvumā,
- māk atpazīt akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes un simptomus,
- nepieciešamības gadījumā var izsaukt neatliekamo medicīnisko palīdzību un ievadīt adrenalīnu.

Pēc Palynziq terapijas 6 mēnešiem var atkārtoti apsvērt nepieciešamību pēc novērotāja.

Pirms pacients pats sev veic injekciju, veselības aprūpes speciālistam:

- jāapmāca pacients un jānovērtē pacienta spējas un zināšanas pareizi veikt šo zāļu ievadīšanu;
- jāapmāca novērotājs atpazīt akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes un simptomus un šādas reakcijas gadījumā nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ka arī jāapmāca, kā pareizi lietot adrenalīna injekcijas ierīci (automātisko injektoru vai pilnšļirci/pildspalvveida pilnšļirci).

Atkārtota ievadīšana pēc vieglām līdz vidēji smagām akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijām: ārstam, kas nozīmē zāles, ir jāapsver atkārtotas zāļu ievadīšanas risks un ieguvumi pēc pirmās vieglās līdz vidēji smagās akūtas sistēmiskās paaugstinātas jutības reakcijas izžušanas (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Pirmās devas atkārtota ievadīšana ir jāveic veselības aprūpes speciālista uzraudzībā ar iespēju ārstēt akūtas sistēmiskās paaugstinātas jutības reakcijas.

Ieteicamās injekcijas vietas uz ķermeņa ir šādas: augšstilbu priekšpusē vidusdaļa un vēdera apakšējā daļa, izņemot 5 cm rādiusā ap nabu. Ja injekciju veic aprūpētājs, piemērotas injekciju vietas ir arī sēžas augšējā daļa un augšdelmu mugurējā virsma.

Palynziq nedrīkst injicēt pigmentētos ādas rajonos, rētās, dzimumzīmēs, zilumos, izsitumos vai tādos ādas rajonos, kas ir cieti, sāpīgi, apsārtuši, bojāti, apdeguši, iekaisuši vai tetovēti. Jāpārbauda, vai injekcijas vieta nav apsārtusi, pietūkusi vai sāpīga.

Pacienti vai aprūpētajam jāiesaka mainīt subkutāno injekciju vietas. Ja vienas devas ievadīšanai nepieciešama vairāk nekā viena injekcija, vienas injekcijas vietai jābūt vismaz 5 cm attālumā no citas injekcijas vietas.

Palynziq ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz bāli iedzeltens šķīdums. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja tas ir mainījis krāsu vai ir duļķains, vai tajā redzamas daļiņas.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Smaga sistēmiska paaugstinātas jutības reakcija vai vieglas līdz vidēji smagas akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas recidīvs pret pegvaliāzi, jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai citām PEGilētām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Paaugstinātas jutības reakcijas

Paaugstinātas jutības reakcijas ietver vairāku terminu grupu, tai skaitā akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas, citas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, angioedēmu un seruma slimību, kas var būt akūta vai hroniska, kā arī lokālās paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, reakcijas injekcijas vietā vai citas ādas reakcijas. Pacienti, kuri ārstēšanā lietojuši Palynziq, ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaksi, un tās var parādīties jebkurā ārstēšanas laikā. Palynziq var pastiprināt paaugstināto jutību arī pret citām PEGilētām injicējamām zālēm (skatīt „Palynziq ietekme uz citām PEGilētām injicējamām zālēm”). Paaugstinātas jutības reakcijas risks ir 2,6 reizes lielāks sākumterapijas/titrēšanas fāzes laikā salīdzinājumā ar uzturošās terapijas fāzi.

Paaugstinātas jutības reakciju ārstēšana ir atkarīga no reakcijas smaguma; klīnisko pētījumu laikā tika izmantota devas pielāgošana, ārstēšanas īslaicīga vai pilnīga pārtraukšana, papildu antihistamīna līdzekļu, pretināšanas, kortikosteroīdu, adrenalīna un/vai skābekļa lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu “Lietošanas veids” un 4.8. apakšpunktu).

### *Akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (III tips)*

Klīnisko pētījumu laikā novēroto akūto sistēmisko paaugstinātas jutības reakciju patoģenētiskais mehānisms bija ne-IgE mediētā III tipa (imūnkompleksu mediētā) paaugstinātā jutība (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Akūtu sistēmisku paaugstinātas jutības reakciju izpausmes ietver šādu pazīmju un simptomu kombināciju: ģībonis, hipotensija, hipoksija, dispnoja, sēkšana, diskomforts krūtīs / spiediena sajūta krūtīs, tahikardija, angiodēma (sejas, lūpu, acu un mēles pietūkums), piesarkums, izsitumi, nātrene, nieze un kuņģa-zarnu trakta simptomi (vemšana, slikta dūša un caureja). Akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas tika uzskatītas par smagām, ņemot vērā cianozes esamību vai skābekļa piesātinājumu ( $\text{SpO}_2$ ), kas mazāks par vai vienāds ar 92%, hipotensiju (sistoliskais asinsspiediens zem 90 mm Hg pieaugušajiem) vai ģīboni. Četriem no 16 (1%, 4/285) pacientiem bija kopumā 5 akūtu sistēmisku paaugstinātas jutības reakciju epizodes, kas tika uzskatītas par smagām. Paaugstinātas jutības reakciju risks ir 6 reizes lielāks sākumterapijas/titrēšanas fāzes laikā salīdzinājumā ar uzturošās terapijas fāzi.

Akūtu sistēmisku paaugstinātas jutības reakciju gadījumā nepieciešama ārstēšana ar adrenalīnu un tūlītēja medicīniskā palīdzība. Pacienti, kuri lieto šīs zāles, jāizraksta adrenalīna injekcijas ierīce (automātiskais injektors vai pilnšļirce/pildspalvveida pilnšļirce). Pacienti jāinformē, ka Palynziq terapijas laikā viņiem vienmēr jāņem līdzi adrenalīna injekcijas ierīce. Pacients un novērotājs jāiemāca atpazīt akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes un simptomus, jāiemāca pareizi lietot adrenalīna injekcijas ierīci ārkārtas situācijā un jāinformē par nepieciešamību nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību. Izrakstot Palynziq, jāpārskata risks, kas saistīts ar adrenalīna lietošanu. Sīkāku informāciju skatīt adrenalīnu saturošo zāļu informācijā. Viegla līdz vidēji smaga akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas recidīva gadījumā pacientam nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība un Palynziq lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Tā kā pastāv akūtu sistēmisku paaugstinātas jutības reakciju risks, sākumterapijas un titrēšanas laikā pirms katras devas ievadīšanas nepieciešama premedikācija (skatīt 4.2. apakšpunktu „Lietošanas veids”). Pacienti jānorāda kā premedikāciju lietot H1 receptora antagonistu, H2 receptora antagonistu un pretkrampju līdzekli. Uzturošās terapijas laikā var apsvērt premedikācijas lietošanu pirms nākamajām injekcijām, ņemot vērā pacienta Palynziq panesamību. Vismaz pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā, kad pacients injekciju sev ievada pats (t. i., kad ievadīšana nenotiek veselības aprūpes speciālista uzraudzībā), ievadīšanas laikā un vismaz 60 minūtes pēc ievadīšanas kādai personai ir jāuzrauga pacients (skatīt 4.2. apakšpunktu „Lietošanas veids”).

### *Citas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas*

Ja rodas citas smagas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, anafilakse, smaga angiodēma, smaga seruma slimība) pacientam nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība un Palynziq lietošana pilnībā jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### ***Atkārtota ievadīšana pēc akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas***

Pēc pirmās vieglās vai vidēji smagās akūtas sistēmiskās paaugstinātas jutības reakcijas izžušanas ārstējošajam ārstam jāapsver zāļu atkārtotas ievadīšanas risks un ieguvumi. Ja tiek veikta atkārtota ievadīšana, pirmā deva jāievada ar premedikāciju veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas ārstēšanā. Ārstējošajam ārstam jāturpina lietot premedikāciju vai jāapsver tās lietošanas atsākšana.

### Devu titrēšana un laiks līdz atbildes reakcijai

Laiks līdz atbildes reakcijai (fenilalanīna koncentrācija asinīs  $\leq 600$  mikromoli/l) starp pacientiem atšķiras. Laiks līdz atbildes reakcijas sasniegšanai bija diapazonā no 0,5 līdz 54 mēnešiem. Vairums pacientu (67%) atbildes reakciju sasniedza 18 ārstēšanas mēnešu laikā. Vēl 8% pacientu atbildes reakciju uz Palynziq sasniedza pēc 18 ārstēšanas mēnešiem. Ja pacientam pēc 18 ārstēšanas mēnešiem netiek sasniegta klīniski būtiska fenilalanīna koncentrācijas asinīs samazināšanās, jāapsver zāļu lietošanas turpināšana. Ārsts kopā ar pacientu var izlemt turpināt Palynziq terapiju tiem pacientiem, kuriem novērojami citi ieguvumi (piem., spēja palielināt proteīnu uzņemšanu no parastas pārtikas vai neirokognitīvo simptomu uzlabošanās).

### Palynziq ietekme uz citām PEGilētām injicējamām zālēm

PEGilētiem proteīniem piemīt spēja izraisīt imūnsistēmas atbildes reakciju. Tā kā pegvaliāzes PEG daļai piesaistās antivielas, pastāv iespēja, ka tās piesaistīsies citām PEGilētām zālēm un pastiprināsies paaugstinātā jutība pret citām PEGilētām injicējamām zālēm. Palynziq vienas devas pētījumā pieaugušiem pacientiem ar FKU, diviem pacientiem, kuri vienlaikus saņēma PEG daļu saturošas medroksiprogesterona acetāta suspensijas injekcijas, radās paaugstinātas jutības reakcijas. Vienam no diviem pacientiem paaugstinātas jutības reakcija radās 15. dienā pēc vienas Palynziq devas ievadīšanas 15 minūšu laikā pēc medroksiprogesterona acetāta ievadīšanas, pēc tam akūta sistēmiska paaugstinātas jutības reakcija radās 89. dienā 30 minūšu laikā pēc nākamās medroksiprogesterona acetāta injicējamās suspensijas devas ievadīšanas. Otrajam pacientam paaugstinātas jutības reakcija radās 40. dienā pēc vienas Palynziq devas ievadīšanas 10 minūšu laikā pēc medroksiprogesterona acetāta injicējamās suspensijas ievadīšanas. Palynziq klīniskajos pētījumos vairumam pacientu pēc ārstēšanas ar Palynziq izveidojās anti-PEG IgM un IgG klases antivielas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Anti-PEG antivielu klīniskā ietekme uz citām PEG saturošām zālēm nav zināma.

### Hipofenilalaninēmija

Klīniskajos pētījumos 46% pacientu izveidojās hipofenilalaninēmija (fenilalanīna koncentrācija asinīs mazāka par 30 mikromoliem/l divos secīgos mērījumos). Hipofenilalaninēmijas rašanās risks ir 2,1 reizi lielāks uzturošās terapijas fāzes laikā salīdzinājumā ar sākumterapijas/titrēšanas fāzi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Fenilalanīna koncentrāciju asinīs ieteicams kontrolēt vienu reizi mēnesī. Hipofenilalaninēmijas gadījumā proteīnu uzņemšana ar pārtiku jāpalielina līdz atbilstošam līmenim un pēc tam pēc nepieciešamības jāsamazina Palynziq deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja, neskatoties uz atbilstošu proteīnu uzņemšanu, pacientiem saglabājas hipofenilalaninēmija, paredzams, ka visefektīvākais veids hipofenilalaninēmijas novēršanai būs devas samazināšana. Pacienti, kuriem izveidojas hipofenilalaninēmija, jākontrolē reizi 2 nedēļās, kamēr fenilalanīna koncentrācija asinīs sasniedz klīniski pieņemamu diapazonu. Hroniskas hipofenilalaninēmijas klīniskās sekas ilgtermiņā nav zināmas.

Pamatojoties uz pētījumiem dzīvniekiem, hipofenilalaninēmija grūtniecēm ar FKU, kuras ārstēšanā lieto Palynziq, var būt saistīta ar nevēlamiem iznākumiem auglim (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Pirms grūtniecības un grūtniecības laikā fenilalanīna koncentrācija asinīs jākontrolē biežāk.

### Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā pilnšļircē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par Palynziq lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumos dzīvniekiem ir konstatēta reproduktīvā toksicitāte mātītei, kas tika saistīta ar fenilalanīna koncentrācijas asinīs samazināšanos zemāk par normas koncentrāciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nekontrolēta fenilalanīna koncentrācija asinīs (hiperfenilalaninēmija) pirms grūtniecības un grūtniecības laikā ir saistīta ar palielinātu spontānā aborta un smagu iedzimtu defektu risku (tai skaitā mikrocefāliju un smagām sirds malformācijām), intrauterīnu augļa augšanas aizkavēšanos un intelektuāliem traucējumiem nākotnē ar zemu IQ. Ja grūtniecības laikā ir hipofenilalaninēmija, pastāv intrauterīnās augļa augšanas aizkavēšanās risks. Papildu riski nedzimušam bērnam hipofenilalaninēmijas dēļ nav konstatēti.

Jānodrošina, lai mātes fenilalanīna koncentrācija asinīs pirms grūtniecības un grūtniecības laikā būtu diapazonā no 120 līdz 360 mikromoliem/l. Palynziq lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar pegvaliāzi un nav pieejami alternatīvi veidi, kā kontrolēt fenilalanīna koncentrāciju asinīs.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pegvaliāze izdalās mātes pienā. Pieejamie toksikoloģijas dati dzīvniekiem liecina, ka pegvaliāze izdalās pienā. Šo dzīvnieku mazuliem netika konstatēta pegvaliāzes sistēmiska iedarbība. Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Tā kā nav datu par cilvēkiem, sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, Palynziq drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo risku zīdaiņiem.

