

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palynziq 2.5 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
Palynziq 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
Palynziq 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

## 2. GHAMLA KWALITTATIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 2.5 mg fiha 2.5 mg ta' pegvaliase f' soluzzjoni ta' 0.5 mL.  
Kull siringa mimlija għal-lest ta' 10 mg fiha 10 mg ta' pegvaliase f' soluzzjoni ta' 0.5 mL.  
Kull siringa mimlija għal-lest ta' 20 mg fiha 20 mg ta' pegvaliase f' soluzzjoni ta' 1 mL.

Il-qawwa tindika il-kwantità tal-phenylalanine ammonia lyase (rAvPAL) moiety ta' pegvaliase minghajr ma tiġi kkunsidrata il-PEGilazzjoni.

Is-sustanza attiva hija konjugat kovalenti tal-proteina phenylalanine ammonia lyase (rAvPAL)\* ma' NHS-methoxypolyethylene glycol (NHS-PEG).

\* *Anabaena variabilis* rAvPAL magħmula minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti f' *Escherichia coli*.

Il-potenza ta' dan il-prodott mediċinali m'għandhiex tiġi mqabbla ma' kwalunkwe proteina oħra PEGilata jew mhux PEGilata tal-istess klassi terapewtika. Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 5.1.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni bla kulur sa ffit safra, ċara sa ffit opalxenti, b'pH ta' 6.6 – 7.4.

Siringa mimlija għal-lest ta' 2.5 mg:

Osmolalità: 260 – 290 mOsm/kg

Siringa mimlija għal-lest ta' 10 mg u 20 mg:

Osmolalità: Soluzzjoni viskuża, 285 – 315 mOsm/kg

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Palynziq huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'fenilketonurija (PKU, *phenylketonuria*) li jkollhom 16-il sena jew aktar u li jkollhom kontroll mhux adegwat ta' phenylalanine fid-demmm (il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm ikunu oġġla minn 600 micromol/L) minkejja li qabel kien sar immaniġġjar bl-għażliet tat-trattament disponibbli.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament b'Palynziq għandu jkun immexxi minn tobbja li jkollhom esperjenza fl-immaniġġjar tal-PKU.

### Požoloġija

Qabel ma jinbeda t-trattament, irid jinkiseb il-livell ta' phenylalanine fid-demmm. Huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-livell ta' phenylalanine fid-demmm darba fix-xahar.

Il-konsum fid-dieta ta' phenylalanine għandu jibqa' konsistenti sakemm tiġi stabbilita doża ta' manteniment.

### *Skedi tad-dożaġġ*

#### Induzzjoni

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Palynziq hija 2.5 mg li tinghata darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat.

#### Titrazzjoni

Id-doża għandha tiżdied b'mod gradwali abbażi tat-tollerabilità għad-doża ta' manteniment ta' kuljum meħtieġa biex jinkiseb livell ta' phenylalanine fid-demmm ta' 120 sa 600 micromol/L skont it-Tabella 1.

#### Manteniment

Id-doża ta' manteniment tiġi individwalizzata biex jinkiseb kontroll tal-phenylalanine fid-demmm tal-pazjent (jiġifieri, livell ta' phenylalanine bejn 120 sa 600 micromol/L) wara li tiġi kkunsidrata t-tollerabilità tal-pazjent għal Palynziq u l-konsum fid-dieta tal-proteina (ara Tabella 1).

**Tabella 1: Skeda tad-dożaġġ rakkomandata**

|                          | Doża <sup>1</sup> li tinghata taht il-ġilda   | Tul ta' żmien qabel iż-żieda fid-doża li jmiss |
|--------------------------|---|--|
| Induzzjoni               | 2.5 mg darba fil-ġimgħa   | 4 ġimgħat <sup>2</sup>                         |
| Titrazzjoni              | 2.5 mg darbtejn fil-ġimgħa  | ġimgħa <sup>2</sup>                            |
|                          | 10 mg darba fil-ġimgħa  | ġimgħa <sup>2</sup>                            |
|                          | 10 mg darbtejn fil-ġimgħa   | ġimgħa <sup>2</sup>                            |
|                          | 10 mg erba' darbiet fil-ġimgħa  | ġimgħa <sup>2</sup>                            |
|                          | 10 mg kuljum  | ġimgħa <sup>2</sup>                            |
| Manteniment <sup>3</sup> | 20 mg kuljum  | 12 sa 24 ġimgħa <sup>2</sup>                   |
|                          | 40 mg kuljum<br>(żewġ injezzjonijiet konsekuttivi ta' siringa mimlija għal-lest ta' 20 mg) <sup>4</sup> | 16-il ġimgħa <sup>2</sup>                      |
|                          | 60 mg kuljum<br>(3 injezzjonijiet konsekuttivi ta' siringa mimlija għal-lest ta' 20 mg) <sup>4</sup>    | Doża massima rakkomandata                      |

<sup>1</sup> Jekk il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm ikunu taht 30 micromol/L, il-konsum fid-dieta tal-proteina għandu jiżdied għal-livelli xierqa, u mbagħad, jekk meħtieġ, id-doża ta' Palynziq għandha tiġi mnaqqsqa (ara sezzjoni 4.4, Livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm).

<sup>2</sup> Jista' jkun meħtieġ żmien addizzjonali qabel kull żieda fid-doża abbażi tat-tollerabilità tal-pazjent għal Palynziq.

<sup>3</sup> Id-doża ta' manteniment tiġi individwalizzata biex jinkiseb livelli ta' phenylalanine fid-demmm ta' bejn 120 sa 600 micromol/L.

<sup>4</sup> Jekk ikunu meħtieġa injezzjonijiet multipli għal doża waħda, l-injezzjonijiet għandhom jinghataw fl-istess hin tal-ġurnata u s-siti tal-injezzjoni għandhom ikunu mill-inqas 5 cm 'il bogħod minn xulxin. Id-doži m'għandhomx jinqas matul il-ġurnata (ara Metodu ta' kif għandu jinghata).

### Agġustamenti fid-doża

Matul it-titrazzjoni u l-manteniment tat-trattament ta' Palynziq, il-pazjenti jistgħu jiżviluppaw livelli ta' phenylalanine fid-demmm aktar baxxi minn 30 micromol/L. Biex jiġu mmaniġġjati livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm, il-konsum fid-dieta tal-proteina għandu jiżdied għal-livelli xierqa, u mbagħad, jekk meħtieġa, id-doża ta' Palynziq għandha tiġi mnaqqsa. F'pazjenti li jkollhom livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm minkejja livelli xierqa ta' konsum tal-proteina, it-tnaqqis fid-doża huwa mistenni li jkun l-aktar effettiv fl-immaniġġjar ta' livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm (ara sezzjoni 5.2, Effett tal-esponiment). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimagħtejn sakemm il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm jkun f' medda klinikament aċċettabbli (ara sezzjoni 4.4, Livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm).

Jekk il-livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm jiżviluppaw qabel ma jintlaħaq id-dożaġġ ta' kuljum, id-doża ta' Palynziq tista' titnaqqas għad-doża ta' titrazzjoni ta' qabel. Jekk il-livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm jiżviluppaw ladarba jintlaħaq id-dożaġġ ta' kuljum, id-doża tista' titnaqqas bi tnaqqis ta' mill-inqas 10 mg biex jinkisbu u jinżammu l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm fil-medda klinikament aċċettabbli. F'pazjenti li qed jesperjenzaw livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm fuq doża ta' 10 mg/jum, id-doża tista' titnaqqas għal 5 mg/jum.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Palynziq f'pazjenti pedjatriki mit-twelid sa' età ta' inqas minn 16-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Data attwalment disponibbli dwar pazjenti li jkollhom minn 16-il sena sa 18-il sena hija deskritta f'sezzjoni 4.8 u 5.1. Il-pożoloġija hija l-istess f'dawn il-pazjenti bħal fil-pazjenti adulti.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal taħt il-ġilda. Kull siringa mimlija għal-lest hi biex tintuża darba biss.

Minhabba l-potenzjal għal reazzjoni ta' sensittività eċċessiva sistemika akuta, hija meħtieġa medikazzjoni qabel kull doża matul l-induzzjoni u t-titrazzjoni (iż-żmien qabel ma jintlaħqu l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm ta' inqas minn 600 micromol/L waqt li fuq doża stabbli; ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw iSTRUZZJONIJET biex jiehdu medikazzjoni minn qabel b'antagonista tar-riċettur H1, antagonista tar-riċettur H2, u antipiretiku. Matul il-manteniment, il-medikazzjoni minn qabel tista' terġa' tiġi kkunsidrata għal injezzjonijiet sussegwenti abbażi tat-tollerabilità tal-pazjent għal Palynziq.

L-għoti tal-bidu għandu jitwettaq taħt is-supervizjoni ta' professjonista fil-qasam tal-kura tas-saħħa, u l-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal mill-inqas 60 minuta wara kull waħda minn dawn l-injezzjonijiet tal-bidu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Qabel l-ewwel doża ta' Palynziq, il-pazjent għandu jiġi mharreġ dwar is-sinjali u s-sintomi ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva sistemika akuta u biex ifittex kura medika immedjata jekk isseħħ reazzjoni, u dwar il-mod xieraq kif għandu juża apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina (awto-injettur jew siringa/pinna mimlija għal-lest).

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex iġorru apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina dejjem fuqhom matul it-trattament b'Palynziq.

Għal mill-inqas l-ewwel 6 xhur ta' trattament meta l-pazjent ikun qed jinjetta lilu nnifsu (jiġifieri, meta l-għoti ma jkunx taħt is-superviżjoni ta' professjonista fil-qasam tal-kura tas-saħħa), irid ikun hemm osservatur preżenti matul u għal mill-inqas 60 minuta wara kull għoti. L-osservatur ikun xi hadd li:

- jkun preżenti mal-pazjent matul u wara l-għoti ta' Palynziq,
- ikun kapaċi jagħraf is-sinjali u s-sintomi ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva sistemika akuta,
- jista' jċempel għal appoġġ mediku ta' emerġenza u jagħti l-adrenalina, jekk meħtieġ.