#### Fertilitāte

Dati cilvēkiem nav pieejami. Pēc Palynziq lietošanas normālām žurku mātītēm tika konstatēta implantācijas pavājināšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Palynziq maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Paaugstinātas jutības reakcijas, kas ietver tādus simptomus kā reiboni vai ģīboni, var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Klīnisko pētījumu laikā vairumam pacientu radās reakcijas injekcijas vietā (93%), artralģija (86%) un paaugstinātas jutības reakcijas (75%). Klīniski visbūtiskākās paaugstinātas jutības reakcijas ir akūta sistēmiska paaugstinātas jutības reakcija (6%), angioedēma (7%) un seruma slimība (2%) (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Klīnisko pētījumu laikā visvairāk nevēlamo blakusparādību konstatēja sākumterapijas un titrēšanas fāzes laikā (laika periods, kamēr tiek sasniegta fenilalanīna koncentrācija asinīs zem 600 mikromoli/l, lietojot stabilu devu), kas atbilda laika periodam ar visaugstākajiem IgM klases antivielu un anti-PEG antivielu titriem. Laika gaitā, nostabilizējoties imūnsistēmas atbildes reakcijai, blakusparādību biežums samazinājās (skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri ārstēšanā lietoja Palynziq.

Biezums ir definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**2. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēšanā lietoja Palynziq**

| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>                             | <b>Nevēlamā(-ās) blakusparādība(-as)</b>                     | <b>Sākufterapija/titrēšana<sup>1</sup></b> | <b>Uzturošā terapija</b> |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi                        | Limfadenopātija                                              | Bieži (9,8%)                               | Ļoti bieži (16%)         |
| Imūnās sistēmas traucējumi                                      | Paaugstinātas jutības reakcija <sup>2</sup>                  | Ļoti bieži (65%)                           | Ļoti bieži (60%)         |
|                                                                 | Akūta sistēmiska paaugstinātas jutības reakcija <sup>3</sup> | Bieži (4,6%)                               | Bieži (1,7%)             |
|                                                                 | Angioedēma <sup>3</sup>                                      | Bieži (5,6%)                               | Bieži (2,8%)             |
|                                                                 | Seruma slimība <sup>3</sup>                                  | Bieži (2,1%)                               | Retāk (0,6%)             |
|                                                                 | Anafilakse <sup>4</sup>                                      | Nav zināmi                                 | Nav zināmi               |
| Nervu sistēmas traucējumi                                       | Galvassāpes                                                  | Ļoti bieži (42%)                           | Ļoti bieži (47%)         |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | Klepus <sup>2</sup>                                          | Ļoti bieži (19%)                           | Ļoti bieži (24%)         |
|                                                                 | Dispnoja <sup>2</sup>                                        | Bieži (4,2%)                               | Bieži (7,3%)             |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                                   | Sāpes vēderā <sup>2,5</sup>                                  | Ļoti bieži (19%)                           | Ļoti bieži (30%)         |
|                                                                 | Slikta dūša                                                  | Ļoti bieži (25%)                           | Ļoti bieži (28%)         |
|                                                                 | Vemšana                                                      | Ļoti bieži (19%)                           | Ļoti bieži (27%)         |
|                                                                 | Caureja                                                      | Ļoti bieži (13%)                           | Ļoti bieži (28%)         |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                                   | Alopēcija                                                    | Bieži (6,7%)                               | Ļoti bieži (21%)         |
|                                                                 | Nātrene                                                      | Ļoti bieži (25%)                           | Ļoti bieži (24%)         |
|                                                                 | Izsitumi                                                     | Ļoti bieži (33%)                           | Ļoti bieži (24%)         |
|                                                                 | Nieze                                                        | Ļoti bieži (25%)                           | Ļoti bieži (23%)         |
|                                                                 | Eritēma                                                      | Ļoti bieži (11%)                           | Bieži (6,7%)             |
|                                                                 | Ādas lobīšanās                                               | Retāk (0,4%)                               | Bieži (1,7%)             |
|                                                                 | Makulopapulozi izsitumi                                      | Bieži (3,5%)                               | Bieži (1,79%)            |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi                  | Artralģija <sup>3</sup>                                      | Ļoti bieži (79%)                           | Ļoti bieži (67%)         |
|                                                                 | Mialģija                                                     | Ļoti bieži (11%)                           | Ļoti bieži (12%)         |
|                                                                 | Locītavu pietūkums                                           | Bieži (6,0%)                               | Bieži (3,9%)             |
|                                                                 | Skeleta-muskuļu sistēmas stīvums                             | Bieži (4,2%)                               | Bieži (5,6%)             |
|                                                                 | Locītavu stīvums                                             | Bieži (6,3%)                               | Bieži (2,2%)             |

| Orgānu sistēmu klasifikācija                        | Nevēlamā(-ās) blakusparādība(-as)                            | Sākusimterapija/titrēšana <sup>1</sup> | Uzturošā terapija |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Reakcija injekcijas vietā <sup>3</sup>                       | Ļoti bieži (90%)                       | Ļoti bieži (66%)  |
|                                                     | Nogurums                                                     | Ļoti bieži (16%)                       | Ļoti bieži (24%)  |
| Izmeklējumi                                         | Hipofenilalaninēmija                                         | Ļoti bieži (15%)                       | Ļoti bieži (65%)  |
|                                                     | Samazināta komplementa faktora C3 koncentrācija <sup>6</sup> | Ļoti bieži (66%)                       | Ļoti bieži (73%)  |
|                                                     | Samazināta komplementa faktora C4 koncentrācija <sup>6</sup> | Ļoti bieži (64%)                       | Ļoti bieži (39%)  |
|                                                     | Palielināta augstas jutības CRO koncentrācija <sup>7</sup>   | Ļoti bieži (17%)                       | Ļoti bieži (13%)  |

<sup>1</sup> Sākusimterapijas un titrēšanas fāze atspoguļo laika periodu pirms fenilalanīna koncentrācija asinīs sasniedz rādītāju, kas mazāks par 600 mikromoliem/l, lietojot stabilu devu. Tiklīdz fenilalanīna koncentrācija asinīs sasniedz rādītāju, kas mazāks par 600 mikromoliem/l, lietojot stabilu devu, tiek uzskatīts, ka pacienti uzsāk uzturošās terapijas fāzi.

<sup>2</sup> Paaugstinātas jutības reakcijas ietver vairāku terminu grupu, tai skaitā akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas, un tās var izpausties ar dažādiem simptomiem, tai skaitā angioedēmu, reiboni, dispnoju, izsitumiem, seruma slimību un nātreni.

<sup>3</sup> Skatīt „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

<sup>4</sup> Anafilakses biežumu pēcreģistrācijas periodā nevar noteikt.

<sup>5</sup> Sāpes vēderā ietver šādus terminus: sāpes vēderā, sāpes vēdera augšējā daļā un diskomforta sajūta vēderā.

<sup>6</sup> Komplementa faktora C3/C4 samazināšanās ir definēta kā komplementa vērtības samazināšanās no normālas vai paaugstinātas vērtības sākuma stāvoklī līdz zemam rādītājam pēc sākuma stāvokļa.

<sup>7</sup> Atspoguļo augstas jutības CRO (hsCRP) koncentrācijas, kas pārsniedz normas augšējo robežu (lielākas nekā 0,287 mg/dl) 6 mēnešu laika periodā.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Artralģija un citi ar locītavām saistīti simptomi*

Klīniskajos pētījumos 86% pacientu radās epizodes, kas atbilda artralģijai (tai skaitā sāpes mugurā, skeleta-muskuļu sāpes, sāpes ekstremitātē un sāpes kaklā). Artralģija radās jau pirmās devas lietošanas laikā, un tā var rasties jebkurā ārstēšanas laikā. Artralģijas rašanās risks ir 3,1 reizi lielāks sākusimterapijas/titrēšanas fāzes laikā salīdzinājumā ar uzturošās terapijas fāzi.

Smaga artralģija (stipras sāpes, kas ierobežoja pašaprūpes spējas ikdienā) radās 5% pacientu. Artralģijas epizodes ārstēja ar papildu zālēm (piem., nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, glikokortikosteroīdi un/vai pretdrudža līdzekļi), devas samazināšanu, īslaicīgu ārstēšanas pārtraukšanu vai pilnīgu ārstēšanas pārtraukšanu, un 97% artralģijas epizožu bija izzudušas pētījuma beigās.

Ilgstoša artralģija (vismaz 6 mēnešus ilga) radās 7% pacientu. 96% epizožu gadījumā deva netika mainīta, un visas ilgstošās artralģijas epizodes izzuda bez sekām.

##### *Reakcijas injekcijas vietā*

Par reakcijām injekcijas vietā ziņoja 93% pacientu. Visbiežāk novērotās reakcijas injekcijas vietā (radās vismaz 10% pacientu) bija reakcija, eritēma, ziluma veidošanās, nieze, sāpes, pietūkums, izsitumi, indurācija un nātrene. Reakcijas injekcijas vietā rašanās risks ir 5,2 reizes lielāks sākusimterapijas/titrēšanas fāzes laikā salīdzinājumā ar uzturošās terapijas fāzi.

Reakcijas injekcijas vietā radās jau pirmās devas lietošanas laikā, un tās var rasties jebkurā ārstēšanas laikā. Vidējais reakcijas injekcijas vietā ilgums bija 10 dienas, un 99% reakciju injekcijas vietā bija izzudušas pētījuma beigās.

Trīs reakcijas injekcijas vietā atbilda granulomatoziem ādas bojājumiem (katra reakcija radās vienam pacientam): granulomatozs dermatīts (radās 15 mēnešus pēc Palynziq terapijas un ilga 16 dienas), ksantogranuloma (radās 12 mēnešus pēc Palynziq terapijas un ilga 21 mēnesi) un lipoīdā nekrobioze (radās 9 mēnešus pēc Palynziq terapijas un ilga 9 mēnešus). Lipoīdo nekrobiozi ārstēja ar steroīdu injekcijām, un tās komplikācijas radīja *Pseudomonas* infekcija. Visas reakcijas injekcijas vietā izzuda. Viens pacients ziņoja par mīksto audu infekciju, kas saistīta ar mezentērisko panikulītu, kuras dēļ ārstēšanu vajadzēja pilnībā pārtraukt.

#### *Ādas reakcijas (ne tikai reakcijas injekcijas vietā) ilga $\geq 14$ dienas*

Klīniskajos pētījumos 47% pacientu, kuri ārstēšanā saņēma Palynziq, radās ādas reakcijas (ne tikai reakcijas injekcijas vietā), kas ilga vismaz 14 dienas. Ādas reakciju, kas ilgst vismaz 14 dienas, rašanās risks ir 1,5 reizes lielāks sākumterapijas/titrēšanas fāzes laikā salīdzinājumā ar uzturošās terapijas fāzi.

Visbiežāk sastopamās ādas reakcijas (vismaz 5% pacientu) bija nieze, izsitumi, eritēma un nātrene. Citas ziņotās reakcijas bija ādas lobīšanās, ģeneralizēti izsitumi, eritematozi izsitumi, makulopapulozī izsitumi un niezoši izsitumi. Vidējais (SD) šo reakciju ilgums bija 63 (76) dienas, un 86% šo reakciju bija izzudušas pētījuma beigās.

#### Imūngenitāte

Visiem pacientiem, kuri ārstēšanā lietoja Palynziq, izveidojās stabila anti-pegvaliāzes (TAb) antivielu atbildes reakcija, gandrīz visi pacienti bija pozitīvi līdz 4. nedēļai. Vidējie TAb titri saglabājās stabili ilgstošas ārstēšanas laikā (vairāk nekā 3 gadus pēc ārstēšanas uzsākšanas). Gandrīz visiem ārstētajiem pacientiem tika konstatētas anti-fenilalanīna amonija liāzes (PAL) IgM klases antivielas laika periodā līdz 2 mēnešiem pēc terapijas uzsākšanas ar sastopamības un vidējo titru pakāpenisku samazināšanos. Anti-PAL IgG klases antivielas tika konstatētas gandrīz visiem pacientiem laika periodā līdz 4 mēnešiem un vidējie titri bija relatīvi stabili ilgstošas ārstēšanas laikā. Gandrīz visiem pacientiem tika konstatēta pegvaliāzes izraisīta anti-PEG IgM un IgG klases antivielu atbildes reakcija, un vidējie titri maksimumu sasniedza laika periodā no 1 līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas uzsākšanas un atgriezās sākotnējā līmenī laika periodā no 6 līdz 9 mēnešiem pēc ārstēšanas uzsākšanas. Vairumam pacientu tika konstatētas neitralizējošas antivielas (NAb), kas spēj inhibēt PAL enzīma aktivitāti vienu gadu pēc ārstēšanas uzsākšanas, un vidējie titri bija relatīvi stabili ilgstošas ārstēšanas laikā.

Visiem 16 pacientiem, kuriem radās akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas, bija negatīvs pegvaliāzei specifiskā IgE tests akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakcijas epizodes laikā vai neilgi pirms vai pēc tās. Šo reakciju patoģenētiskais mehānisms atbilda III tipa imūnkompleksu mediētai paaugstinātas jutības reakcijai, un tas bija visbiežāk sastopams agrīnās ārstēšanas fāzes laikā (sākumterapijas un titrēšanas periodos), kad agrīno imūnsistēmas atbildes reakciju noteica PEG IgM, PEG IgG un PAL IgM klases atbildes reakcija un C3/C4 koncentrācija bija viszemākā. Paaugstinātas jutības reakciju biežums samazinājās laika gaitā uzturošās terapijas fāzes laikā, jo samazinājās šo antivielu sastopamības biežums un C3/C4 koncentrācija atgriezās sākuma stāvokļa līmenī. Antivielu titri nebija paaugstinātas jutības reakciju prognostisks rādītājs.

Klīniskajos pētījumos tika konstatēta tieša saistība starp pegvaliāzes iedarbību plazmā un fenilalanīna koncentrācijas asinīs samazināšanos. Pegvaliāzes iedarbību plazmā galvenokārt noteica imūnsistēmas atbildes reakcija pret pegvaliāzi. Pacientiem ar zemākiem antivielu titriem pret visām analizētajām antivielām, tai skaitā NAb, bija augstāka pegvaliāzes koncentrācija, mazāka imūnmediētā pegvaliāzes klīrensa dēļ. Tādējādi šiem pacientiem pastāvēja lielāka hipofenilalaninēmijas attīstības iespēja. Pacientiem ar augstākiem antivielu titriem bija nepieciešamas lielākas devas, lai kompensētu klīrensu un nodrošinātu fenilalanīna koncentrācijas samazināšanos asinīs. Tomēr, tā kā antivielu titri būtiski atšķīrās starp pacientiem, netika noteikts konkrēts antivielu titrs un pegvaliāzes deva, kas nepieciešama būtiskai fenilalanīna koncentrācijas samazināšanai asinīs vai hipofenilalaninēmijas attīstībai. Agrīnā ārstēšanas fāzē (mazāk nekā 6 mēnešus pēc Palynziq lietošanas uzsākšanas), kad imūnmediētais klīrenss ir augsts un tiek lietotas mazas devas, pacientiem ar augstākiem antivielu titriem tika sasniegta mazāka fenilalanīna koncentrācijas samazināšanās asinīs. Pēc imūnsistēmas

agrīnās atbildes reakcijas nostabilizēšanās (vairāk nekā 6 mēneši pēc Palynziq lietošanas uzsākšanas) un devas pielāgošanas, lai nodrošinātu fenilalanīna koncentrācijas asinīs kontroli ilgtermiņā, pacientiem, kuri turpināja ārstēšanu, vidējā fenilalanīna koncentrācija asinīs turpināja samazināties (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ilgstošas terapijas laikā antivielu titri bija stabili, un devas palielināšana nebija saistīta ar antivielu titru pieaugumu. Tādējādi ilgstošas terapijas laikā stabilizējās arī vidējā lietotā deva, nodrošinot ilgstošu terapeitisku iedarbību.

#### Pediatriskā populācija

Dati par pediatriskiem pacientiem vecumā līdz 16 gadiem nav pieejami.

Ārstēšanu ar Palynziq ir saņēmuši divpadsmit pacienti (11 pacienti no pētījuma 301) vecumā no 16 līdz 18 gadiem. Nevēlamo blakusparādību veids un biežums bija līdzīgs pieaugušajiem novērotajam.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9 Pārdozēšana**

Klīniskajos pētījumos tika pētītas pegvaliāzes devas līdz 150 mg/dienā, un pēc šo augstāko devu lietošanas netika konstatēti specifiski simptomi. Atšķirības drošuma profilā netika konstatētas. Informāciju par nevēlamo blakusparādību ārstēšanas taktiku skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, enzīmi, ATĶ kods: A16AB19

Pegvaliāze ir rAvPAL, kas konjugēta ar lineāru 20 kDa NHS-PEG, izmantojot substitūcijas pakāpi no 28 līdz 44 moliem polimēra/molū proteīna. Vidējā molekulmasa ir aptuveni 1000 kDa, no kuras proteīna daļa veido aptuveni 248 kDa.

#### Darbības mehānisms

Pegvaliāze ir PEGilēts rekombinants fenilalanīna amonija liāzes enzīms, kas pārvērš fenilalanīnu amonijā un *trans*-kanēļskābē, kas no organisma galvenokārt izdalās aknu metabolisma veidā.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Palynziq efektivitāte FKU ārstēšanā ir pierādīta pacientiem ar fenilketonūriju pētījumā 301 — atklātā pētījumā par Palynziq terapijas uzsākšanu, un pētījumā 302 — pētījuma turpinājumā, kurā tika novērtēta efektivitāte.

#### *Pētījums 301: ārstēšanas uzsākšana (sākusimterapija un titrēšana)*

Pētījums 301 — atklāts, randomizēts (1:1), daudzcentru pētījums pacientiem ar FKU, lai novērtētu pašu pacientu ievadīta Palynziq drošumu un panesamību devas sākusimterapijas, titrēšanas/uzturēšanas fāzē. Tika iekļauts 261 pacients vecumā no 16 līdz 55 gadiem (vidējais vecums: 29 gadi) ar vidējo fenilalanīna koncentrāciju asinīs sākuma stāvoklī 1233 mikromoli/l. Uzsākot ārstēšanu, 253 (97%) pacientu fenilalanīna koncentrācijas asinīs kontrole bija nepietiekama (fenilalanīna koncentrācija asinīs lielāka par 600 mikromoliem/l) un 8 pacientiem fenilalanīna koncentrācija asinīs bija 600 mikromoli/l vai mazāka. Pacientiem, kuri iepriekš ārstēšanā bija lietojuši sapropterīnu, vajadzēja pārtraukt ārstēšanu vismaz 14 dienas pirms pirmās Palynziq devas. Sākuma stāvoklī 149 (57%) pacienti daļu no kopējā proteīna uzņēma ar medicīnisku pārtiku un 41 no 261 (16%) pacientu ievēroja diētu ar samazinātu fenilalanīna daudzumu (definēta kā vairāk nekā 75% kopējā proteīna uzņemšana ar medicīnisko pārtiku). Palynziq terapiju pacientiem uzsāka ar sākusimterapijas shēmu (2,5 mg vienu reizi nedēļā 4 nedēļas), ko pakāpeniski titrēja (palielināja devu un lietošanas biežumu), kamēr tika sasniegta randomizācijas mērķa deva — 20 mg vienu reizi dienā vai 40 mg vienu reizi dienā. Titrēšanas ilgums starp pacientiem atšķīrās un bija atkarīgs no pacienta devas panesamības (līdz 30 nedēļām). Šajā pētījumā uzturošās terapijas periods tika definēts kā vismaz 3 nedēļas ilga randomizētās devas — 20 mg vai 40 mg vienu reizi dienā, lietošana.

No 261 iekļautā pacienta 195 (75%) pacienti sasniedza randomizācijas uzturošo devu (103 pacienti grupā, kas lietoja 20 mg vienu reizi dienā, 92 pacienti grupā, kas lietoja 40 mg vienu reizi dienā). Pacientiem randomizācijas grupā, kas lietoja 20 mg vienu reizi dienā, uzturošās devas sasniegšanas laika mediāna bija 10 nedēļas (diapazons: no 9 līdz 29 nedēļām), un pacientiem grupā, kas lietoja 40 mg vienu reizi dienā, uzturošās devas sasniegšanas laika mediāna bija 11 nedēļas (diapazons: no 10 līdz 33 nedēļām). No 261 pacienta, kas tika iekļauts pētījumā 301, 152 pacienti turpināja dalību pētījuma 302 piemērotības noteikšanas periodā, un 51 pacients uzreiz pēc pētījuma 301 turpināja dalību pētījuma 302 ilgstošā pagarinājuma periodā.

#### *Pētījums 302: efektivitātes novērtējums*

Pētījums 302 bija pētījuma (pētījuma 301) turpinājums un ietvēra: atklātu piemērotības novērtēšanas periodu, dubultaklu, placebo kontrolētu, randomizētu lietošanas pārtraukšanas (RLP) periodu un ilgstošu, atklātu pagarinājuma periodu.

#### *Piemērotības novērtēšanas periods*

Kopumā 164 iepriekš ar Palynziq ārstēti pacienti (152 pacienti no pētījuma 301 un 12 pacienti no citiem Palynziq pētījumiem) turpināja ārstēšanu līdz 13 nedēļām.

No 164 pacientiem, kuri uzsāka dalību pētījuma 302 piemērotības noteikšanas periodā, 86 pacienti atbilda piemērotības kritērijiem (13 nedēļu laikā, lietojot randomizācijas devu, tika samazināta vidējā fenilalanīna koncentrācija asinīs vismaz par 20% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli pirms ārstēšanas) un turpināja dalību RLP, 12 pacientu pārtrauca ārstēšanu un 57 pacientu neuzsāka dalību RLP un turpināja Palynziq terapiju ilgstošā pētījuma 302 pagarinājuma periodā, kurā bija atļauta devas palielināšana.

#### *Randomizēts lietošanas pārtraukšanas (RLP) periods*

Dubultaklā, placebo kontrolētā RLP pacienti tika randomizēti, izmantojot attiecību 2:1, vai nu grupā, kas turpināja lietot randomizācijas devu (20 mg/dienā vai 40 mg/dienā), vai grupā, kas saņēma atbilstošu placebo 8 nedēļas.

Primārais mērķa kritērijs bija fenilalanīna koncentrācijas asinīs izmaiņas no RLP sākuma stāvokļa līdz RLP 8. nedēļai. Pacienti, kuri lietoja Palynziq, spēja saglabāt samazināto fenilalanīna koncentrāciju asinīs salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja placebo, kuriem pēc 8 nedēļām fenilalanīna koncentrācija asinīs palielinājās līdz rādītājiem, kādus konstatēja sākuma stāvoklī pirms ārstēšanas ( $p < 0,0001$ , skatīt 3. tabulu).

**3. tabula. Fenilalanīna koncentrācijas asinīs (mikromoli/l) vidējās izmaiņas no RLP sākuma stāvokļa līdz RLP 8. nedēļai pacientiem ar FKU (pētījums 302)**

| Randomizētā pētījuma grupa                    | Fenilalanīna koncentrācija asinīs (mikromoli/l) vidējais (SD) |                                   |                            | Vidējās izmaiņas no pētījuma 302 RLP sākuma stāvokļa līdz 8. nedēļai (95% TI) | Ārstēšanas atšķirība saskaņā ar vidējām izmaiņām (95% TI) p vērtība <sup>2</sup> |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | Pirms ārstēšanas sākuma stāvoklis <sup>1</sup>                | Pētījums 302 RLP sākuma stāvoklis | Pētījums 302 RLP 8. nedēļā |                                                                               |                                                                                  |
| Palynziq 20 mg vienu reizi dienā <sup>3</sup> | 1450,2 (310,5)<br>n = 29                                      | 596,8 (582,8)<br>n = 29           | 553,0 (582,4)<br>n = 26    | -23,3<br>(-156,2; 109,7)                                                      | -973,0<br>(-1204,2; -741,9)<br>p < 0,0001                                        |
| Placebo 20 mg vienu reizi dienā <sup>4</sup>  | 1459,1 (354,7)<br>n = 14                                      | 563,9 (504,6)<br>n = 14           | 1509,0 (372,6)<br>n = 13   | 949,8<br>(760,4; 1139,1)                                                      |                                                                                  |
| Palynziq 40 mg vienu reizi dienā <sup>3</sup> | 1185,8 (344,0)<br>n = 29                                      | 410,9 (440,0)<br>n = 29           | 566,3 (567,5)<br>n = 23    | 76,3<br>(-60,2; 212,8)                                                        | -588,5<br>(-830,1; -346,9)<br>p < 0,0001                                         |
| Placebo 40 mg vienu reizi dienā <sup>4</sup>  | 1108,9 (266,8)<br>n = 14                                      | 508,2 (363,7)<br>n = 14           | 1164,4 (343,3)<br>n = 10   | 664,8<br>(465,5; 864,1)                                                       |                                                                                  |

<sup>1</sup> Fenilalanīna koncentrācija asinīs pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Palynziq.

<sup>2</sup> Pamatojoties uz jauktu modeļa atkārtotu mērījumu (*mixed model repeated measures* — MMRM) metodi, kā sākuma stāvokļa fenilalanīna koncentrācijas asinīs koriģējošos faktorus izmantojot terapijas grupas, vizītes un terapijas grupas atkarībā no vizītes mijiedarbību (fenilalanīna koncentrācijas asinīs izmaiņu laika profils katrai ārstēšanas grupai tika novērtēts atsevišķi).

<sup>3</sup> 8. nedēļas analizē no Palynziq terapijas grupām (20 mg/dienā vai 40 mg/dienā) tika izslēgti deviņi pacienti: 4 pacienti nepabeidza dalību RLP nevēlamu notikumu dēļ (1 pacients pārtrauca ārstēšanu un 3 pacienti tika pārcelti uz ilgstošo pagarinājuma periodu), bet pārējiem 5 pacientiem netika veikts fenilalanīna novērtējums 8. nedēļas ietvaros (no 43. līdz 56. dienai).

<sup>4</sup> 8. nedēļas analizē no placebo grupām (20 mg/dienā vai 40 mg/dienā) tika izslēgti pieci pacienti: 1 pacients nepabeidza dalību RLP nevēlama notikuma dēļ un tika pārcelts uz ilgstošo pagarinājuma periodu, bet pārējiem 4 pacientiem netika veikts fenilalanīna novērtējums 8. nedēļas ietvaros (no 43. līdz 56. dienai).

Šī perioda laikā tika novērtēti arī neuzmanības un garastāvokļa simptomi. Šo 8 nedēļu laikā netika konstatēti atšķirīgi neuzmanības vai garastāvokļa rādītāji pacientiem, kas bija randomizēti placebo grupā, salīdzinājumā ar pacientiem, kas bija randomizēti Palynziq grupā.

#### Ilgstošs pagarinājuma periods

Pacienti turpināja Palynziq terapiju ilgstošā, atklātā pagarinājuma periodā, un ārsti pielāgoja devas (5, 10, 20, 40 un 60 mg/dienā), lai vēl vairāk samazinātu fenilalanīna koncentrāciju asinīs un uzturētu iepriekš sasniegto fenilalanīna koncentrāciju.