Wara 6 xhur ta' trattament b'Palynziq, il-ħtieġa għal osservatur tista' terġa' tiġi kkunsidrata.

Qabel awto-injezzjoni awtonoma, professjonista fil-qasam tal-kura tas-saħħa għandu:

- iħarreġ lill-pazjent u jevalwa l-kompetenza tal-pazjent għall-għoti li l-pazjent jagħti lilu nnifsu ta' dan il-prodott mediċinali.
- iħarreġ lill-osservatur biex jagħraf is-sinjali u s-sintomi ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva sistemika akuta u biex ifittex kura medika immedjata jekk isseħħ reazzjoni, u dwar il-mod xieraq kif għandu jintuża apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina (awto-injettur jew siringa/pinna mimlija għal-lest).

L-għoti mill-ġdid wara reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sistemika akuti ħfief għal moderati: It-tabib li jagħti r-riċetta għandu jikkunsidra r-riskji u l-benefiċċji tal-għoti mill-ġdid tal-prodott mediċinali wara l-fejtan tal-ewwel reazzjoni ta' sensittività eċċessiva sistemika akuta ħafifa għal moderata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). L-għoti mill-ġdid tal-ewwel doża jrid isir taħt is-superviżjoni ta' professjonista fil-qasam tal-kura tas-saħħa li jkun kapaċi jimmaniġġja reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sistemika akuti.

Is-siti tal-injezzjoni rakkomandati fuq il-ġisem huma: in-naħa tan-nofs tal-parti ta' quddiem tal-koxxa u n-naħa t'isfel tal-addome minbarra 5 cm direttament madwar iż-żokra. Jekk il-persuna li tiegħu ħsieb qed tagħti l-injezzjoni, in-naħa ta' fuq tal-warrani u n-naħa ta' wara tal-parti ta' fuq tad-driegħ huma wkoll siti tal-injezzjoni adegwati.

Palynziq m'għandux jiġi injettat fi tbajja' fuq il-ġilda, ċikatriċi, tbajja' tat-twelid, tbengil, raxx jew żoni fejn il-ġilda tkun iebes, tenera, ħamra, bil-feriti, maħruqa, infjammata jew bit-tattoos. Is-sit tal-injezzjoni għandu jiġi ċċekkjat għall-ħmura, nefha, jew sensittività.

Il-pazjenti jew il-persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jibdlu s-siti għal injezzjonijiet taħt il-ġilda. Jekk tkun meħtieġa aktar minn injezzjoni waħda għal doża waħda, kull sit tal-injezzjoni għandu jkun mill-inqas 5 cm 'il bogħod minn sit tal-injezzjoni ieħor.

Palynziq hu soluzzjoni minn ċara sa ffit opalexenti u minn bla kulur sa isfar ċar. Is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża jekk tkun bidlet il-kulur jew tkun imċajpra, jew jekk ikun fiha l-frak viżibbli.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva sistemika severa jew terġa' titfaċċa reazzjoni ta' sensittività eċċessiva sistemika akuta minn ħafifa għal moderata għal pegvaliase, kwalunkwe mill-eċċipjenti mnizzla fis-sezzjoni 6.1, jew prodott mediċinali PEGilat ieħor (ara sezzjoni 4.4).

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

##### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jkopru grupp ta' termini li jinkludu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemiki akuti, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemiki oħra bħal angjoedema u mard tas-serum li jistgħu jkollhom preżentazzjoni akuta jew kronika, u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva lokali bħal reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni jew reazzjonijiet oħra fil-ġilda. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inkluż anafilassi, ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'Palynziq u jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin matul it-trattament. Palynziq jista' wkoll iżid is-sensitività eċċessiva għal prodotti mediċinali li jistgħu jiġu injettati PEGilati (ara l-Effett ta' Palynziq fuq prodotti mediċinali li jistgħu jiġu injettati PEGilati oħra). Ir-riskju li sseħħ reazzjoni ta' sensitività eċċessiva huwa 2.6 drabi oghla fil-fażi ta' induzzjoni/titrazzjoni meta mqabbel mal-fażi tal-manteniment.

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għandu jiġi bbażat fuq is-severità tar-reazzjoni; fi provi kliniċi, dan kien jinkludi aġġustament tad-doża, interruzzjoni jew twaqqif tat-trattament, antistamini addizzjonali, antipiretiċi, kortikosteroidi, adrenalina u/jew ossiġnu (ara sezzjonijiet 4.2, metodu ta' kif għandu jingħata u 4.8).

##### *Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemiki akuti (Tip III)*

Il-mekkaniżmu sottostanti għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemiki akuti li kien osservat fi provi kliniċi kien sensitività eċċessiva tat-Tip III ma kienx medjat minn IgE (medjat minn kumpless immunitarju) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Manifestazzjonijiet ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemiki akuti kienu jinkludu kombinazzjoni tas-sinjali u s-sintomi akuti li ġejjin: sinkope, pressjoni baxxa, ipossija, dispnea, tħarħir, skonfort fis-sider/għafis fis-sider, takikardija, angjoedema (nefha tal-wieċċ, xufftejn, għajnejn, u lsiem), fwawar, raxx, urtikarja, ħakk, u sintomi gastrointestinali (rimettar, dardir, u dijarea). Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemiki akuti kienu kkunsidrati severi abbażi tal-preżenza taċ-ċijanosi jew saturazzjoni tal-ossiġnu (SpO<sub>2</sub>) anqas minn jew ugwali għal 92%, pressjoni baxxa (pressjoni tad-demem sistolika inqas minn 90 mm Hg fl-adulti) jew sinkope. Erbgħa minn 16-il pazjent (1%; 4/285) kellhom total ta' 5 episodji ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemiki akuti li kienu kkunsidrati severi. Ir-riskju li sseħħ reazzjoni ta' sensitività eċċessiva sistemika akuta huwa 6 darbiet oghla fil-fażi ta' induzzjoni/titrazzjoni meta mqabbel mal-fażi tal-manteniment.

Ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemiki akuti jeħtieġu trattament bl-adrenalina u kura medika immedjata. Għandu jkun preskritt apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina (awto-injettur jew siringa/pinna mimlija għal-lest) lill-pazjenti li qed jirċievu dan il-prodott mediċinali. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex iġorru l-apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina dejjem fuqhom matul it-trattament b'Palynziq. Il-pazjenti u l-osservatur għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jgħarfu s-sinjali u s-sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemiki akuti, fl-użu xieraq ta' emergenza tal-apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina, u l-ħtieġa li jfittxu kura medika immedjata. Ir-riskji assoċjati mal-użu tal-adrenalina għandhom jiġu kkunsidrati mill-ġdid meta tingħata riċetta għal Palynziq. Wieħed għandu jirreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-adrenalina għall-informazzjoni shiħa. Jekk terġa' titfaċċa reazzjoni ta' sensitività eċċessiva sistemika akuta ħafifa għal moderata, il-pazjenti għandhom ifittxu kura medika immedjata u Palynziq għandu jiġi mwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.3).

Minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemiki akuti, hija meħtieġa medikazzjoni qabel kull doża matul l-induzzjoni u t-titrazzjoni (ara sezzjoni 4.2, Metodu ta' kif għandu jingħata). Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu medikazzjoni minn qabel b'antagonista tar-riċettur H1, antagonista tar-riċettur H2, u antipiretiku. Matul il-manteniment, il-medikazzjoni minn qabel tista' tiġi kkunsidrata għal injezzjonijiet sussegwenti abbażi tat-tollerabilità tal-pazjent għal Palynziq. Għal mill-inqas l-ewwel 6 xhur ta' trattament meta l-pazjent

ikun qed jinjetta lilu nnifsu (jiġifieri, meta l-ġhoti ma jkunx taħt is-superviżjoni ta' professjonista fil-qasam tal-kura tas-saħħa), irid ikun hemm osservatur preżenti matul u għal mill-inqas 60 minuta wara kull ġhoti (ara sezzjoni 4.2, Metodu ta' kif għandu jingħata).

#### *Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemici oħra*

Għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemici severi oħra (eż. anafilassi, angjoedema severa, mard tas-serum sever), il-pazjenti għandhom ifittxu kura medika immedjata u Palynziq għandu jiġi mwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.3).

#### ***L-ġhoti mill-ġdid wara reazzjoni ta' sensitività eċċessiva sistemika akuta***

It-tabib li qed jagħti r-riċetta għandu jikkunsidra r-riskji u l-benefiċċji ta' li jerga' jingħata l-prodott mediċinali wara l-fejtan tal-ewwel reazzjoni ta' sensitività eċċessiva sistemika akuta hafifa għal moderata. Hekk kif jerga' jingħata, l-ewwel doża għandha tingħata flimkien mal-medikazzjoni minn qabel taħt is-superviżjoni ta' professjonista fil-qasam tal-kura tas-saħħa li jkun kapaċi jimmaniġġja reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemici akuti. It-tabib li jagħti r-riċetta għandu jkompli jew jikkunsidra li jerga' jkompli l-użu tal-medikazzjoni minn qabel.