#### Pētījumā 301 un pētījumā 302 iegūtā ārstēšanas pieredze

Pētījumu beigās 188 no 261 pacienta bija saņēmuši vismaz 1 gadu ilgu ārstēšanu, 4 pacienti bija pabeiguši ārstēšanu un 69 pacientu bija pārtraukuši ārstēšanu pirmā gada laikā. No šiem 188 pacientiem 165 pacienti bija saņēmuši ārstēšanu vismaz 2 gadus, 22 pacienti bija pārtraukuši ārstēšanu otrajā gadā, bet 9 pacienti pārtrauca ārstēšanu pēc 2 ārstēšanas gadiem. No 100 pacientiem, kuri pārtrauca ārstēšanu, 40 pacienti ārstēšanu pārtrauca nevēlama notikuma dēļ, 29 pacienti ārstēšanu pārtrauca pēc sava lēmuma, 10 pacienti ārstēšanu pārtrauca pēc ārsta lēmuma un 21 pacients ārstēšanu pārtrauca citu iemeslu dēļ (piem., neturpināja kontroli, grūtniecība vai protokola pārkāpums).

Laika gaitā apkopotie efektivitātes rezultāti ir attēloti 4. tabulā un 1. attēlā.

#### Fenilalanīna koncentrācija laika gaitā

Vidējā fenilalanīna koncentrācija asinīs samazinājās no 1 233 mikromoliem/l sākuma stāvoklī līdz 565 mikromoliem/l 12. mēnesī (n=164) un 333 mikromoliem/l 24. mēnesī (n=89), un šis fenilalanīna vidējās koncentrācijas asinīs samazinājums saglabājās līdz 36. mēnesim (371 mikromols/l; n=84) (skatīt 4. tabulu un 1. attēlu). Izmaiņu mediāna salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija -634 mikromoli/l 12. mēnesī, -968 mikromoli/l 24. mēnesī un -895 mikromoli/l 36. mēnesī.

*Laika gaitā noteiktais neuzmanības novērtējums atbilstoši ADHD (Attention Deficit and Hyperactivity Disorder — uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma) skalai un apjukuma novērtējums atbilstoši PKU-POMS (Phenylketonuria Profile of Mood States — fenilketonūrijas pacientiem pielāgotā garastāvokļa novērtējuma) skalai*

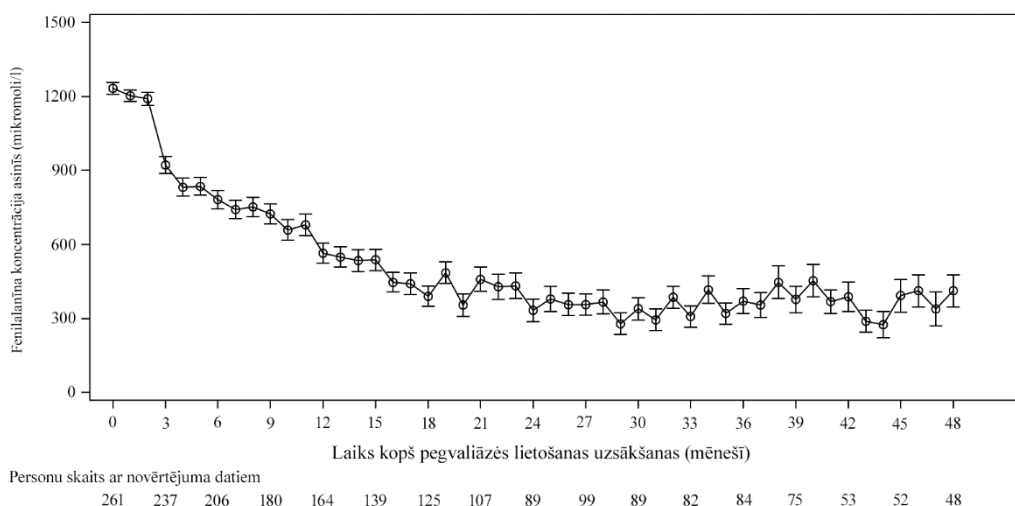
Neuzmanības simptomu novērtēšanai tika izmantota Uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma novērtējuma skalas (ADHD-RS IV — *Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale*) neuzmanības apakšskala, kuru aizpildīja pētnieks. ADHD-RS IV neuzmanības apakšskalas punktu skaits ir diapazonā no 0 līdz 27, lielāks punktu skaits liecina par smagākiem traucējumiem, bet punktu skaits, kas mazāks par 9, liecina, ka pacients ir asimptomātisks (t. i., punktu skaits ir normas diapazonā). Laika gaitā noteiktais ADHD neuzmanības apakšskalas punktu skaits ir attēlots 4. tabulā. Vidējais punktu skaita samazinājums (kas norāda uz uzlabošanos) salīdzinājumā ar ADHD-RS neuzmanības skalas rādītājiem sākuma stāvoklī bija lielāks par minimālo klīniski būtisko atšķirību (MCID — *minimal clinically important difference*) pieaugušajiem ar ADHD (definēts kā punktu skaita samazinājums vismaz par 5,2 punktiem) 18. mēnesī (n=168; samazinājums par 5,3 punktiem), 24. mēnesī (n=159; samazinājums par 5,9 punktiem) un 36. mēnesī (n=142; samazinājums par 6,6 punktiem). Pacientiem, kuriem sākuma stāvoklī ADHD neuzmanības punktu skaits bija > 9 (kas liecina par neuzmanības simptomiem sākuma stāvoklī), vidējais ADHD neuzmanības punktu skaita samazinājums salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (kas norāda uz uzlabošanas) pārsniedza MCID, kas aprēķināts pieaugušajiem ar ADHD, 12. mēnesī (n=80; samazinājums par 7,8 punktiem), 18. mēnesī (n=78; samazinājums par 8,9 punktiem), 24. mēnesī (n=76; samazinājums par 9,6 punktiem) un 36. mēnesī (n=66; samazinājums par 10,7 punktiem).

Garastāvokļa simptomi (apjukums, nogurums, depresija, saspringums/trauksme, dzīvesprieks un dusmas) tika novērtēti, izmantojot garastāvokļa novērtējuma (*Profile of Mood States* — POMS) rīku, kas pielāgots fenilketonūrijas pacientiem (PKU-POMS). Par visjutīgāko rīku, kas atbilda fenilalanīna koncentrācijas asinīs izmaiņām, tika atzīta PKU-POMS apjukuma apakšskala (punktu skaits diapazonā no 0 līdz 12 punktiem, lielāks punktu skaits liecina par smagākiem traucējumiem). Laika gaitā noteiktais PKU-POMS apjukuma apakšskalas punktu skaits ir attēlots 4. tabulā. Vidējās PKU-POMS apjukuma apakšskalas punktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (kas norāda uz uzlabošanas) bija lielākas par MCID (definēts kā punktu skaita samazinājums vismaz par 1 punktu) 12. mēnesī (n=130; samazinājums par 1,6 punktiem), 18. mēnesī (n=123; samazinājums par 2 punktiem), 24. mēnesī (n=116; samazinājums par 2,2 punktiem) un 36. mēnesī (n=103; samazinājums par 2,2 punktiem).

*Laika gaitā noteiktās izmaiņas proteīnu uzņemšanā ar neapstrādātu pārtiku*

Neapstrādātas pārtikas uzņemtā proteīna daudzuma mediāna 12. mēnesī (4 g pieaugums salīdzinājumā ar sākuma stāvokli), 24. mēnesī (14 g pieaugums salīdzinājumā ar sākuma stāvokli) un 36. mēnesī (20 g pieaugums salīdzinājumā ar sākuma stāvokli).

### 1. attēls. Vidējā (SE) fenilalanīna koncentrācija laika gaitā



### 4. tabula. Efektivitātes rezultāti 12. mēnesī, 18. mēnesī, 24. mēnesī un 36. mēnesī pacientiem, kas ārstēti ar Palynziq

|                                                                                                             | Sākuma stāvoklis | 12. mēnesis      | 18. mēnesis      | 24. mēnesis       | 36. mēnesis        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Fenilalanīna koncentrācija asinīs<sup>1</sup></b>                                                        |                  |                  |                  |                   |                    |
| N                                                                                                           | 261              | 164 <sup>2</sup> | 125 <sup>2</sup> | 89 <sup>2</sup>   | 84 <sup>2</sup>    |
| Vidējā (SD) fenilalanīna koncentrācija asinīs (mikromoli/l)                                                 | 1 233 (386)      | 565 (531)        | 390 (469)        | 333 (441)         | 371 (459)          |
| Izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (mikromoli/l)                                                     | -                | -662 (588)       | -883 (565)       | -882 (563)        | -911 (563)         |
| Vidējais (SD) Mediāni                                                                                       |                  | -634             | -920             | -968              | -895               |
| <b>ADHD neuzmanības<sup>3</sup> apakšskala (pētnieka vērtējums)</b>                                         |                  |                  |                  |                   |                    |
| N                                                                                                           | 253              | 178              | 175              | 166               | 147                |
| Vidējais (SD) neuzmanības punktu skaits                                                                     | 9,8 (6,1)        | 5 (4,9)          | 4,6 (4,7)        | 4,3 (4,6)         | 3,4 (4,5)          |
| Neuzmanības punktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (n) <sup>4</sup>                        | -                | n = 172          | n = 168          | n = 159           | n = 142            |
| Vidējais (SD) Mediāni                                                                                       |                  | -4,7 (5,6)<br>-4 | -5,3 (5,9)<br>-5 | -5,9 (6,1)<br>-5  | -6,6 (6,1)<br>-5   |
| <b>ADHD neuzmanības<sup>3</sup> apakšskala (pētnieka vērtējums) ar punktu skaitu sākuma stāvoklī &gt; 9</b> |                  |                  |                  |                   |                    |
| N                                                                                                           | 116              | 80               | 78               | 76                | 66                 |
| Vidējais (SD) neuzmanības punktu skaits                                                                     | 15,3 (4,1)       | 7,6 (4,9)        | 6,6 (5)          | 5,9 (4,9)         | 4,9 (5,3)          |
| Neuzmanības punktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (n) <sup>4</sup>                        | -                | n = 80           | n = 78           | n = 76            | n = 66             |
| Vidējais (SD) Mediāni                                                                                       |                  | -7,8 (5,5)<br>-7 | -8,9 (5,8)<br>-9 | -9,6 (5,9)<br>-10 | -10,7 (6,0)<br>-12 |

|                                                                                   | Sākuma stāvoklis | 12. mēnesis | 18. mēnesis | 24. mēnesis | 36. mēnesis |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>PKU-POMS apjukuma<sup>3</sup> apakšskala (pašvērtējums)</b>                    |                  |             |             |             |             |
| N                                                                                 | 170              | 181         | 178         | 168         | 152         |
| Vidējais (SD) apjukuma punktu skaits                                              | 4 (2,7)          | 2,4 (2,1)   | 2,1 (2,2)   | 2 (2,1)     | 1,9 (2,1)   |
| Apjukuma punktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (n) <sup>4</sup> | -                | n = 130     | n = 123     | n = 116     | n = 103     |
| Vidējais (SD)                                                                     |                  | -1,6 (2,5)  | -2 (2,8)    | -2,2 (2,7)  | -2,2 (3,0)  |
| Mediāni                                                                           |                  | -1          | -2          | -2          | -2          |
| <b>Proteīnu uzņemšana ar neapstrādātu pārtiku (g)</b>                             |                  |             |             |             |             |
| N                                                                                 | 250              | 160         | 111         | 83          | 80          |
| Vidējais (SD)                                                                     | 39 (28)          | 47 (29)     | 50 (27)     | 55 (27)     | 66 (27)     |
| Proteīnu uzņemšanas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (n) <sup>4</sup>    | -                | n = 154     | n = 106     | n = 80      | n = 78      |
| Vidējais (SD)                                                                     |                  | 9 (25)      | 12 (25)     | 16 (27)     | 24 (31)     |
| Mediāni                                                                           |                  | 4           | 9           | 14          | 20          |

<sup>1</sup> Fenilalanīna vērtības pēc sākuma stāvokļa tika piesaistītas tuvākajai mēneša vizītei (t. i., 1 mēneša ietvaros).

<sup>2</sup> Atspoguļo to pacientu skaitu, kuri datu apkopošanas beigu datumā bija sasnieguši ārstēšanas laika punktu (12. mēnesis/18. mēnesis/24. mēnesis/36. mēnesis) un kuriem tika veikts fenilalanīna novērtējums šajā laika punktā.

<sup>3</sup> ADHD neuzmanības/FKU-POMS apjukuma vērtības pēc sākuma stāvokļa tika piesaistītas tuvākajai 3 mēnešu vizītei (t. i., 3 mēnešu ietvaros).

<sup>4</sup> Izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli tika aprēķinātas, pamatojoties uz personām, kurām bija pieejami mērījumi abos laika punktos. Visām personām pētījuma sākumā netika noteikts ADHD neuzmanības punktu skaits un POMS apjukuma punktu skaits.

No 253 pacientiem, kuriem pētījuma 301 sākumā bija nepietiekama fenilalanīna koncentrācijas asinīs kontrole (fenilalanīna koncentrācija asinīs pārsniedza 600 mikromolus/l):

- 54% pacientu, 69% pacientu un 72% pacientu sasniedza fenilalanīna koncentrāciju asinīs  $\leq 600$  mikromoli/l attiecīgi pēc 12 mēnešiem, 24 mēnešiem un 36 mēnešiem;
- 44% pacientu, 62% pacientu un 67% pacientu sasniedza fenilalanīna koncentrāciju asinīs  $\leq 360$  mikromoli/l attiecīgi pēc 12 mēnešiem, 24 mēnešiem un 36 mēnešiem.