#### It-titrazzjoni tad-doża u ż-żmien għal biex jinkiseb rispons

Iż-żmien għar-rispons (biex jintlaħqu livelli ta' phenylalanine fid-demmm ta'  $\leq 600$  micromol/L) ivarja fost il-pazjenti. Iż-żmien għal biex jintlaħaq rispons kien ivarja minn 0.5 għal 54 xahar. Il-maġġoranza tal-pazjenti (67%) laħqu rispons sa 18-il xahar ta' trattament totali. 8% tal-pazjenti addizzjonali rrispondew għal Palynziq wara 18-il xahar ta' trattament. Jekk pazjent ma jilhaqx tnaqqis rilevanti tal-livelli ta' phenylalanine fid-demmm wara 18-il xahar ta' trattament, jista' jiġi kkunsidrat li jitkompla t-trattament. It-tabib jista' jiddeċiedi, flimkien mal-pazjent, biex ikompli t-trattament b'Palynziq f'dawk il-pazjenti li juru effetti benefiċi (eż. il-kapaċità li jżidu l-konsum tal-proteina minn ikel li mhux mediku jew titjib ta' sintomi newrokonjittivi).

#### L-effett ta' Palynziq fuq prodotti mediċinali li jistgħu jiġu injettati PEGilati oħra

Proteini PEGilati għandhom il-potenzjali li jipprovokaw reazzjoni immuni. Minhabba li l-antikorpi jehlu mal-porzjon PEG ta' pegvaliase, jista' jkun hemm potenzjal għat-twaħħil ma' terapewtiċi PEGilati oħra u zieda fis-sensittività eċċessiva għal prodotti oħra li jistgħu jiġu injettati PEGilati. Fi studju ta' doża waħda ta' Palynziq f'pazjenti adulti b'PKU (fenilketonurija), żewġ pazjenti li kienu qed jirċievu injezzjonijiet fl-istess hin ta' sospensjoni ta' medroxyprogesterone acetate li fiha PEG kellhom reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. Wieheċ miż-żewġ pazjenti kellu reazzjoni ta' sensitività eċċessiva f'jum 15 wara doża waħda ta' Palynziq fi żmien 15-il minuta wara medroxyprogesterone acetate, u sussegwentament kellu reazzjoni ta' sensitività eċċessiva sistemika akuta f'jum 89 fi żmien 30 minuta wara d-doża li jmiss tas-sospensjoni ta' medroxyprogesterone acetate li tista' tiġi injettata. It-tieni pazjent kellu reazzjoni ta' sensitività eċċessiva f'jum 40 wara doża waħda ta' Palynziq fi żmien 10 minuti wara sospensjoni li tista' tiġi injettata ta' medroxyprogesterone acetate. Fi provi kliniċi b'Palynziq, il-maġġoranza tal-pazjenti żviluppaw antikorpi kontra l-PEG IgM u antikorpi IgG wara t-trattament b'Palynziq (ara sezzjoni 4.8). L-impatt ta' antikorpi kontra l-PEG fuq l-effetti kliniċi ta' prodott mediċinali oħra li fihom PEG mhux magħruf.

#### Livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm

Fi provi kliniċi, 46% tal-pazjenti żviluppaw livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm (livelli ta' phenylalanine fid-demmm aktar baxxi minn 30 micromol/L f'żewġ kejljet konsekuttivi). Ir-riskju li jseħħu livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm huwa 2.1 darbiet ogħla fil-fażi ta' manteniment meta mqabbel mal-fażi ta' induzzjoni/titrazzjoni (ara sezzjoni 4.8).

Huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-livell ta' phenylalanine fid-demmm darba fix-xahar. F'każ ta' livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm, il-konsum fid-dieta tal-proteina għandu jidded għal-livelli xierqa, u mbagħad, jekk meħtieġ, id-doża ta' Palynziq għandha tiġi mnaqqsa (ara sezzjoni 4.2). F'pazjenti li jkollhom livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm minkejja livelli adegwati ta' konsum tal-proteina, it-tnaqqis fid-doża huwa mistenni li jkun l-aktar effettiv fl-immanigġjar ta' livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm. Pazjenti li jżviluppaw livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimagħtejn sakemm il-livell ta' phenylalanine fid-demmm ikun f' medda klinikament aċċettabbli. Il-konsegwenzi kliniċi fit-tul ta' livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm mhux magħrufa.

Abbażi ta' studju fl-animali, il-livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm f'nisa tqal b'PKU (fenilketonurija) ittrattati b'Palynziq jistgħu jkunu assoċjati ma' riżultati avversi fil-fetu (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm għandhom jiġu mmonitorjati b'mod aktar frekwenti qabel u matul it-tqala.

### Sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull siringa mimlija għal-lest, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Palynziq f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva tal-omm li kienu assoċjati ma' tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' phenylalanine fid-demmm taħt il-livelli normali (ara sezzjoni 5.3).

Livelli ta' phenylalanine fid-demmm mhux ikkontrollati (livelli għolja ta' phenylalanine fid-demmm) qabel jew matul it-tqala huma assoċjati ma' riskju miżjud għal korriment, difetti tat-twelid maġġuri (li jinkludu mikroċefalija u malformazzjonijiet kardijaċi maġġuri), dewmien fl-iżvilupp tal-fetu ġol-utru u diżabilità intellettuali b'IQ baxx fil-futur). F'każ ta' livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm matul it-tqala, hemm riskju ta' dewmien fl-iżvilupp tal-fetu ġol-utru. Ma ġiex stabbilit riskju addizzjonali għat-tarbija mhux imwiċda minhabba livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm.

Il-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tal-omm iridu jiġu kkontrollati b'mod strett bejn 120 u 360 micromol/L kemm qabel u matul it-tqala. Palynziq mhux rakkomandat matul it-tqala sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara ma tkunx teħtieġ trattament b'pegvaliase u strateġiji alternattivi biex jiġu kkontrollati l-livelli ta' phenylalanine jkunu ntużaw għal kollox.

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk pegvaliase jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta tossikoloġika disponibbli fl-animali uri li kien hemm eliminazzjoni ta' pegvaliase fil-ħalib tas-sider. Ma ġiex identifikat esponiment sistemiku ta' pegvaliase fil-frieh ta' dawn l-animali. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Minhabba nuqqas ta' dejta mill-bniedem, Palynziq għandu jingħata biss lil nisa li qed iredgħu jekk il-benefiċċju potenzjali jkun ikkunsidrat li jegħleb ir-riskju potenzjali għat-tarbija tat-twelid.

### Fertilità

L-ebda dejta mill-bniedem mhi disponibbli. Kienu osservati impjantazzjonijiet imnaqqsa fi ġrieden nisa normali wara l-għoti ta' Palynziq (ara sezzjoni 5.3).



#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Palynziq ghandu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jinkludu sintomi bħal sturdament u sinkope jistgħu jaffettwaw l-kapaċità li ssuq jew thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi provi kliniċi, il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (93%), artralġija (86%), u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (75%). Ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva l-aktar klinikament sinifikanti jinkludu reazzjoni ta' sensitività eċċessiva sistemika akuta (6%), anġjoedema (7%), u mard tas-serum (2%) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Fi provi kliniċi, ir-rati ta' reazzjoni avversa kienu l-ogħla fil-fażijiet tal-induzzjoni u t-titrazzjoni (iż-żmien qabel ma jintlaħqu l-livelli ta' phenylalanine fid-demm kien inqas minn 600 micromol/L waqt li fuq doża stabbli) li jikkoincidu mal-perjodu meta t-titres ta' antikorpi IgM u kontra l-PEG kienu l-ogħla. Ir-rati naqsu maż-żmien għax ir-reazzjoni immuni laħqet il-maturità (ara s-sezzjoni tad-Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula).

##### Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 2 tipprovdi reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi fil-pazjenti ttrattati b'Palynziq.

Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 2: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'Palynziq**

| Sistema tal-klassifika tal-organi              | Reazzjoni(jiet) avversa(i)                                       | Induzzjoni/Titrazzjoni <sup>1</sup> | Manteniment        |
|--|--|-------------------------------------|--------------------|
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika      | Limfadenopatija  | Komuni (9.8%)                       | Komuni ħafna (16%) |
| Disturbi fis-sistema immuni                    | Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva <sup>2</sup>                 | Komuni ħafna (65%)                  | Komuni ħafna (60%) |
|  | Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva sistemika akuta <sup>3</sup> | Komuni (4.6%)                       | Komuni (1.7%)      |
|  | Anġjoedema <sup>3</sup>  | Komuni (5.6%)                       | Komuni (2.8%)      |
|  | Marda tas-serum <sup>3</sup>                                     | Komuni (2.1%)                       | Mhux komuni (0.6%) |
|  | Anafilassi <sup>4</sup>  | Mhux magħruf                        | Mhux magħruf       |
| Disturbi fis-sistema nervuża                   | Uġiġh ta' ras  | Komuni ħafna (42%)                  | Komuni ħafna (47%) |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Sogħla <sup>2</sup>  | Komuni ħafna (19%)                  | Komuni ħafna (24%) |
|  | Dispnea <sup>2</sup>   | Komuni (4.2%)                       | Komuni (7.3%)      |

| <b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>               | <b>Reazzjoni(jiet) avversa(i)</b>                             | <b>Induzzjoni/Titrazzjoni<sup>1</sup></b> | <b>Manteniment</b> |
|--|---|---|--------------------|
| Disturbi gastro-intestinali                            | Ugigh addominali <sup>2,5</sup>                               | Komuni hafna (19%)                        | Komuni hafna (30%) |
|  | Dardir  | Komuni hafna (25%)                        | Komuni hafna (28%) |
|  | Rimettar  | Komuni hafna (19%)                        | Komuni hafna (27%) |
|  | Dijarea   | Komuni hafna (13%)                        | Komuni hafna (28%) |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda     | Alopeċja  | Komuni (6.7%)                             | Komuni hafna (21%) |
|  | Urtikarja   | Komuni hafna (25%)                        | Komuni hafna (24%) |
|  | Raxx  | Komuni hafna (33%)                        | Komuni hafna (24%) |
|  | Ħakk  | Komuni hafna (25%)                        | Komuni hafna (23%) |
|  | Eritema   | Komuni hafna (11%)                        | Komuni (6.7%)      |
|  | Il-ġilda titqaxxar  | Mhux komuni (0.4%)                        | Komuni (1.7%)      |
|  | Raxx makulopapulari   | Komuni (3.5%)                             | Komuni (1.79%)     |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi  | Artralġija <sup>3</sup>                                       | Komuni hafna (79%)                        | Komuni hafna (67%) |
|  | Mijalġija   | Komuni hafna (11%)                        | Komuni hafna (12%) |
|  | Nefha fil-ġogi  | Komuni (6.0%)                             | Komuni (3.9%)      |
|  | Ebusija muskolu-skelettrali                                   | Komuni (4.2%)                             | Komuni (5.6%)      |
|  | Ebusija fil-ġogi  | Komuni (6.3%)                             | Komuni (2.2%)      |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata | Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni <sup>3</sup>                 | Komuni hafna (93%)                        | Komuni hafna (66%) |
|  | Gheja   | Komuni hafna (16%)                        | Komuni hafna (24%) |
| Investigazzjonijiet                                    | Livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm                     | Komuni hafna (15%)                        | Komuni hafna (65%) |
|  | Tnaqqis fil-fattur tal-komplement C3 <sup>6</sup>             | Komuni hafna (66%)                        | Komuni hafna (73%) |
|  | Tnaqqis fil-fattur tal-komplement C4 <sup>6</sup>             | Komuni hafna (64%)                        | Komuni hafna (39%) |
|  | Żieda fil-livelli ta' CRP ta' sensitività għolja <sup>7</sup> | Komuni hafna (17%)                        | Komuni hafna (13%) |

<sup>1</sup> Il-faži tal-induzzjoni u t-titrazzjoni tirrifletti ż-żmien qabel ma jintlahqu l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm ta' inqas minn 600 micromol/L waqt li fuq doża stabbli. Ladarba l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm inqas minn 600 micromol/L fuq doża stabbli jkunu ntlahqu, il-pazjenti wara kienu kkunsidrati li qeghdin fil-fazi tal-manteniment.

<sup>2</sup> Ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jkopru grupp ta' termini, li jinkludu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemici akuti, u jistgħu jimmanifestaw bħala firxa ta' sintomi li jinkludu anġjoedema, sturdament, dispnea, raxx, mard tas-serum, u urtikarja.

<sup>3</sup> Irreferi għat-Twissijiet u l-Prekawzzjonijiet Speċjali.

- <sup>4</sup> Il-frekwenza ta' anafilassi fl-ambitu ta' wara t-tqeghid fis-suq ma tistax tiġi ddeterminata.
- <sup>5</sup> L-uġiġh addominali jirrifletti t-termini li ġejjin: uġiġh addominali, uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq, u skonfort addominali.
- <sup>6</sup> It-tnaqqis fil-fattur tal-komplement C3/C4 huwa definit bil-bidla minn valur tal-komplement fil-linja bażi normali jew għoli għal valur tal-komplement ta' wara l-linja bażi baxx.
- <sup>7</sup> Jirrifletti livelli ta' CRP ta' sensitività għolja (hsCRP, *high sensitivity CRP*) oġhla mill-oġhla limitu tan-normali (akbar minn 0.287 mg/dl) fuq perjodu ta' 6 xhur.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Artralġija u sinjali u sintomi oħra relatati mal-ġogi*

Fi provi kliniċi 86% tal-pazjenti kellhom episodji konsistenti mal-artralġija (li jinkludu wġiġh fid-dahar, uġiġh muskuluskelettriku, uġiġh fl-estremittajiet, u wġiġh fl-għonq). L-artralġija seħhet sa mill-ewwel doża u tista' sseħh fi kwalunkwe ħin matul it-trattament. Ir-riskju li sseħh artralġija huwa 3.1 drabi oġhla fil-faži ta' induzzjoni/titrazzjoni meta mqabbel mal-faži tal-manteniment.

5% tal-pazjenti kellhom artralġija severa (uġiġh sever li jillimita attivitajiet tal-kura personali tal-ħajja ta' kuljum). L-episodji tal-artralġija kienu mmanigġjati bi prodotti mediċinali konkomitanti (eż., mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi, glukokortikoidi, u/jew antipiretiċi), tnaqqis fid-doża, interruzzjoni tat-trattament, jew waqfien mit-trattament, u 97% tal-episodji tal-artralġija fiequ saż-żmien sa meta tlesta l-istudju.

Seħhet artralġija persistenti (li damet mill-inqas 6 xhur) f'7% tal-pazjenti. Id-doża ma ġietx mibdula għal 96% tal-episodji u l-episodji kollha tal-artralġija persistenti fiequ mingħajr konsegwenzi.

##### *Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*

Ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu rrappurtati f'93% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni l-aktar komuni (li seħhew f'mill-inqas 10% tal-pazjenti) kienu reazzjoni, eritema, tbengil, ħakk, uġiġh, nefħa, raxx, ebusija, u urtikarja. Ir-riskju li jseħhu reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni huwa 5.2 drabi oġhla fil-faži ta' induzzjoni/titrazzjoni meta mqabbel mal-faži tal-manteniment.

Ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni seħhew sa mill-ewwel doża u jistgħu jseħhu fi kwalunkwe ħin matul it-trattament. Id-dewmien medju tar-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kien ta' 10 ijiem, u 99% tar-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni fiequ saż-żmien tat-tlestija tal-istudju.

Kienu rrappurtati tliet reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni konsistenti ma' feriti fuq il-ġilda granulomatużi (kull reazzjoni seħhet f'pazjent wiehed): dermatite granulomatuża (seħhet 15-il xahar wara t-trattament b'Palynziq u damet 16-il jum), ksantogranuloma (seħhet 12-il xahar wara t-trattament b'Palynziq u damet 21 xahar), u necrobiosis lipoidica diabetorum (seħhet 9 xhur wara t-trattament b'Palynziq u damet 9 xhur). Necrobiosis lipoidica diabetorum kienet ittrattata b'injezzjonijiet tal-isteroidi u kkumplikata b'infezzjoni *Pseudomonas*. Dawn ir-reazzjonijiet kollha fis-sit tal-injezzjoni fiequ. Pazjent wiehed irrapporta infezzjoni fit-tessut artab assoċjata ma' pannikulite mesenterika, li rriżultat fit-twaqqif tat-trattament.

##### *Reazzjonijiet tal-ġilda (mhux limitati għas-sit tal-injezzjoni) li damu ≥ 14-il jum*

Fi provi kliniċi, 47% tal-pazjenti ttrattati b'Palynziq kellhom reazzjonijiet tal-ġilda (mhux limitati għas-sit tal-injezzjoni) li damu mill-inqas 14-il jum. Ir-riskju ta' reazzjonijiet tal-ġilda li jdumu mill-inqas 14-il jum huwa 1.5 drabi oġhla fil-faži ta' induzzjoni/titrazzjoni meta mqabbel mal-faži tal-manteniment.

Ir-reazzjonijiet tal-ġilda l-aktar komuni (mill-inqas 5% tal-pazjenti) irrappurtati kienu ħakk, raxx, eritema, u urtikarja. Reazzjonijiet oħra rrappurtati kienu jinkludu ġilda titqaxxar, raxx ġeneralizzat, raxx eritematuż, raxx makulopapulari, u raxx bil-ħakk. Id-dewmien medju (SD) ta' dawn ir-reazzjonijiet kien ta' 63 (76) jum, u 86% ta' dawn ir-reazzjonijiet fiequ saż-żmien tat-tlestija tal-istudju.

## Immunogenicità

Il-pazjenti kollha ttrattati b'Palynziq żviluppaw rispons sostnut ta' antikorp kontra pegvaliase totali (TAb, *total anti-pegvaliase antibody*) bi kważi l-pazjenti kollha jsiru pożittivi sa Ġimgħa 4. Titres ta' TAb medji kienu sostnuti matul it-trattament fit-tul (aktar minn 3 snin wara l-bidu tat-trattament). IgM kontra phenylalanine ammonia lyase (PAL, *phenylalanine ammonia lyase*) kienet identifikata fi kważi l-pazjenti kollha ttrattati sa xahrejn wara l-bidu tat-trattament, b'incidenza u titres medji li jonqsu b'mod gradwali maż-żmien. IgG kontra PAL kienet identifikata fi kważi l-pazjenti kollha sa 4 xhur u t-titres medji kienu relattivament stabbli matul it-trattament fit-tul. Kienu identifikati risponsi ta' IgM u IgG kontra PEG ikkawżati minn pegvaliase fi kważi l-pazjenti kollha, b'titres medji li laħqu l-massimu fi żmien xahar sa 3 xhur wara l-bidu tat-trattament u mbaġħad marru lura għal-livelli fil-linja bażi fil-maġġoranza tal-pazjenti fi żmien 6 sa 9 xhur wara l-bidu tat-trattament. Kienu identifikati antikorpi newtralizzanti (NAb, *neutralising antibodies*) li għandhom il-kapaċità jinibixxu attività tal-enzimi ta' PAL fil-maġġoranza tal-pazjenti sa sena mill-bidu tat-trattament u titres medji kienu relattivament stabbli matul it- trattament fit-tul.

Is-16-il pazjent kollha li kellhom reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemici akuti kellhom test b'riżultat negattiv għal IgE speċifika għal pegvaliase fiż-żmien jew vicin iż-żmien tal-episodju tar-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva sistemici akuti. Dawn ir-reazzjonijiet kienu konsistenti ma' mekkanizmu ta' sensitività eċċessiva medjat minn kumpless immunitarju tat-Tip III u kienu l-aktar frekwenti fil-fażijiet bikrija tat-trattament (matul il-perjodi ta' induzzjoni u titrazzjoni) meta r-reazzjoni immuni tal-bidu kienet iddominata minn risponsi ta' PEG IgM, PEG IgG u PAL IgM u l-livelli C3/C4 kienu fl-aktar livell baxx li setgħu jkunu. Ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva naqsu maż-żmien matul il-manteniment hekk kif l-incidenza ta' dawn l-antikorpi naqset, u l-livelli C3/C4 marru lura għal-linja bażi. Il-preżenza tat-titres tal-antikorpi ma' kinitx tbassar ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.