#### *Fenilalanīna koncentrācijas asinīs samazināšanās ietekme uz ADHD neuzmanības un PKU-POMS apjukuma rādītājiem*

Veicot ADHD neuzmanības apakšskalas un PKU-POMS apjukuma apakšskalas analīzi atkarībā no fenilalanīna koncentrācijas asinīs izmaiņām no sākuma stāvokļa, tika konstatēts, ka pacientiem ar vislielāko fenilalanīna samazinājumu novēroja vislielāko uzlabojumu ADHD neuzmanības apakšskalas un PKU-POMS apjukuma apakšskalas rādītājos.

#### Pediatriskā populācija

Dati par pediatriem pacientiem vecumā līdz 16 gadiem nav pieejami.

No 261 pacienta, kas piedalījās pētījumā 301, 11 pacienti iekļaušanas brīdī bija vecumā no 16 līdz 18 gadiem. Visiem 11 pacientiem bija nepietiekama fenilalanīna koncentrācijas asinīs kontrole (fenilalanīna koncentrācija asinīs pārsniedza 600 mikromolus/l) sākuma stāvoklī. Šie pacienti saņēma tādu pašu sākumterapijas/titrēšanas/uzturošas terapijas shēmu kā 18 gadus veci un vecāki šī pētījuma pacienti. Vidējās (SD) izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija 20 (323) mikromoli/l 12. mēnesī (n = 9), -460 (685) mikromoli/l 24. mēnesī (n = 5) un -783 (406) mikromoli/l 36. mēnesī (n = 5). No 11 pacientiem, kas sākotnēji tika iekļauti pētījumā 301, 3 pacienti sasniedza fenilalanīna koncentrāciju asinīs  $\leq 600$  mikromoli/l līdz 12. mēnesim, 7 pacienti šo sliekšņa vērtību sasniedza līdz 24. mēnesim, bet 8 pacienti šo sliekšņa vērtību sasniedza līdz 36. mēnesim.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Palynziq vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās hiperfenilalaninēmijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pegvaliāze ir PEGilēta, rekombinanta fenilalanīna amonija liāze (rAvPAL), kas iegūta no cianobaktērijas *Anabaena variabilis*, kas ekspresēta *Escherichia coli*. rAvPAL PEGilācijas mērķis ir samazināt imūnsistēmas spēju atpazīt rAvPAL bakteriālo proteīnu un pagarināt tā eliminācijas pusperiodu.

Pegvaliāzes farmakokinētikai piemīt būtiska variabilitāte viena pacienta ietvaros un starp dažādiem pacientiem, jo imūnsistēmas atbildes reakcija pieaugušajiem ar FKU ir nevienmērīga. Imūnā atbildes reakcija ietekmē klīrensu un laiku līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai. Imūnā atbildes reakcija stabilizējas 6 līdz 9 ārstēšanas mēnešu laikā.

### Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas subkutānas devas ievadīšanas (0,01, 0,03 vai 0,1 mg/kg) pegvaliāze uzsūcas lēnām;  $t_{max}$  mediāna ir no 3,5 līdz 4 dienām (individuālais diapazons no 2,5 līdz 7 dienām). Biopieejamību neietekmē dažādas injekciju vietas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Absolutā biopieejamība cilvēkiem nav zināma.

### Izkliede

Vidējais (SD) šķietamais izkļedes tilpums ( $V_z/F$ ) līdzsvara koncentrācijā pēc 20 mg un 40 mg devu ievadīšanas bija attiecīgi 26,4 l (64,8 l) un 22,2 l (19,7 l).

### Biotransformācija

Pēc iekļūšanas šūnā paredzams, ka fenilalanīna amonija liāze (PAL) tiks pakļauta katabolismam un sašķelta nelielos peptīdos un aminoskābēs; PEG molekula ir metaboliski stabila, un ir paredzams, ka tā tiks atdalīta no PAL proteīna un eliminēta galvenokārt renālās filtrācijas ceļā.

### Eliminācija

Pegvaliāzes klīrensu pēc atkārtotas devas ievadīšanas galvenokārt nodrošina imūnmediēti mehānismi. Klīniskajos pētījumos anti-PAL, anti-PEG un anti-pegvaliāzes antivielas galvenokārt piederēja IgG un IgM klasei. Tika konstatēti arī relatīvi nelieli IgE titri. Uzturošās terapijas fāzē paredzams, ka līdzsvara koncentrācija tiks sasniegta no 4 līdz 24 nedēļām pēc uzturošās devas lietošanas uzsākšanas. Vidējais (SD) eliminācijas pusperiods, lietojot 20 mg un 40 mg devu, bija attiecīgi 47,3 stundas (41,6 stundas) un 60,2 stundas (44,6 stundas). Eliminācijas pusperioda individuālās vērtības variēja diapazonā no 14 līdz 132 stundām. Paredzams, ka PEG molekula galvenokārt tiks eliminēta renālās filtrācijas ceļā.

### Linearitāte/nelinearitāte

Palielinot devu no 20 mg/dienā līdz 40 mg/dienā un no 40 mg/dienā līdz 60 mg/dienā, tika konstatēts lielāks devai proporcionāls iedarbības palielinājums.

### Īpašas pacientu grupas

Veicot pegvaliāzes koncentrācijas datu analīzi klīniskajos pētījumos, tika konstatēts, ka ķermeņa masa, dzimums un vecums būtiski neietekmē pegvaliāzes farmakokinētiku. Klīniskie pētījumi par nieru vai aknu darbības traucējumu ietekmi uz pegvaliāzes farmakokinētiku nav veikti.

## Iedarbība-efekts

FK/FD analīze, izmantojot III fāzes datus, uzrādīja inverso pegvaliāzes iedarbības- fenilalanīna atbildes reakcijas attiecību, ko varētu ietekmēt fenilalanīna uzņemšana ar uzturu. Ja pegvaliāzes C<sub>min</sub> koncentrācija plazmā ir mazāka nekā 10 000 ng/ml, pacientiem ar lielāku fenilalanīna uzņemšanu ar uzturu ir lielāka fenilalanīna koncentrācija asinīs salīdzinājumā ar pacientiem ar to pašu C<sub>min</sub> koncentrāciju un mazāku fenilalanīna uzņemšanu ar uzturu, kas liecina par enzīma (t. i., rAvPAL) piesātinājumu. Pie augstas pegvaliāzes C<sub>min</sub> koncentrācijas  $\geq 10\,000$  ng/ml fenilalanīna koncentrācija asinīs vairumā gadījumu (97%) ir  $\leq 30$  mikromoli/l, pat ja fenilalanīna uzņemšanas ar uzturu ir augsta. Tāpēc ir jāapsver pegvaliāzes devas samazināšana pacientiem ar hipofenilalaninēmiju, neskatoties uz proteīnu uzņemšanas atbilstošajiem līmeņiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Vienreizējas un atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos, kā arī attīstības un reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar pegvaliāzi tika konstatēts no devas atkarīgs ķermeņa masas pieauguma samazinājums, kas saistīts ar fenilalanīna koncentrācijas plazmā samazināšanos zem normas līmeņa normāliem dzīvniekiem (pērtiķiem, žurkām un trušiem). Fenilalanīna koncentrācijas plazmā pazemināšanās un ķermeņa masas pieauguma samazinājums bija atgriezenisks pēc terapijas pārtraukšanas.

Artēriju iekaisuma sastopamības biežums un smagums 4 un 39 nedēļu atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos Cynomolgus sugas pērtiķiem bija atkarīgs no devas, un to konstatēja daudzos orgānos un audos, lietojot klīniski būtiskas devas. Šajos pētījumos konstatētais artēriju iekaisums skāra mazās artērijas un arteriolas daudzos orgānos un audos, kā arī subkutāno injekciju vietās. Arterīts bija saistīts ar imūnsistēmas mediēto atbildes reakciju pēc hroniskas svešu olbaltumvielu ievadīšanas dzīvniekiem. Šajos pētījumos konstatētais asinsvadu iekaisums bija atgriezenisks pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

4 un 26 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām konstatēja no devas atkarīgu vakuolizāciju daudzos orgānos un audos, kas saistīta ar pegvaliāzes terapiju, lietojot klīniski būtiskas devas, bet šādas izmaiņas nekonstatēja Cynomolgus sugas pērtiķiem. Galvas smadzenēs vakuolizāciju nekonstatēja. Visos audos, izņemot nieres, atveseļošanās perioda beigās vakuolas izzuda vai to lielums samazinājās, kas liecina par daļēju atgriezeniskumu. Vakuolu veidošanās šo pētījumu laikā nebija saistīta ar orgānu toksicitāti atbilstoši klīniski ķīmiskajām/urīna analīzēm un histoloģiskajām analīzēm. Šīs atrades klīniskā nozīme un funkcionālās sekas nav zināmas.

Pegvaliāzes nevēlamā ietekme uz reproduktīvo funkciju un attīstību žurkām un trušiem bija atkarīga no devas un ietvēra implantāciju skaita samazināšanos, mazāku metienu, mazāku augļa svaru un palielinātu augļa izmaiņu skaitu. Papildu atrade trušiem ietvēra abortu skaita, augļa malformāciju un embrija/augļa letalitātes pieaugumu. Šo atradi novēroja mātītes toksicitātes gadījumā (ķermeņa masas samazināšanās, olnīcu svara samazināšanās un samazināta pārtikas uzņemšana), un tā bija saistīta ar izteikti samazinātu fenilalanīna koncentrāciju asinīs zem normas līmeņa tiem dzīvniekiem, kas neslimoja ar FKU. Mātītes fenilalanīna koncentrācijas samazināšanās ietekme uz embriofetālās attīstības efektu sastopamību netika noteikta.

Perinatālā/postnatālā pētījumā, lietojot pegvaliāzi subkutāni žurkām devā 20 mg/kg, tika konstatēta mazuļu masas samazināšanās, metiena lieluma samazināšanās un pēcnācēju dzīvildzes samazināšanās laktācijas perioda laikā, kā arī pēcnācēju seksuālās nobriešanas aizkavēšanās. Ietekme uz pēcnācējiem tika saistīta ar toksicitāti mātei.

Ar pegvaliāzi nav veikti ilgstoši iespējamās kancerogenitātes pētījumi vai mutagenitātes pētījumi. Pamatojoties uz pegvaliāzes darbības mehānismu, nav paredzama kancerogēna iedarbība.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Trometamols  
Trometamola hidrohlorīds  
Nātrija hlorīds  
*trans*-kanēļskābe  
Ūdens injekcijām

### **6.2 Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

Palynziq var uzglabāt noslēgtā blisterī ārpus ledusskapja (temperatūrā līdz 25 °C) līdz 30 dienām, sargājot no karstuma avotiem. Pēc izņemšanas no ledusskapja zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Sīkāku informāciju par uzglabāšanu ārpus ledusskapja (temperatūrā līdz 25 °C) skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

1 ml pilnšļirce, kas izgatavota no I klases borsilikāta stikla, ar nerūsošā tērauda 26. izmēra adatu, adatas aizsargierīci, polipropilēna virzuļa kātu un hlorbutila vai brombutila gumijas šļirces aizbāzni ar fluorpolimēra pārklājumu. Automātiskais adatas aizsargs sastāv no caurspīdīga polikarbonāta adatas aizsarga un nerūsošā tērauda atsperes adatas aizsarga iekšpusē. Pēc injekcijas atsperē izvēršas, liekot adatas aizsargam nosegt adatu.

#### Pilnšļirce 2,5 mg (balts virzulis)

Katrā kastītē ir 1 pilnšļirce.

#### Pilnšļirce 10 mg (zaļš virzulis)

Katrā kastītē ir 1 pilnšļirce.

#### Pilnšļirce 20 mg (zils virzulis)

Katrā kastītē ir 1 vai 10 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Pēc injekcijas adata automātiski ievielkas adatas aizsargā, kas droši nosedz adatu.

Norādījumi par Palynziq sagatavošanu un ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Īrija  
P43 R298

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2019. gada 03. maijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

BioMarin Pharmaceutical Inc.  
Galli Drive Facility  
46 Galli Drive  
Novato  
CA 94949  
Amerikas Savienotās Valstis

vai

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Īrija

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Palynziq tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī RAĪ jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, ieskaitot komunikācijas līdzekļus un izplatīšanas kārtību, un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

RAĪ jāpārlicinās, ka katrā dalībvalstī, kur notiek Palynziq tirdzniecība, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētajiem, kuri sagaidāms parakstīs, izsniegs un lietos Palynziq, ir pieejams vai tiek izsniegts šādu izglītojošo materiālu komplekts:

- izglītojošie materiāli ārstiem;
- pacientu informācijas komplekts.
- **Izglītojošajiem materiāliem ārstiem** jāietver šādi elementi:
  - zāļu apraksts;
  - ieteikumi veselības aprūpes speciālistiem.
- **Ieteikumiem veselības aprūpes speciālistiem** jāietver šādi pamata elementi:
  - informācija par akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakciju risku un detalizēta informācija par riska mazināšanas pasākumiem (premedikācija, apmācīts novērotājs, adrenalīna injekcijas ierīces ordinēšana);
  - akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakciju ārstēšana un informācija par atkārtotu ārstēšanu;
  - galvenā informācija, kas ir jāsniedz, un jautājumi, kuri jāpārrunā, pirms pacients patstāvīgi veic injekciju, konkrēti:
    - pacientu apmācība par akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakciju pazīmju un simptomu atpazīšanu un veicamajiem pasākumiem, ja šādas reakcijas rodas;
    - adrenalīna injekcijas ierīces ordinēšana un tās lietošanas apmācība;
    - prasības premedikācijai;
    - atbilstošu norādījumu sniegšana par pegvaliāzes patstāvīgu injicēšanu;
    - pacienta spēju patstāvīgi veikt injekciju novērtēšana;
    - apmācīta novērotāja nepieciešamība vismaz pirmos 6 terapijas mēnešus;
    - novērotāja apmācība par akūtas sistēmiskas paaugstinātas jutības reakciju pazīmju un simptomu atpazīšanu, par tūlītējas medicīniskās palīdzības meklēšanu reakcijas rašanās gadījumā un par to, kā pareizi ievadīt zāles ar adrenalīna injekcijas ierīci;
    - norādījumu pacientam un apmācītiem novērotājiem un pacienta brīdinājuma kartītes izsniegšana;
  - informācija par novērojumu pētījumu, lai novērtētu ilgtermiņa drošumu, un sadarbības ar šādu pētījumu (ja tāds ir pieejams) nozīmību.
- **Pacienta informācijas komplektam** jāietver šādi elementi:
  - lietošanas instrukcija;
  - norādījumi pacientiem un apmācītiem novērotājiem;
  - pacienta brīdinājuma kartīte.