Fi provi klinici, kienet osservata korrelazzjoni diretta bejn l-esponiment għal pegvaliase fil-plażma u t-tnaqqis ta' phenylalanine fid-demmm. L-esponiment għal pegvaliase fil-plażma kien dovut primarjament għar-reazzjoni immuni għal pegvaliase. Pazjenti b'titres tal-antikorpi aktar baxxi għall-analiti tal-antikorpi kollha inkluż NAb kellhom konċentrazzjonijiet ta' pegvaliase oghla minhabba inqas tneħħija ta' pegvaliase medjat b'mod immuni. Bħala konsegwenza, dawn il-pazjenti kienu aktar probabbli li jiżviluppaw livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm. Pazjenti b'titres tal-antikorpi oghla kienu jeħtieġu doži oghla biex jegħlbu t-tneħħija u jiksbu tnaqqis ta' phenylalanine fid-demmm. Madankollu, minhabba l-varjabbiltà sostanzjali fit-titres tal-antikorpi bejn il-pazjenti, l-ebda titre tal-antikorpi speċifiku ma kien ibassar id-doża ta' pegvaliase meħtieġa biex jinkiseb tnaqqis sostanzjali tal-phenylalanine fid-demmm, jew l-iżvilupp ta' livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demmm. Matul it-trattament tal-bidu (inqas minn 6 xhur wara l-għoti ta' Palynziq) meta t-tneħħija medjata b'mod immuni kienet għolja u d-doži kienu baxxi, il-pazjenti b'titres tal-antikorpi oghla kisbu inqas tnaqqis tal-phenylalanine fid-demmm. Wara li r-reazzjoni immuni tal-bidu laħqet il-maturità (aktar minn 6 xhur wara l-għoti ta' Palynziq) u l-aġġustament fid-doża għall-immaniġġjar tal-kontroll tal-phenylalanine fid-demmm matul it-trattament fit-tul, il-livelli medji ta' phenylalanine fid-demmm komplew jonqsu fil-pazjenti li komplew it-trattament (ara sezzjoni 5.1). It-titres tal-antikorpi kienu stabbli fit-trattament fit-tul u ż-żidiet fid-doża ma kinux assoċjati ma' żieda fit-titres tal-antikorpi. Għalhekk, il-livelli medji tad-doża ġew ukoll stabilizzati permezz tat-trattament fit-tul b'effett terapewtiku sostnut.

## Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda *data* disponibbli għal pazjenti pedjatriċi li jkollhom inqas minn 16-il sena.

Tnax-il pazjent (11-il pazjent minn Studju 301) li kellhom 16-il sena sa 18-il sena rċivew trattament b'Palynziq. Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili fit-tip u fil-frekwenza għal dawk ta' pazjenti adulti.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#)**.

### **4.9 Doża eċċessiva**

Fil-provi kliniċi, ġew esplorati doži ta' pegvaliase sa 150 mg/jum u ma ġew identifikati l-ebda sinjali u sintomi speċifiċi wara dawn id-doži oġhla. Ma kienu osservati l-ebda differenzi fil-profil tas-sigurtà. Għall-immuniġġjar ta' reazzjonijiet avversi, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħra tal-passaġġ tal-ikel u tal-metaboliżmu, Enzimi, Kodici ATC: A16AB19

Pegvaliase huwa rAvPAL ikkonjugat bi 20 kDa NHS-PEG lineari fi grad ta' sostituzzjoni ta' 28 sa 44 moles ta' polymer/mole ta' proteina. Il-medja tal-piż molekulari hi ta' madwar 1,000 kDa, li minnhom, il-moiety tal-proteina tikkostitwixxi madwar 248 kDa.

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Pegvaliase huwa enzima ta' phenylalanine ammonia lyase rikombinanti PEGilata li tikkonverti phenylalanine għal ammonja u *trans*-cinnamic acid li jiġu eliminati primarjament mill-metaboliżmu tal-fwied.

### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effetti ta' Palynziq fit-trattament ta' PKU ġew murija f'pazjenti b'fenilketonurija fi Studju 301, studju open-label biex jinbeda t-trattament b'Palynziq, u Studju 302, studju ta' segwitu għall-evalwazzjoni tal-effikaċja.

#### *Studju 301: Il-bidu tat-trattament (Induzzjoni u Titrazzjoni)*

Studju 301, studju open-label, multiċentriku, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (1:1) dwar pazjenti b'PKU biex jiġu evalwati s-sigurtà u t-tollerabilità ta' Palynziq li jingħata mill-pazjent innifsu fi skeda tad-doża tal-induzzjoni/titrazzjoni/manteniment. Il-261 pazjent irreġistrat kelhom bejn 16 u 55 sena (medja: 29 sena) u kellhom livell medju ta' phenylalanine fid-demmi fil-linja bażi ta' 1,233 micromol/L. Fil-bidu tat-trattament, 253 (97%) pazjent kellhom kontroll mhux adegwat tal-phenylalanine fid-demmi (livelli ta' phenylalanine fid-demmi oġhla minn 600 micromol/L) u 8 pazjenti kellhom livelli ta' phenylalanine fid-demmi inqas minn jew ugwali għal 600 micromol/L. Il-pazjenti li qabel kienu ttrattati b'sapropterin kienu meħtieġa jwaqqfu t-trattament għal mill-inqas 14-il jum qabel l-ewwel doża ta' Palynziq. Fil-linja bażi, 149 (57%) pazjent kienu qed jirċievu parti mill-konsum totali tal-proteina minn ikel mediku u 41 minn 261 (16%) pazjent kienu fuq dieta ristretta tal-phenylalanine (definita bħala li wieħed jirċievi aktar minn 75% tal-konsum totali tal-proteina minn ikel mediku). Il-pazjenti bdew it-trattament b'Palynziq b'kors tal-induzzjoni (2.5 mg darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat) u kienu ttitrati b'mod pass pass (doża u frekwenza miżjuda) biex jilhq d-doża fil-mira magħżula b'mod każwali ta' 20 mg darba kuljum jew 40 mg darba kuljum. Id-dewmien tat-titrazzjoni varja bejn il-pazjenti u kien ibbażat fuq it-tollerabilità tal-pazjent (sa 30 ġimgħa). Għal dan l-istudju, il-perjodu tal-manteniment kien definit bħala mill-inqas 3 ġimgħat ta' dożaġġ b'20 mg jew 40 mg darba kuljum magħżula b'mod każwali.

Mill-261 pazjent irreġistrat, 195 (75%) pazjent laħqu d-doża tal-manteniment magħżula b'mod każwali (103 pazjenti fil-parti tal-istudju ta' 20 mg darba kuljum, 92 pazjent fil-parti tal-istudju ta' 40 mg darba kuljum). Il-pazjenti fil-parti tal-istudju ta' 20 mg darba kuljum magħżula b'mod każwali laħqu d-doża ta' manteniment fi żmien medjan ta' 10 ġimgħat (medda: 9 sa 29 ġimgħa) u pazjenti fil-parti tal-istudju ta' 40 mg darba kuljum laħqu d-doża ta' manteniment tagħhom fi żmien medjan ta' 11-il ġimgħa (medda: 10 sa 33 ġimgħa). Mill-261 pazjent li rreġistraw fi Studju 301, 152 pazjent komplew għall-perjodu ta' eliġibbiltà ta' Studju 302, u 51 pazjent komplew direttament minn Studju 301 fil-perjodu ta' estensjoni fit-tul ta' Studju 302.

#### *Studju 302: Evalwazzjoni tal-effikaċja*

Studju 302 kien studju ta' segwitu (minn Studju 301) u kien jinkludi: perjodu ta' eliġibbiltà open label; perjodu ta' prova tat-twaqqif fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (RDT, *randomised discontinuation trial*), double-blind, u kkontrollata mill-plaċebo, u perjodu open-label ta' estensjoni fit-tul.

#### Perjodu ta' eliġibbiltà

Total ta' 164 pazjent li qabel ġew ittrattati b'Palynziq (152 pazjent minn Studju 301, u 12-il pazjent minn provi oħra b'Palynziq) komplew it-trattament sa 13-il ġimgħa.

Mill-164 pazjent li daħlu fil-perjodu ta' eliġibbiltà ta' Studju 302, 86 pazjent issodisfaw il-kriterju ta' eliġibbiltà (laħqu mill-inqas tnaqqis medju ta' 20% ta' phenylalanine fid-demmi mil-linja bażi ta' qabel it-trattament fid-doża tagħhom magħżula b'mod każwali fi żmien 13-il ġimgħa) u komplew għal RDT, 12-il pazjent waqqfu t-trattament, u 57 pazjent ma daħlux fl-RDT u komplew it-trattament b'Palynziq fil-perjodu ta' estensjoni fit-tul ta' Studju 302, fejn tħallew iżidu d-doża.

#### *Perjodu ta' prova ta' twaqqif fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (RDT)*

Fil-prova ta' twaqqif fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, u kkontrollata mill-plaċebo, il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 għal biex ikomplu d-dożagġ tagħhom li ntgħażel b'mod każwali (20 mg/jum jew 40 mg/jum) jew jirċievu plaċebo li jikkorrispondi għal 8 ġimgħat.