- **Norādījumiem pacientiem un apmācītiem novērotājiem jāietver šādi galvenie punkti:**
  - smagu alerģisku reakciju pazīmju un simptomu apraksts;
  - informācija par pasākumiem, kas pacientam un/vai apmācītam novērotājam ir jāveic, ja rodas smaga alerģiska reakcija;
  - to riska mazināšanas pasākumu apraksts, kas ir jāveic smagu alerģisku reakciju riska mazināšanai, it īpaši šādi:
    - prasības premedikācijai;
    - prasība vienmēr nesāt sev līdzī adrenalīna injekcijas ierīci;
    - apmācīta novērotāja nepieciešamība vismaz pirmos 6 terapijas mēnešus;
  - nepieciešamība sazināties ar zāļu ordinētāju smagas alerģiskas reakcijas gadījumā pirms terapijas turpināšanas;
  - pacienta brīdinājuma kartītes nēsāšanas līdzī svarīgums.
- **Pacienta brīdinājuma kartītei ir jāietver šādi galvenie punkti:**
  - brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem, kuri pacientam sniedz medicīnisku palīdzību jebkurā laikā, ka pacients lieto Palynziq un ka ar šo zāļu lietošanu ir saistītas alerģiskas reakcijas;
  - smagu alerģisku reakciju pazīmes un simptomi un darbības, kuras jāveic, ja rodas šāda reakcija;
  - adrenalīna injekcijas ierīces un pacienta brīdinājuma kartītes nēsāšanas līdzī visu laiku nozīmīgums;
  - pacientam nepieciešamā kontaktinformācija ārkārtas situācijā un zāļu ordinētāja kontaktinformācija.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

2,5 MG KASTĪTE

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palynziq 2,5 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
pegvaliase

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 2,5 mg pegvaliāzes 0,5 ml šķīduma.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: trometamols, trometamola hidrohlorīds, nātrija hlorīds, *trans*-kanēļskābe, ūdens  
injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja (temperatūrā līdz 25 °C) līdz 30 dienām.

Datums, kad izņemts no ledusskapja: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Īrija  
P43 R298

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1362/001 2,5 mg pilnšļirce

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Palynziq 2,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**2,5 MG BLISTERA PĀRKLĀJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Palynziq 2,5 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē  
pegvaliase

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

BioMarin International Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Subkutānai lietošanai

Datums, kad izņemts no ledusskapja: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Atplēst šeit

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**  
**2,5 MG PILNŠĻIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Palynziq 2,5 mg injekcija  
pegvaliase  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,5 ml

**6. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### 10 MG KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palynziq 10 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
pegvaliase

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 10 mg pegvaliāzes 0,5 ml šķīduma.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: trometamols, trometamola hidrohlorīds, nātrija hlorīds, *trans*-kanēļskābe, ūdens  
injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja (temperatūrā līdz 25 °C) līdz 30 dienām.

Datums, kad izņemts no ledusskapja: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Īrija  
P43 R298

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1362/002 10 mg pilnšļirce

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Palynziq 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**10 MG BLISTERA PĀRKLĀJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Palynziq 10 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
pegvaliase

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

BioMarin International Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Subkutānai lietošanai

Datums, kad izņemts no ledusskapja: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Atplēst šeit

|                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA</b><br><b>10 MG PILNŠĻIRCE</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)</b> |
|---------------------------------------------------|

Palynziq 10 mg injekcija  
pegvaliase  
s.c.

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. LIETOŠANAS VEIDS</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS&lt;, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS&gt;</b> |
|-----------------------------------------------------------|

Lot

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS</b> |
|------------------------------------------------------|

0,5 ml

|                |
|----------------|
| <b>6. CITA</b> |
|----------------|

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### 20 MG KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palynziq 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
pegvaliase

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 20 mg pegvaliāzes 1 ml šķīduma.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: trometamols, trometamola hidrohlorīds, nātrijs hlorīds, *trans*-kanēļskābe, ūdens  
injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

10 pilnšļircēs

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja (temperatūrā līdz 25 °C) līdz 30 dienām.

Datums, kad izņemts no ledusskapja: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Īrija  
P43 R298

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg pilnšļirce  
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg pilnšļirces

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Palynziq 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**20 MG BLISTERA PĀRKLĀJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Palynziq 20 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
pegvaliase

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

BioMarin International Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Subkutānai lietošanai

Datums, kad izņemts no ledusskapja: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Atplēst šeit

|                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA</b><br><b>20 MG PILNŠĻIRCE</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)</b> |
|---------------------------------------------------|

Palynziq 20 mg injekcija  
pegvaliase  
s.c.

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. LIETOŠANAS VEIDS</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS</b> |
|------------------------------------------------------|

1 ml

|                |
|----------------|
| <b>6. CITA</b> |
|----------------|

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Palynziq 2,5 mg** šķīdums injekcijām pilnšļircē

**Palynziq 10 mg** šķīdums injekcijām pilnšļircē

**Palynziq 20 mg** šķīdums injekcijām pilnšļircē  
**pegvaliase**

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Palynziq un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Palynziq lietošanas
3. Kā lietot Palynziq
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Palynziq
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Palynziq un kādam nolūkam to lieto**

Palynziq satur aktīvo vielu pegvaliāzi — enzīmu, kas organismā spēj sašķelt vielu, ko sauc par fenilalanīnu. Palynziq lieto, lai ārstētu 16 gadus vecus un vecākus pacientus ar fenilketonūriju (FKU), retu iedzimtu slimību, kas izraisa no proteīniem pārtikā esošā fenilalanīna uzkrāšanos organismā. Cilvēkiem, kas slimo ar FKU, fenilalanīna līmenis ir augsts, un tas var izraisīt nopietnas veselības problēmas. Palynziq samazina fenilalanīna līmeni asinīs tiem pacientiem, kuri slimo ar FKU un kuru fenilalanīna līmeni asinīs nevar sasniegt zemāk par 600 mikromoliem/l ar citiem līdzekļiem, piemēram, diētu.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Palynziq lietošanas**

**Nelietojiet Palynziq šādos gadījumos:**

- ja Jums ir smaga alerģija pret pegvaliāzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai citām zālēm, kas satur polietilēnglikolu (PEG).

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Palynziq lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

#### Alerģiskas reakcijas

Lietojot Palynziq, Jums var rasties alerģiskas reakcijas. Ārsts Jums pastāstīs, kā rīkoties alerģisku reakciju gadījumā atkarībā no reakcijas smaguma, kā arī izrakstīs Jums papildu zāles reakcijas ārstēšanai.

Pirms Palynziq lietošanas pastāstiet ārstam, ja nevarat lietot vai nevēlaties lietot adrenalīna injekcijas ierīci, lai ārstētu smagu Palynziq izraisītu alerģisku reakciju.

***Palynziq var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas, kas var būt dzīvībai bīstamas,*** un tās var rasties jebkurā laikā pēc Palynziq injekcijas.

- ***Ja parādās kāds no turpmāk minētajiem simptomiem, pārtrauciet Palynziq injekciju.***
  - Sejas, acu, lūpu, mutes, rīkles, mēles, plaukstu un/vai pēdu pietūkums
  - Apgrūtināta elpošana vai sēkšana
  - Spiediena sajūta rīklē vai smakšanas sajūta
  - Apgrūtināta norīšana vai runāšana
  - Reiboņa sajūta vai ģībšana
  - Urīna vai izkārnījumu nesaturēšana
  - Ātra sirdsdarbība
  - Nātrene (niezoši, virs ādas līmeņa pacelti izsitumi), kas ātri izplatās
  - Piesarkums
  - Stipras krampjveida vai parastas sāpes vēderā, vemšana vai caureja
- ***Lietojiet adrenalīna injekcijas ierīci, kā norādījis ārsts, un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.***

Ārsts Jums izrakstīs adrenalīna injekcijas ierīci, ko izmantot smagas alerģiskas reakcijas gadījumā. Ārsts apmācīs Jūs un cilvēku, kas Jums palīdz, kad un kā lietot adrenalīnu. Vienmēr ņemiet līdzi adrenalīna injekcijas ierīci.

***Vismaz pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā kādam jābūt kopā ar Jums,*** kamēr pats veicat Palynziq injekciju. Šai personai jāpaliek ar Jums kopā vismaz 1 stundu pēc injekcijas, lai novērotu, vai Jums neparādās smagas alerģiskas reakcijas pazīmes vai simptomi, un nepieciešamības gadījumā jāveic Jums adrenalīna injekcija un jāaizsauc neatliekamā medicīniskā palīdzība.

***Ja Jums rodas smaga alerģiska reakcija, neturpiniet Palynziq lietošanu,*** kamēr neesat konsultējies ar ārstu, kas Jums izrakstīja Palynziq. Pastāstiet ārstam, ka Jums bija smaga alerģiska reakcija. Ārsts Jums pateiks, vai varat turpināt lietot Palynziq terapiju.

#### Laiks, kas nepieciešams fenilalanīna līmeņa asinīs pazemināšanai

Ārsts sākumā Jums nozīmēs mazu Palynziq devu un lēnām to palielinās. Pāies laiks, kamēr tiks atrasta deva, kas vislabāk samazina fenilalanīna līmeni asinīs. Vairumam cilvēku atbildes reakcija ir 18 mēnešu laikā, bet reizēm ir nepieciešami līdz pat 30 mēneši.

#### Citu PEG saturošu zāļu injekcija Palynziq lietošanas laikā

Palynziq satur sastāvdaļu, ko sauc par polietilēnglikolu (PEG). Ja injicējat Palynziq kopā ar citām injicējamām zālēm, kas satur PEG, piemēram, PEGilētu medroksiprogesterona acetātu, Jums var rasties alerģiska reakcija. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras injicējat, pēdējā laikā esat injicējis vai varētu injicēt.

#### Pārāk zems fenilalanīna līmenis asinīs

Palynziq lietošanas laikā fenilalanīna līmenis asinīs var pārmērīgi samazināties. Ārsts reizi mēnesī pārbaudīs Jums fenilalanīna līmeni asinīs. Ja fenilalanīna līmenis asinīs Jums ir pārāk zems, ārsts var likt Jums mainīt diētu un/vai samazināt Palynziq devu. Ārsts reizi 2 nedēļās pārbaudīs Jums fenilalanīna līmeni asinīs, kamēr fenilalanīna līmenis asinīs atgriezīsies normas robežās.

#### **Bērni un pusaudži**

Nav zināms, vai Palynziq ir drošs un efektīvs bērniem un pusaudžiem ar FKU līdz 16 gadu vecumam, tāpēc to nevajadzētu lietot personām līdz 16 gadu vecumam.

#### **Citas zāles un Palynziq**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Palynziq lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, ja vien Jūsu stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar Palynziq un citi fenilalanīna koncentrācijas asinīs kontroles veidi Jums nepalīdz. Ja fenilalanīna līmenis grūtniecības laikā ir pārāk augsts vai pārāk zems, tas var kaitēt Jūsu bērnam. Jūs kopā ar ārstu izlemsiet, kā vislabāk samazināt fenilalanīna līmeni asinīs. Pirms grūtniecības un grūtniecības laikā ļoti svarīga ir fenilalanīna līmeņa kontrole.

Nav zināms, vai Palynziq nokļūst pienā un vai tas varētu ietekmēt Jūsu bērnu. Konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu par to, kā vislabāk barot bērnu, ja Jūs lietojat Palynziq.

Nav zināms, vai Palynziq ietekmē fertilitāti. Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēts, ka mātei var būt apgrūtināta grūtniecības iestāšanās, ja fenilalanīna koncentrācija ir patoloģiski zema.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Palynziq var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja Jums rodas smaga alerģiska reakcija.

### **Palynziq satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā pilnšļircē, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

## **3. Kā lietot Palynziq**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Palynziq ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija).

### **Deva**

- Sākumā Jūs lietosiet mazāko Palynziq devu. Jūs lietosiet 2,5 mg šļirci vienu reizi nedēļā vismaz pirmās 4 nedēļas. 2,5 mg pilnšļircei ir balts virzulis.
- Pēc tam ārsts lēnām palielinās devu un/vai Palynziq injekcijas biežumu. Ārsts Jums pateiks, cik ilgi katra deva jālieto. Laika gaitā lēnām palielinot devu, organisms spēj pielāgoties zālēm.
- Mērķis ir atrast dienas devu, kas samazina fenilalanīna līmeni asinīs līdz mērķa diapazonam — no 120 līdz 600 mikromoliem/l un neizraisa pārāk daudz blakusparādību. Lai sasniegtu mērķa fenilalanīna līmeni, pacientiem parasti nepieciešama dienas deva 20 mg, 40 mg vai 60 mg.