Il-punt tat-tmiem primarju kien bidla mil-linja bażi tar-RDT għal Ġimgħa 8 tar-RDT fil-livelli ta' phenylalanine fid-demmi. Pazjenti ttrattati b'Palynziq setgħu jżommu t-tnaqqis tagħhom tal-phenylalanine fid-demmi meta mqabbla mal-pazjenti fuq il-plaċebo, liema livelli ta' phenylalanine fid-demmi marru lura għal-livelli tagħhom fil-linja bażi ta' qabel it-trattament wara 8 ġimgħat ( $p < 0.0001$ , ara Tabella 3).

**Tabella 3: Bidla medja LS minn linja baži tar-RDT fil-koncentrazzjoni ta' phenylalanine fid-demmm (micromol/L) f'Ġimgha 8 tar-RDT f'pazjenti b'PKU (Studju 302)**

| Parti tal-istudju ta' studju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali | Koncentrazzjoni ta' phenylalanine fid-demmm (micromol/L)<br>Medja (SD) |                               |                             | Bidla medja LS minn linja baži tar-RDT ta' Studju 302 għal Ġimgha 8 (95% CI) | Differenza fit-trattament fil-bidla medja LS (95% CI) valur-P <sup>2</sup> |
|--|--|-------------------------------|-----------------------------|--|--|
|  | Qabel it-trattament linja baži <sup>1</sup>                            | Studju 302 linja baži tar-RDT | Studju 302 Ġimgha 8 tar-RDT |  |  |
| Palynziq 20 mg darba kuljum <sup>3</sup>                             | 1,450.2 (310.5) n = 29   | 596.8 (582.8) n = 29          | 553.0 (582.4) n = 26        | -23.3 (-156.2, 109.7)  | -973.0 (-1,204.2, -741.9) p < 0.0001                                       |
| Plaċebo 20 mg darba kuljum <sup>4</sup>                              | 1,459.1 (354.7) n = 14   | 563.9 (504.6) n = 14          | 1,509.0 (372.6) n = 13      | 949.8 (760.4, 1,139.1)   |  |
| Palynziq 40 mg darba kuljum <sup>3</sup>                             | 1,185.8 (344.0) n = 29   | 410.9 (440.0) n = 29          | 566.3 (567.5) n = 23        | 76.3 (-60.2, 212.8)  | -588.5 (-830.1, -346.9) p < 0.0001   |
| Plaċebo 40 mg darba kuljum <sup>4</sup>                              | 1,108.9 (266.8) n = 14   | 508.2 (363.7) n = 14          | 1,164.4 (343.3) n = 10      | 664.8 (465.5, 864.1)   |  |

<sup>1</sup> Livell ta' phenylalanine fid-demmm qabel il-bidu tat-trattament b'Palynziq.

<sup>2</sup> Abbaži tal-metodu tal-mudell imħallat għal miżuri ripetuti (MMRM, *mixed model repeated measures*), bil-parti tal-istudju tat-trattament, żjara, u l-parti tal-istudju tat-trattament skont l-interazzjoni taż-żjara (il-profil taż-żmien tal-bidliet tal-phenylalanine fid-demmm jiġi evalwat b'mod separat għal kull parti tal-istudju tat-trattament) bħala fatturi li jaġġustaw ruħhom għall-koncentrazzjoni fil-linja baži tal-phenylalanine fid-demmm.

<sup>3</sup> Disa' pazjenti kienu esklużi mill-analiżi ta' Ġimgha 8 mill-partijiet tal-istudju ta' trattament b'Palynziq (20 mg/jum jew 40 mg/jum): 4 pazjenti ma lestewx ir-RDT minħabba avvenimenti avversi (pazjent wiehed waqqaf it-trattament u 3 pazjenti qalbu għall-perjodu ta' estensjoni fit-tul) u l-5 pazjenti li kien fadal li ma lestewx l-evalwazzjoni ta' phenylalanine fil-perjodu ta' Ġimgha 8 (Jum 43 sa 56).

<sup>4</sup> Hames pazjenti kienu esklużi mill-analiżi ta' Ġimgha 8 mill-partijiet tal-istudju ta' plaċebo (20 mg/jum jew 40 mg/jum): Pazjent wiehed li ma lestiex ir-RDT minħabba avvenimenti avversi qaleb għall-perjodu ta' estensjoni fit-tul u l-4 pazjenti li kien fadal li ma lestewx l-evalwazzjoni ta' phenylalanine fil-perjodu ta' żmien ta' Ġimgha 8 (Jum 43 sa 56).

Is-sintomi ta' distrazzjoni u burdata kienu wkoll evalwati matul dan il-perjodu. Ma kienu osservati l-ebda differenzi fid-distrazzjoni u l-burdata bejn pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-plaċebo kontra dawki li ntgħażlu b'mod każwali għal Palynziq matul dan il-perjodu ta' 8 ġimghat.

#### Perjodu ta' estensjoni fit-tul

Il-pazjenti komplew it-trattament b'Palynziq fil-perjodu open-label ta' estensjoni fit-tul u d-doża kienet aġġustata (5, 10, 20, 40 u 60 mg/jum) mit-tabib biex jintlaħaq aktar tnaqqis tal-phenylalanine fid-demmm u jinżammu l-livelli ta' phenylalanine li nkisbu qabel.

### Esperjenza tat-trattament globali minn Studju 301 u Studju 302

Fiz-żmien tat-tlestija tal-istudji, 188 minn 261 pazjent irċivew trattament għal mill-inqas sena, 4 pazjenti lestew it-trattament, u 69 waqfqu t-trattament fl-ewwel sena. Minn dawn il-188 pazjent, 165 pazjent irċivew trattament għal mill-inqas sentejn, 22 pazjent waqfu fit-tieni sena, u 9 pazjenti waqfu wara sentejn ta' trattament. Mill-100 pazjent li waqfqu t-trattament, 40 pazjent waqfu minhabba avveniment avvers, 29 pazjent waqfu minhabba deċiżjoni tal-pazjent, 10 pazjenti waqfu minhabba deċiżjoni tat-tabib, u 21 pazjent waqfu għal raġunijiet oħra (eż., persuna li tirtira, tqala, jew devjazzjoni mill-protokoll).

Ir-riżultati tal-effikaċja maż-żmien qed jintwerew f' Tabella 4 u Figura 1.

### *Il-livelli ta' phenylalanine maż-żmien*

Il-livelli medji ta' phenylalanine fid-demmm naqsu minn 1,233 micromol/L fil-linja bażi għal 565 micromol/L f' Xahar 12 (n = 164) u 333 micromol/L f' Xahar 24 (n = 89), u dan it-tnaqqis fil-livelli medji ta' phenylalanine fid-demmm ġie sostnut f' Xahar 36 (371 micromol/L; n = 84) (ara Tabella 4 u Figura 1). Il-bidla medja mil-linja bażi kienet -634 micromol/L f' Xahar 12, -968 micromol/L f' Xahar 24, u -895 micromol/L f' Xahar 36.

### *Distrazzjoni ta' ADHD u konfużjoni ta' PKU-POMS maż-żmien*

Is-sintomi ta' distrazzjoni kienu evalwati permezz tas-sottoskala tad-distrazzjoni tal-Iskala ta' Klassifikazzjoni tad-Disturb ta' Nuqqas ta' Attenzjoni u Iperattività (ADHD-RS IV, *Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale IV*) ikklassifikata mill-investigatur. Is-sottoskala tad-distrazzjoni tal-ADHD-RS IV tvarja minn 0 għal 27, punteġġi oghla jindikaw grad akbar ta' indeboliment, u punteġġ taht 9 jindika li l-pazjent huwa mingħajr sintomi (jiġifieri, għandu punteġġ li jinsab fil-medda normativa). Ir-riżultati tas-sottoskala tad-distrazzjoni tal-ADHD maż-żmien huma murija f' Tabella 4. It-tnaqqis medju (li jissuġġerixxi titjib) mid-distrazzjoni ta' ADHD-RS fil-linja bażi kien oghla mid-differenza minimament klinikament importanti (MCID, *minimally clinically important difference*) għall-adulti b'ADHD (definita bhala tnaqqis ta' mill-inqas 5.2) f' Xahar 18 (n = 168; tnaqqis ta' 5.3), Xahar 24 (n = 159; tnaqqis ta' 5.9) u Xahar 36 (n = 142; tnaqqis ta' 6.6). F'pazjenti b'punteġġi ta' distrazzjoni ADHD fil-linja bażi > 9 (li jissuġġerixxu sintomi ta' distrazzjoni fil-linja bażi), it-tnaqqis medju fil-punteġġ ta' distrazzjoni ADHD mil-linja bażi (li jissuġġerixxi titjib) kien oghla mill-MCID stmata għall-adulti b'ADHD f' Xahar 12 (n = 80; tnaqqis ta' 7.8), Xahar 18 (n = 78; tnaqqis ta' 8.9), Xahar 24 (n = 76; tnaqqis ta' 9.6) u Xahar 36 (n = 66; tnaqqis ta' 10.7).

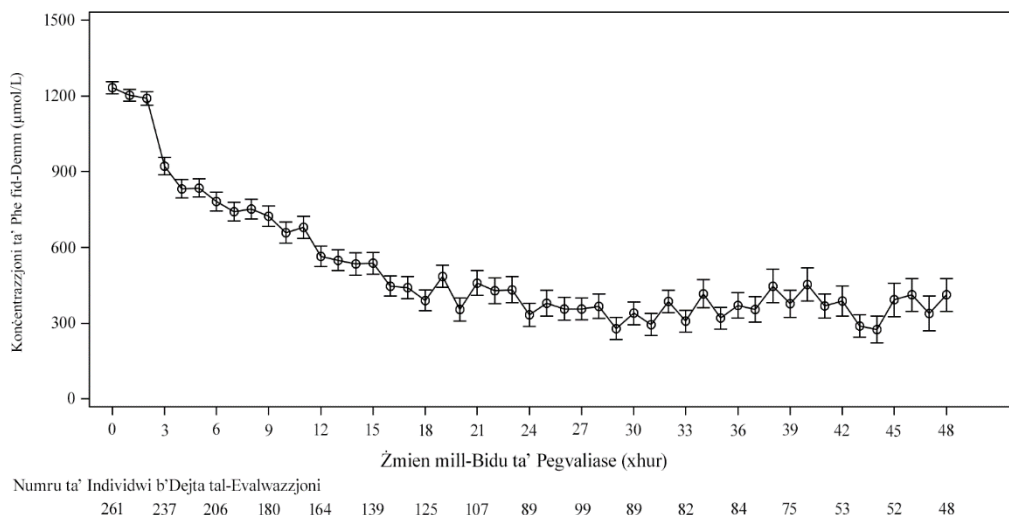
Sintomi tal-burdata (oqsma tal-konfużjoni, gheja kbira, depressjoni, tensjoni-ansjetà, heġġa, u rabja) kienu evalwati permezz tal-ġhodda tal-Profil tal-Istati tal-Burdata (POMS, *Profile of Mood States*) li ġiet immodifikata biex tkun speċifika għall-PKU (PKU-POMS). Is-sottoskala ta' konfużjoni ta' PKU-POMS (li tvarja minn 0 għal 12-il punt bil-punteġġi oghla jindikaw grad akbar ta' indeboliment) kienet ikkunsidrata bhala sensittiva hafna għall-bidliet fil-livelli ta' phenylalanine fid-demmm. Ir-riżultati tas-sottoskala ta' konfużjoni ta' PKU-POMS maż-żmien huma murija f' Tabella 4. Il-bidla medja mis-sottoskala ta' konfużjoni ta' PKU-POMS fil-linja bażi (li tissuġġerixxi tijib) kienet oghla minn l-MCID (definita bhala tnaqqis ta' mill-inqas 1) fix-Xahar 12 (n = 130; tnaqqis ta' 1.6), Xahar 18 (n = 123; tnaqqis ta' 2), Xahar 24 (n = 116; tnaqqis ta' 2.2) u Xahar 36 (n = 103; tnaqqis ta' 2.2).

### *Bidliet fil-konsum tal-proteina minn ikel li mhux mediku maż-żmien*

Il-konsum medjan tal-proteina minn ikel li mhux mediku żdied f' Xahar 12 (żieda ta' 4 g mil-linja bażi), Xahar 24 (żieda ta' 14 g mil-linja bażi) u Xahar 36 (żieda ta' 20 g mil-linja bażi).



**Figura 1: Il-livelli medji (SE) ta' phenylalanine maż-żmien**



**Tabella 4: Ir-riżultati tal-effikaċja f'Xahar 12, Xahar 18, Xahar 24 u Xahar 36 f'pazjenti ttrattati b'Palynziq**

|  | Linja bażi  | Xahar 12         | Xahar 18         | Xahar 24        | Xahar 36        |
|--|-------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Phenylalanine fid-demmi<sup>1</sup></b>   |             |                  |                  |                 |                 |
| N  | 261         | 164 <sup>2</sup> | 125 <sup>2</sup> | 89 <sup>2</sup> | 84 <sup>2</sup> |
| Il-livelli medji (SD) ta' phenylalanine fid-demmi (micromol/L)   | 1,233 (386) | 565 (531)        | 390 (469)        | 333 (441)       | 371 (459)       |
| Bidla mil-linja bażi (micromol/L)  | -           | -                | -                | -               | -911 (563)      |
| Medja (SD)   |             | 662 (588)        | 883 (565)        | 882 (563)       | -895            |
| Medjan   |             | -634             | -920             | -968            |                 |
| <b>Sottoskala ta' distrazzjoni ta' ADHD<sup>3</sup> (ikklassifikata mill-investigatur)</b>                                 |             |                  |                  |                 |                 |
| N  | 253         | 178              | 175              | 166             | 147             |
| Punteġġ medju (SD) ta' distrazzjoni  | 9.8 (6.1)   | 5 (4.9)          | 4.6 (4.7)        | 4.3 (4.6)       | 3.4 (4.5)       |
| Bidla mill-punteġġ ta' distrazzjoni fil-linja bażi (n) <sup>4</sup>  | -           | n = 172          | n = 168          | n = 159         | n = 142         |
| Medja (SD)   |             | -4.7 (5.6)       | -5.3 (5.9)       | -5.9 (6.1)      | -6.6 (6.1)      |
| Medjan   |             | -4               | -5               | -5              | -5              |
| <b>Sottoskala ta' distrazzjoni ta' ADHD<sup>3</sup> (ikklassifikata mill-investigatur) b'punteġġ fil-linja bażi &gt; 9</b> |             |                  |                  |                 |                 |
| N  | 116         | 80               | 78               | 76              | 66              |
| Punteġġ medju (SD) ta' distrazzjoni  | 15.3 (4.1)  | 7.6 (4.9)        | 6.6 (5)          | 5.9 (4.9)       | 4.9 (5.3)       |
| Bidla mill-punteġġ ta' distrazzjoni fil-linja bażi (n) <sup>4</sup>  | -           | n = 80           | n = 78           | n = 76          | n = 66          |
| Medja (SD)   |             | -7.8 (5.5)       | -8.9 (5.8)       | -9.6 (5.9)      | -10.7 (6.0)     |
| Medjan   |             | -7               | -9               | -10             | -12             |

|   | Linja baži | Xahar 12   | Xahar 18  | Xahar 24   | Xahar 36   |
|---|------------|------------|-----------|------------|------------|
| <b>Sottoskala ta' konfużjoni ta' PKU-POMS<sup>3</sup> (awto-ikklassifikata)</b> |            |            |           |            |            |
| N   | 170        | 181        | 178       | 168        | 152        |
| Punteġġ medju (SD) ta' konfużjoni   | 4 (2.7)    | 2.4 (2.1)  | 2.1 (2.2) | 2 (2.1)    | 1.9 (2.1)  |
| Bidla mill-punteġġ ta' konfużjoni fil-linja baži (n) <sup>4</sup>               | -          | n = 130    | n = 123   | n = 116    | n = 103    |
| Medja (SD)  |            | -1.6 (2.5) | -2 (2.8)  | -2.2 (2.7) | -2.2 (3.0) |
| Medjan  |            | -1         | -2        | -2         | -2         |
| <b>Konsum ta' proteina minn ikel li mhux mediku (g)</b>                         |            |            |           |            |            |
| N   | 250        | 160        | 111       | 83         | 80         |
| Medja (SD)  | 39 (28)    | 47 (29)    | 50 (27)   | 55 (27)    | 66 (27)    |
| Bidla mill-konsum ta' proteina fil-linja baži (n) <sup>4</sup>                  | -          | n = 154    | n = 106   | n = 80     | n = 78     |
| Medja (SD)  |            | 9 (25)     | 12 (25)   | 16 (27)    | 24 (31)    |
| Medjan  |            | 4          | 9         | 14         | 20         |

<sup>1</sup> Il-valuri ta' phenylalanine ta' wara l-linja baži kienu mmappjati għall-eqreb żjara ta' kull xahar (jiġifieri, fi żmien perjodu ta' xahar).

<sup>2</sup> Jirrifletti n-numru ta' pazjenti li laħqu l-punt taż-żmien (Xahar 12/Xahar 18/Xahar 24/Xahar 36) tat-trattament fiż-żmien tal-għeluq tal-għbir tad-dejta u li kellhom evalwazzjoni tal-phenylalanine skedata għal dak il-punt taż-żmien.

<sup>3</sup> Il-valuri ta' distrazzjoni-ADHD/konfużjoni ta' PKU-POMS ta' wara l-linja baži kienu mmappjati għall-eqreb żjara ta' kull xahar (jiġifieri, fi żmien perjodu ta' 3 xhur).

<sup>4</sup> Il-bidla mil-linja baži kienet ibbażata fuq individwi b'miżuri disponibbli għaž-żewġ punti fiż-żmien. Mhux l-individwi kollha tiegħidhom punteġġ fil-linja baži ta' distrazzjoni ta' ADHD u ta' konfużjoni ta' POMS.

Mill-253 pazjent li kellhom kontroll mhux adegwat tal-phenylalanine fid-demmm (livelli ta' phenylalanine fid-demmm oġhla minn 600 micromol/L) fil-linja baži ta' Studju 301:

- 54% tal-pazjenti, 69% tal-pazjenti, u 72% tal-pazjenti laħqu livell ta' phenylalanine fid-demmm ta'  $\leq 600$  micromol/L sa 12-il xahar, 24 xahar, u 36 xahar, rispettivament.
- 44% tal-pazjenti, 62% tal-pazjenti, u 67% tal-pazjenti laħqu livell ta' phenylalanine fid-demmm ta'  $\leq 360$  micromol/L sa 12-il xahar, 24 xahar, u 36 xahar, rispettivament.

#### *L-impatt tat-tnaqqis tal-phenylalanine fid-demmm fuq id-distrazzjoni ta' ADHD u l-konfużjoni ta' PKU-POMS*

Analizi tas-sottoskali tad-distrazzjoni ta' ADHD u tal-konfużjoni ta' PKU-POMS skont il-bidla fil-phenylalanine fid-demmm minn kwartili fil-linja baži wriet li l-pazjenti bl-akbar tnaqqis fil-phenylalanine kellhom l-aktar titjib fis-sottoskali tad-distrazzjoni ta' ADHD u tal-konfużjoni ta' PKU-POMS.

#### Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda *data* disponibbli għal pazjenti pedjatriki li jkollhom inqas minn 16-il sena.