## Pakāpeniskas palielināšanas piemērs, lai sasniegtu mērķa fenilalanīna līmeni asinīs

| Palynziq deva un tās lietošanas biežums                          | Šļirces krāsa  |
|------------------------------------------------------------------|----------------|
| 2,5 mg vienu reizi nedēļā                                        | Balts virzulis |
| 2,5 mg divas reizes nedēļā                                       |                |
| 10 mg vienu reizi nedēļā                                         | Zaļš virzulis  |
| 10 mg divas reizes nedēļā                                        |                |
| 10 mg četras reizes nedēļā                                       |                |
| 10 mg dienā                                                      |                |
| 20 mg dienā                                                      | Zils virzulis  |
| 40 mg dienā<br>(divas 20 mg pilnšļirces injekcijas) <sup>1</sup> |                |
| 60 mg dienā<br>(trīs 20 mg pilnšļirces injekcijas) <sup>1</sup>  |                |

<sup>1</sup> Ja dienas devas ievadīšanai Jums nepieciešama vairāk nekā viena injekcija, visas injekcijas jāveic vienā un tajā pašā dienas laikā un injekciju vietām jābūt vismaz 5 centimetru attālumā vienai no otras. Nedaliet dienas devu, ievadot to visas dienas laikā.

- Ārstēšanas laikā ārsts turpinās pārbaudīt fenilalanīna līmeni asinīs un var pielāgot Palynziq devu vai likt Jums mainīt diētu.
- Ārstam reizi mēnesī jāpārbauda fenilalanīna līmeni asinīs, lai redzētu, vai šīs zāles Jums palīdz.

### Palynziq lietošanas uzsākšana

- Palynziq injekciju Jums veiks veselības aprūpes speciālists, kamēr Jūs (vai aprūpētājs) varēsiet to izdarīt pats.
- Ārsts Jums izrakstīs zāles, kuras jālieto pirms Palynziq injekcijas, piemēram, paracetamolu, feksofenadīnu un/vai ranitidīnu. Šīs zāles palīdz samazināt alerģiskas reakcijas simptomus.
- Veselības aprūpes speciālists Jūs uzraudzīs vismaz 1 stundu pēc Palynziq lietošanas, lai noteiktu, vai Jums neparādās alerģiskas reakcijas pazīmes vai simptomi.
- Ārsts Jums izrakstīs arī adrenalīna injekcijas ierīci, ko izmantot jebkādu smagu alerģisku reakciju gadījumā. Veselības aprūpes speciālists Jums arī pateiks, kādas ir smagas alerģiskas reakcijas pazīmes vai simptomi un kā rīkoties, ja tie parādās.
- Ārsts Jums parādīs, kā un kad lietot adrenalīna injekcijas ierīci. Vienmēr ņemiet to līdzi.

### Palynziq lietošanas turpināšana

- Zāles ir pieejamas pilnšļircēs ar 3 dažādiem stiprumiem (2,5 mg — ar baltu virzuli, 10 mg — ar zaļu virzuli vai 20 mg — ar zilu virzuli). Lai ievadītu nozīmēto devu, Jums var būt nepieciešama vairāk nekā viena pilnšļirce. Veselības aprūpes speciālists pateiks Jums, kura šļirce vai šļirču kombinācija Jums jālieto, kā arī parādīs Jums (vai aprūpētājam), kā injicēt Palynziq.
- Sadaļā „Lietošanas norādījumi” (šīs instrukcijas 7. punkts) ir aprakstīts:
  - o kā sagatavot un injicēt Palynziq un
  - o kā pareizi pēc lietošanas izmest Palynziq šļirci.
- Ārsts Jums pateiks, cik ilgu laika periodu pirms Palynziq lietošanas Jums jāturpina lieto zāles, piemēram, paracetamols, feksofenadīns un/vai ranitidīns.
- Vismaz pirmos 6 Palynziq terapijas mēnešus kādam jābūt Jums blakus, kad pats sev veicat Palynziq injekciju, kā arī šai personai jāizrauga Jūs vismaz 1 stundu pēc injekcijas, lai konstatētu smagas alerģiskas reakcijas pazīmes un simptomus un nepieciešamības gadījumā ievadītu Jums adrenalīna injekciju un izsauktu neatliekamo medicīnisko palīdzību.
  - o Ārsts iemācīs šai personai atpazīt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes un simptomus un to, kā veikt adrenalīna injekciju.
  - o Ārsts Jums pateiks, ja novērotājs Jums būs vajadzīgs ilgāk par 6 mēnešiem.
- Nemainiet uzņemta proteīna daudzumu, ja vien ārsts Jums neliek to darīt.

**Ja esat lietojis Palynziq vairāk nekā noteikts**

Pastāstiet ārstam, ja esat lietojis Palynziq vairāk nekā noteikts. Sīkāku informāciju par to, kā rīkoties atkarībā no simptomiem, skatīt 4. punktā.

**Ja esat aizmirsis lietot Palynziq**

Ja izlaižat devu, lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet divas Palynziq devas, lai aizvietotu izlaisto devu.

**Ja pārtraucat lietot Palynziq**

Ja pārtrauksiet lietot Palynziq terapiju, fenilalanīna koncentrācija asinīs visdrīzāk palielināsies. Pirms Palynziq terapijas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (*var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*) rodas dažādas smaguma pakāpes alerģiskas reakcijas. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt ādas izsitumi, nieze, galvas vai sejas pietūkums, niezošas vai asarojošas acis, klepus, apgrūtināta elpošana, sēkšana un reibonis. Ārsts Jums pastāstīs, kā ārstēt jebkādas alerģiskās reakcijas, ņemot vērā to nopietnību, un izrakstīs Jums papildu zāles reakcijas ārstēšanai. Dažas no šīm alerģiskajām reakcijām var būt daudz nopietnākas, nekā ir aprakstītas turpmāk, un tām ir nekavējoties jāpievērš uzmanība.

Nopietnas blakusparādības ir šādas:

- pēkšņas smagas alerģiskas reakcijas: (*bieži — var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem*). Pārtrauciet Palynziq injekciju, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām nopietnas pēkšņas alerģiskas reakcijas pazīmēm vai pazīmju kombināciju.
  - o Sejas, acu, lūpu, mutes, rīkles, mēles, plaukstu un/vai pēdu pietūkums
  - o Apgrūtināta elpošana vai sēkšana
  - o Spiediena sajūta rīklē vai smakšanas sajūta
  - o Apgrūtināta norīšana vai runāšana
  - o Reiboņa sajūta vai ģībšana
  - o Urīna vai izkārnījumu nesaturēšana
  - o Ātra sirdsdarbība
  - o Nātrene (niezoši, virs ādas līmeņa pacelti izsitumi), kas ātri izplatās
  - o Piesarkums
  - o Stipras krampjveida vai parastas sāpes vēderā, vemšana vai caureja

***Lietojiet adrenalīna injekcijas ierīci, kā norādījis ārsts, un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.*** Ārsts Jums izrakstīs adrenalīna injekcijas ierīci, ko izmantot smagas alerģiskas reakcijas gadījumā. Ārsts apmācīs un instruēs Jūs un cilvēku, kas Jums palīdz, kad un kā lietot adrenalīnu. Vienmēr ņemiet līdzi adrenalīna injekcijas ierīci.

***Nekavējoties*** sazinieties ar ārstu, ja Jums:

- parādās alerģiskās reakcijas veids, ko sauc par seruma slimību, un kas izpaužas kā drudža (augsta temperatūra), izsitumu, muskuļu un locītavu sāpju kombinācija (*bieži — var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem*)

## Citas blakusparādības

*Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*

- Ādas apsārtums, pietūkums, ziluma veidošanās, sāpīgums vai sāpes Palynziq injekcijas vietā
- Sāpes locītavās
- Komplementa faktoru C3 un C4 proteīnu (kas ir imūnsistēmas sastāvdaļas) daudzuma samazināšanās asins analīzē
- Alerģiska reakcija
- Pārāk zems fenilalanīna līmenis asins analīzēs
- Galvassāpes
- Izsitumi uz ādas
- Sāpes vēderā
- Slikta dūša
- Vemšana
- Nātrene (virs ādas līmeņa pacelti niezoši izsitumi)
- Nieze
- Plānāki mati vai matu izkrišana
- Klepus
- C-reaktīvā olbaltuma (CRO) daudzuma palielināšanās asins analīzē (CRO ir proteīns, kas liecina, ka Jums ir iekaisums)
- Palielināti kakla, padušu vai cirkšņa limfmezgli
- Ādas apsārtums
- Sāpes muskuļos
- Caureja
- Nogurums (noguruma sajūta)

*Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem*

- Apgrūtināta elpošana
- Locītavu stīvums
- Locītavu pietūkums
- Muskuļu stīvums
- Izsitumi uz ādas ar viegli nelīdzenu virsmu
- Pūšļu veidošanās ādas ārējā slānī vai ādas ārēja slāņa lobīšanās

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Palynziq**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz šļirces marķējuma, blistera pārklājuma un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Ja nepieciešams, Palynziq var uzglabāt ārpus ledusskapja (temperatūrā līdz 25 °C) līdz 30 dienām noslēgtā blisterī, nenovietojot karstuma avotu tuvumā. Uz neatvērtā zāļu blistera pierakstiet datumu, kad zāles izņemtas no ledusskapja. Ja zāles ir uzglabātas ārpus ledusskapja, tās nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī.

Nelietojiet šīs zāles, ja pilnšļirce ir bojāta vai ja pamanāt, ka šķīdums ir mainījis krāsu, saduļķojies vai tajā ir redzamas daļiņas.

Šļirces izmetiet drošā veidā. Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Palynziq satur**

- Aktīvā viela ir pegvaliāze.  
Katra 2,5 mg pilnšļirce satur 2,5 mg pegvaliāzes 0,5 ml šķīduma.  
Katra 10 mg pilnšļirce satur 10 mg pegvaliāzes 0,5 ml šķīduma.  
Katra 20 mg pilnšļirce satur 20 mg pegvaliāzes 1 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir trometamols, trometamola hidrohlorīds, nātrijs hlorīds (sīkāku informāciju skatīt 2. punktā), *trans*-kanēļskābe, ūdens injekcijām.

### **Palynziq ārējais izskats un iepakojums**

Palynziq šķīdums injekcijām (injekcija) ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz bāli iedzeltens šķīdums. Pilnšļircē ir iestrādāts automātisks adatas aizsargs.

#### Pilnšļirce 2,5 mg (balts virzulis)

Katrā 2,5 mg kastītē ir 1 pilnšļirce.

#### Pilnšļirce 10 mg (zaļš virzulis)

Katrā 10 mg kastītē ir 1 pilnšļirce.

#### Pilnšļirce 20 mg (zils virzulis)

Katrā 20 mg kastītē ir 1 vai 10 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Īrija  
P43 R298

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.**

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

## 7. Lietošanas norādījumi

### PIRMS LIETOŠANAS UZSĀKŠANAS

Izlasiet šos lietošanas norādījumus pirms Palynziq pilnšļirces lietošanas uzsākšanas, kā arī katru reizi, kad Jums izraksta jaunas zāles. Iespējams, ka atradīsiet šeit jaunu informāciju. Tāpat konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu par savu veselības stāvokli vai ārstēšanu.

Palynziq lietošanas laikā rūpīgi ievērojiet šos lietošanas norādījumus. Ja veselības aprūpes speciālists izlems, ka Jūs vai aprūpētais Palynziq injekcijas varat veikt mājās, veselības aprūpes speciālists pirms pirmās injekcijas Jums vai aprūpētajam parādīs, kā injicēt Palynziq. **Neveiciet** Palynziq injekciju, kamēr veselības aprūpes speciālists nav Jums vai aprūpētajam parādījis, kā injicēt Palynziq.

Nekavējoties konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu, ja Jums ir kādi jautājumi par Palynziq injicēšanu.

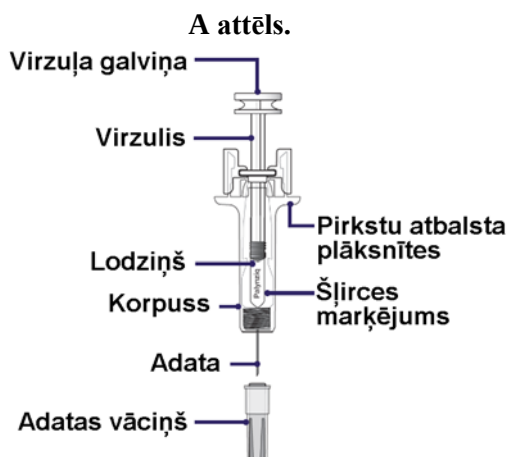
Nedodiet savas pilnšļirces citiem.

Norādījumus par uzglabāšanu skatīt šīs lietošanas instrukcijas 5. punktā „Kā uzglabāt Palynziq”.

### Svarīga informācija par Palynziq pilnšļirces lietošanu!

- Katru Palynziq pilnšļirci izmantojiet tikai vienu reizi. **Nelietojiet** Palynziq pilnšļirci vairāk nekā vienu reizi.
- **Nekad** neatvelciet atpakaļ virzuli.
- **Nenoņemiet** adatas vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.

A attēlā zemāk attēlots pilnšļirces izskats pirms lietošanas.



### Izvēlieties pareizo(-ās) Palynziq pilnšļirci(-es), kas nepieciešama(-as) devas ievadīšanai:

Pēc Palynziq pilnšļirces(-ču) saņemšanas pārbaudiet, vai uz kastītes(-ēm) ir nosaukums „Palynziq”.

- Ir pieejamas 3 atšķirīgu stiprumu Palynziq pilnšļirces: 2,5 mg, 10 mg un 20 mg.
- Lai ievadītu nozīmēto devu, Jums var būt nepieciešama vairāk nekā viena pilnšļirce. Veselības aprūpes speciālists pateiks Jums, kura šļirce vai šļirču kombinācija Jums jālieto. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet veselības aprūpes speciālistam.
- Pirms Palynziq injekcijas pārbaudiet katru kastīti un šļirci, lai pārliecinātos, ka Jums ir pareizā pilnšļirce, kas atbilst izrakstītajai devai.

## B attēls.

2,5 mg stiprums



10 mg stiprums



20 mg stiprums



## SAGATAVOŠANĀS INJEKCIJAI

### 1. darbība: sagatavojiet piederumus.

Atrodiet injekcijai nepieciešamos piederumus un novietojiet tos uz tīras, līdzenas virsmas. Izņemiet no ledusskapja vajadzīgo skaitu kastīšu, kas nepieciešamas devas ievadīšanai.

Piederumi, kas nepieciešami Palynziq injekcijai:

- Palynziq pilnšļirce(-es) noslēgtā(-os) blisterī(-os). Katrā blisterī ir 1 šļirce;
- marles salvete vai vates bumbiņa;
- 1 spirta salvete;
- 1 plāksteris;
- 1 asiem priekšmetiem paredzēts vai necaurdurams konteiners.

### 2. darbība: izņemiet Palynziq blisteri(-us) no kastītes un pārbaudiet derīguma termiņu.

- Izņemiet no ledusskapja kastītes, kas nepieciešamas devas ievadīšanai. Pārbaudiet uz kastītes norādīto derīguma termiņu. Ja derīguma termiņš ir beidzies, nelietojiet pilnšļirci, kas atrodas šajā kastītē.
- Atveriet katru kastīti un izņemiet noslēgto blisteri, kas nepieciešams devas ievadīšanai.
- Novietojiet katru noslēgto blisteri uz tīras, līdzenas virsmas bērniem un dzīvniekiem nepieejamā vietā.
- Ievietojiet kastīti ar atlikušajiem blisteriem atpakaļ ledusskapī. Ja ledusskapis nav pieejams, skatīt šīs lietošanas instrukcijas 5. punktu „Kā uzglabāt Palynziq”.

### 3. darbība: ļaujiet Palynziq blisterim(-iem) pastāvēt istabas temperatūrā 30 minūtes pirms atvēršanas.

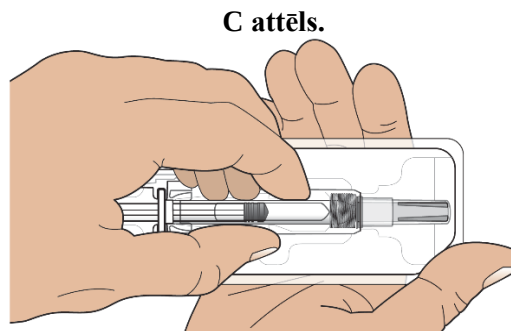
Ļaujiet noslēgtajam(-iem) blisterim(-iem) pastāvēt istabas temperatūrā **vismaz 30 minūtes**. Auksta Palynziq injicēšana var būt nepatīkama.

- **Nesildiet** pilnšļirci cita veidā. **Neizmantojiet** mikroviļņu krāsni un neievietojiet karstā ūdenī.

#### 4. darbība: izņemiet šļirci no blistera.

Noplēšiet blistera pārklājumu. Turiet pilnšļirci aiz korpusa vidusdaļas un izņemiet to no blistera (skatīt C attēlu).

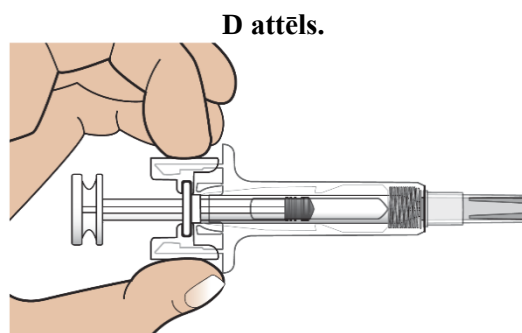
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā izskatās bojāta vai lietota. Injekcijai izmantojiet jaunu pilnšļirci.
- **Nenoņemiet** adatas vāciņu no pilnšļirces.
- **Nekratiet un neritiniet** šļirci plaukstās.



#### 5. darbība: pārbaudiet šļirces stiprumu un pārbaudiet, vai tajā nav redzamu daļiņu.

Pārbaudiet šļirces marķējumu, lai pārliecinātos, ka esat paņēmis pareizo stiprumu, kas atbilst izrakstītajai devai. Caur lodziņu (skatīt D attēlu) apskatiet šķidrumu. Šķidrumam jāizskatās dzidram un bezkrāsainam līdz viegli iedzeltenam. Var būt redzams gaisa burbulis.

- **Nesitiet** ar pirkstu pa šļirci un nemēģiniet izspiest gaisa burbuli ārā no šļirces.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums ir duļķains, mainījis krāsu vai tajā ir redzamas lielāka vai mazāka izmēra daļiņas. Injekcijai izmantojiet jaunu pilnšļirci.



## PALYNZIQ INJICĒŠANA

**6. darbība:** izvēlieties injekcijas vietu.

Ieteicamās injekcijas vietas ir:

- augšstilbu priekšējā vidējā daļa;
- vēdera apakšējā daļa, izņemot 5 cm rādiusā ap nabu.

Ja injekciju veic aprūpētājs, var izmantot arī sēžas augšējo daļu un augšdelmu mugurējo virsmu (skatīt E attēlu).

**Piezīme.**

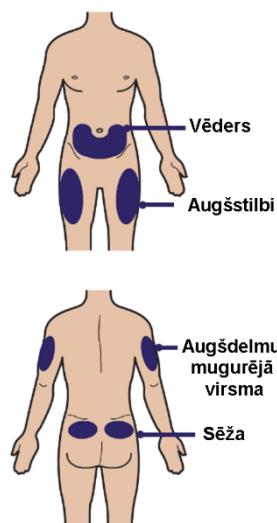
- **Neinjicējiet** pigmentētos ādas rajonos, rētās, dzimumzīmēs, zilumos, izsitumos vai tādos ādas rajonos, kas ir cieti, sāpīgi, apsārtuši, bojāti, apdeguši, iekaisuši vai tetovēti.
- Ja dienas devas ievadīšanai nepieciešama vairāk nekā 1 injekcija, injekciju vietām jābūt vismaz 5 centimetru attālumā vienai no otras (skatīt E un F attēlu).
- Katru dienu mainiet (rotējiet) injekciju vietas. Izvēlieties injekcijas vietu, kas atrodas vismaz 5 centimetru attālumā no iepriekšējā dienā lietotās(-ajām) injekciju vietas(-ām). Tā var būt tajā pašā ķermeņa vietā vai citā ķermeņa vietā (skatīt E un F attēlu).

**7. darbība:** kārtīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni (skatīt G attēlu).

**8. darbība:** notīriet izvēlēto vietu ar spirta salveti. Pirms injekcijas ļaujiet ādai nožūt vismaz 10 sekundes (skatīt H attēlu).

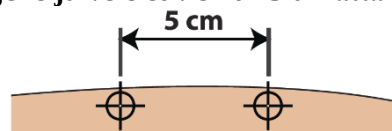
- **Nepieskarieties** notīrītajai injekcijas vietai.
- **Nenoņemiet** adatas vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt Palynziq injekciju.
- Pirms injekcijas pārlicinieties, ka adata nav bojāta vai saliekta.

**E attēls.**

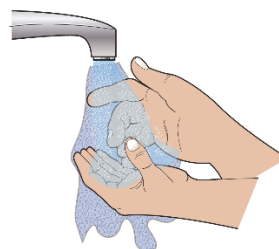


**F attēls.**

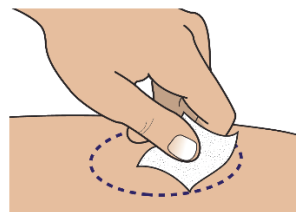
**Injekciju veiciet vismaz 5 cm attālumā**



**G attēls.**



**H attēls.**



## Injicējiet Palynziq

**9. darbība:** ar vienu roku turiet pilnšļirci aiz korpusa, vēršot adatu virzienā prom no sevis (skatīt I attēlu).

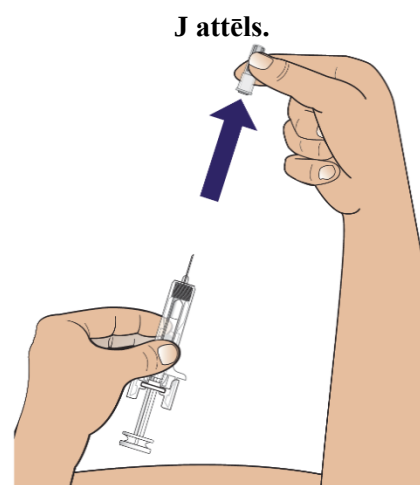
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā ir nokritusi. Injekcijai izmantojiet jaunu pilnšļirci.



**10. darbība:** noņemiet adatas vāciņu, velkot to virzienā taisni prom no adatas (skatīt J attēlu).

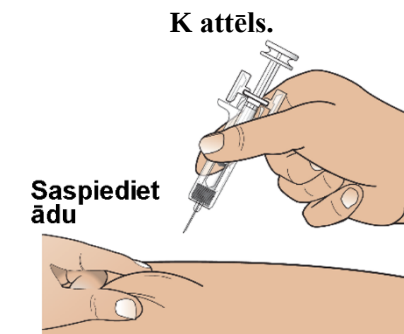
- Noņemšanas laikā **nesagriezi** adatas vāciņu.
- **Neturiet** pilnšļirci aiz virzuļa vai virzuļa galviņas, kamēr noņemat adatas vāciņu.

Adatas galā var būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli. **Nenoslaukiet** to. Izmetiet adatas vāciņu asiem priekšmetiem paredzētā vai necaurduramā konteinerā.



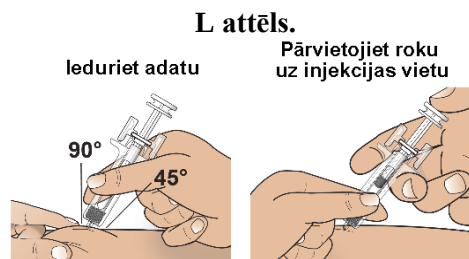
**11. darbība:** turiet pilnšļirces korpusu vienā rokā starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ar otru roku saspiediet ādu ap injekcijas vietu. Stingri turiet ādu (skatīt K attēlu).

- **Nepieskarieties** virzuļa galviņai, kamēr iedurat adatu ādā.

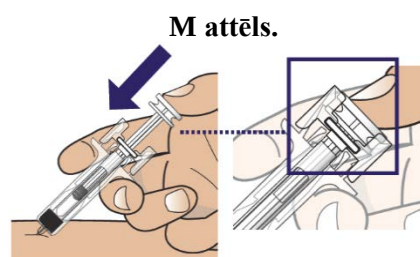


**12. darbība:** ar ātru kustību pilnībā ieduriet adatu saspīestajā ādā 45 līdz 90 grādu leņķī (skatīt L attēlu).

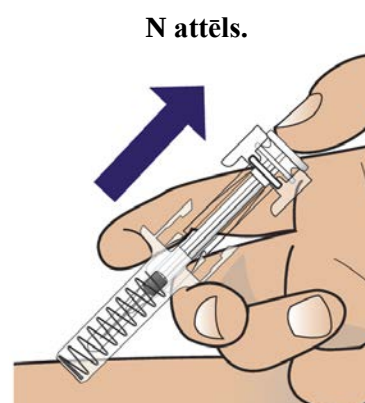
Atlaidiet saspīesto ādu. Ar šo pašu roku turiet šļirces apakšdaļu nekustīgi. Novietojiet otras rokas īkšķi uz virzuļa galviņas (skatīt L attēlu).



**13. darbība:** ar īkšķi lēnām un vienmērīgi nospiediet virzuli līdz galam, lai injicētu visas zāles (skatīt M attēlu). Lai injicētu 10 mg un 20 g stipruma zāles, var būt nepieciešams lielāks spiediens.



**14. darbība:** lēnām paceliet īkšķi uz augšu, lai atlaistu virzuli un ļautu adai automātiski nosegties šļirces korpusā (skatīt N attēlu).



### Injekcijas vietas aprūpe

**15. darbība:** veiciet injekcijas vietas aprūpi (ja nepieciešams).

Ja injekcijas vietā ir redzami asins pilieni, piespiediet injekcijas vietai sterilu vates bumbiņu vai marli un paturiet aptuveni 10 sekundes. Ja nepieciešams, Jūs varat pielīmēt injekcijas vietai plāksteri.

### Ja nepieciešama vairāk nekā viena šļirce:

**16. darbība:** ja veselības aprūpes speciālists Jums ir nozīmējis vairāk nekā vienu šļirci devas ievadīšanai, izmantojot katru šļirci, atkārtojiet no 4. līdz 15. darbībai, kā aprakstīts iepriekš.

**Ja devas ievadīšanai Jums nepieciešama vairāk nekā viena šļirce, katrai šļircei atkārtojiet no 4. līdz 15. darbībai.**

- **Piezīme. Neinjicējiet** vairākas injekcijas vienā un tajā pašā vietā. Injekciju vietām jāatrodas vismaz 5 centimetru attālumā vienai no otras. Informāciju par injekciju vietu izvēli skatīt 6. darbībā.
- Ja vienas devas ievadīšanai nepieciešamas vairākas injekcijas, Jums tās jāievada vienā un tajā pašā dienas laikā. Devu nedrīkst dalīt un ievadīt dienas garumā.

### PĒC INJEKCIJAS

#### Izmetiet izmantotās šļirces

Tūlīt pēc lietošanas ievietojiet izmantotās adatas un šļirces asiem priekšmetiem paredzētā vai necaurduramā konteinerā. Jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kā pareizi izmest konteineru. Šļirces izmetiet drošā veidā.