Mill-261 pazjent fi Studju 301, 11-il pazjent kellhom bejn 16 u 18-il sena meta rreġistraw. Il-11-il pazjent kollha kellhom kontroll mhux adegwat tal-phenylalanine fid-demmm (livelli ta' phenylalanine fid-demmm oġhla minn 600 micromol/L) fil-linja baži. Dawn il-pazjenti rċiew l-istess kors ta' induzzjoni/titrazzjoni/manteniment bħall-pazjenti li kellhom 18-il sena u aktar f'dan l-istudju. Il-bidla medja (SD) mil-linja baži kienet 20 (323) micromol/L f'Xahar 12 (n = 9), – 460 (685) micromol/L f'Xahar 24 (n = 5), u –783 (406) micromol/L f'Xahar 36 (n = 5). Mill-11-il pazjent li kienu fil-bidu rreġistraw fi Studju 301, 3 pazjenti laħqu livelli ta' phenylalanine fid-demmm ta'  $\leq 600$  micromol/L sa 12-il xahar, 7 pazjenti laħqu dan il-livell limitu sa 24 xahar, u 8 pazjenti laħqu dan il-livell limitu sa 36 xahar.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Palynziq f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' livelli għolja ta' phenylalanine fid-demm (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Pegvaliase huwa phenylalanine ammonia lyase rikombinanti (rAvPAL) PEGilat, derivat miċ-ċjanobatterju *Anabaena variabilis* espress f'*Escherichia coli*. L-iskop tal-PEGilazzjoni ta' rAvPAL huwa biex jonqos ir-rikonoxximent immuni tal-proteina batterjali rAvPAL u tiżdied il-half-life.

Il-farmakokinetika ta' pegvaliase turi varjabbiltà għolja bejn pazjent u ieħor u tal-pazjent minhabba l-eterogeneità tar-reazzjoni immuni f'pazjenti adulti b'PKU. Ir-reazzjoni immuni taffettwa t-tneħħija u ż-żmien biex jintlahaq stat fiss. Ir-reazzjoni immuni tistabbilizza fuq perjodu ta' 6 sa 9 xhur ta' trattament totali.

### Assorbiment

Wara doża waħda taħt il-gilda (0.01, 0.03 jew 0.1 mg/kg), pegvaliase jiġi assorbit bil-mod b' $t_{max}$  medjan ta' 3.5 sa 4 ijiem (medda individwali ta' 2.5 sa 7 ijiem). Il-bijodisponibilità mhix affettwata mis-siti ta' injezzjoni differenti fuq il-gisem (ara sezzjoni 4.2). Il-bijodisponibilità assoluta fil-bniedem mhux magħrufa.

### Distribuzzjoni

Il-medja (SD) għall-volum ta' distribuzzjoni apparenti ( $V_z/F$ ) fl-istat fiss wara doži ta' 20 mg u 40 mg kienet ta' 26.4 L (64.8 L) u 22.2 L (19.7 L) rispettivament.

### Bijotrasformazzjoni

Wara l-assorbiment ċellulari, il-metaboliżmu ta' phenylalanine ammonia lyase (PAL) huwa mistenni li jseħħ mill-passaġġi kataboliċi u jista' jiġi ddiżintegrat f'peptides żgħar u amino acids; il-molekula PEG hija metabolikament stabbli u hija mistennija li tiġi sseparata mill-proteina PAL u eliminata primarjament mill-filtrazzjoni renali.

### Eliminazzjoni

Pegvaliase jiġi eliminat primarjament minn mekkaniżmu medjat b'mod immuni wara dożaġġ ripetut. Fi provi kliniċi, anti-PAL, anti-PEG u anti-pegvaliase ġew identifikati primarjament bhala IgG u IgM. Ġew osservati wkoll titres ta' IgE relattivament baxxi. Fil-fażi tal-manteniment tat-trattament, l-istat fiss huwa mistenni 4 sa 24 ġimgħa wara li tkun inbdiet id-doża ta' manteniment. Il-half-life medja (SD) b'doża ta' 20 mg u 40 mg kienet ta' 47.3 sigħat (41.6 sigħat) u 60.2 sigħat (44.6 sigħat), rispettivament. Il-valuri individwali għall-half-life jvarjaw minn 14 sa 132 siegħa. Il-molekula PEG hija mistennija li tiġi eliminata primarjament permezz tal-filtrazzjoni renali.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Matul iż-żieda fid-doża minn 20 mg/jum għal 40 mg/jum u 40 mg/jum għal 60 mg/jum, kienet osservata żieda akbar fl-esponiment proporzjonali għad-doża.

### Popolazzjonijiet speċifiċi

L-analiżi tad-dejta dwar il-konċentrazzjoni ta' pegvaliase minn provi kliniċi indikat li l-piż tal-gisem, is-sess tal-persuna u l-età ma kellhomx effett notevoli fuq il-farmakokinetika ta' pegvaliase. Ma saru l-ebda studji kliniċi biex jevalwaw l-effett ta' indeboliment renali jew epatiku fuq il-farmakokinetika ta' pegvaliase.

## Effett tal-esponiment

Analizi tal-PK/PD bl-użu ta' dejta tal-Faži III uriet relazzjoni inversa bejn l-esponiment għal pegvaliase u r-rispons ta' phenylalanine, li tista' tkun influwenzata mill-konsum ta' phenylalanine fid-dieta. F'koncentrazzjonijiet Ctrough ta' pegvaliase fil-plażma aktar baxxi ta' < 10,000 ng/mL, il-pazjenti b'konsum oġhla ta' phenylalanine fid-dieta għandhom tendenza li jkollhom livelli ta' phenylalanine fid-demm oġhla meta mqabbla ma' pazjenti bl-istess koncentrazzjoni Ctrough u konsum aktar baxx ta' phenylalanine fid-dieta, li jissuggerixxi saturazzjoni tal-enzima (jigifieri rAvPAL). F'koncentrazzjonijiet Ctrough ta' pegvaliase għolja ta'  $\geq 10,000$  ng/mL, il-maġġoranza tal-livelli ta' phenylalanine fid-demm (97%) ikunu  $\leq 30$  micromol/L, anki meta l-konsum ta' phenylalanine fid-dieta jkun għoli. Għalhekk, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' pegvaliase f'pazjenti li jkollhom livelli baxxi ta' phenylalanine fid-demm minkejja livelli xierqa ta' konsum tal-proteina (ara sezzjoni 4.2).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doża waħda u minn doži ripetuti, kien osservat tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem dipendenti fuq id-doża attribwit għal tnaqqis fil-livelli ta' phenylalanine fil-plażma għal livelli aktar baxxi f'annimali normali (xadini, firien u fniek), kif ukoll fi studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b'pegvaliase. Il-livelli mnaqqsa ta' phenylalanine fil-plażma u n-nuqqas fiż-żieda tal-piż tal-ġisem kienu reversibbli wara l-waqfien tat-trattament.

Fix-xadini cynomolgus, l-inċidenza u s-severità ta' infjammazzjoni arterjali kienu dipendenti fuq id-doża u osservati f'firxa wiesgħa ta' organi u tessuti f'esponimenti klinikament rilevanti fl-istudji ta' effett tossiku minn doži ripetuti tar-4- u d-39-gimgha. L-infjammazzjoni arterjali osservata f'dawn l-istudji kienet tinvolvi arterji żgħar u arterjoli f'firxa wiesgħa ta' organi u tessuti u fis-siti tal-injezzjoni taħt il-ġilda. L-arterite kienet attribwita għar-reazzjoni medjata b'mod immuni assoċjata mal-ġhoti kroniku ta' proteina barranija lill-annimali. L-infjammazzjoni vaskulari osservata f'dawn l-istudji kienet reversibbli mal-waqfien tat-trattament.

Fil-firien, il-vakwolazzjoni dipendenti fuq id-doża attribwita għat-trattament b'pegvaliase kienet osservata f'esponimenti klinikament rilevanti fl-istudji ta' effett tossiku minn doži ripetuti tar-4- u s-26-gimgha fil-firien b'organi u tessuti multipli, iżda mhux fix-xadini cynomolgus. Ma kienet osservata l-ebda vakwolazzjoni fil-moħħ. Il-vakwoli fit-tessuti kollha, bl-eċċezzjoni tal-kliewi, fiequ jew naqsu sat-tmiem tal-perjodu tal-irkupru, li jissuggerixxi reversibilità parzjali. Il-vakwolazzjoni osservata f'dawn l-istudji ma kinetx assoċjata mal-ebda tossiċitajiet relatati mal-organi kif ġie ddeterminat mill-kimika klinika/analizi tal-awrina u mill-analizi istopatoloġika. Is-sinifikanza klinika ta' dawn is-sejbiet u l-konsegwenzi funzjonali mhux magħrufa.

L-effetti avversi ta' pegvaliase fuq ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp fil-firien u l-fniek kienu dipendenti mid-doża u kienu jinkludu rata mnaqqsa tal-impjantazzjoni, daqs iżgħar tal-boton, piż aktar baxx tal-fetu, u żieda fl-alterazzjonijiet fetali. Sejbiet addizzjonali fil-fniek kienu jinkludu żieda fl-aborti, malformazzjonijiet tal-fetu, u letalità tal-embrijun/fetu. Dawn is-sejbiet seħhew fil-preżenza ta' tossiċità materna (nuqqas fil-piż tal-ġisem, nuqqas fil-piż tal-ovarji, u nuqqas fil-konsum tal-ikel) u kienu assoċjati ma' nuqqas evidenti fil-phenylalanine fid-demm tal-omm għal taħt il-livelli normali f'annimali li ma kellhomx PKU. Il-kontribuzzjoni tat-tnaqqis fil-phenylalanine fl-omm għall-inċidenza ta' effetti fuq l-iżvilupp tal-embrijun-fetu ma ġewx evalwati.

Fl-istudju fiż-żmien immedjatament qabel jew wara t-twelid/wara t-tqala, pegvaliase naqqas il-piż tal-ġisem tal-ferħ, id-daqs tal-boton, u s-sopravivenza tal-wild matul it-treddiġh, u dewwem il-maturazzjoni sesswali tal-wild meta ngħata kuljum lill-firien b'doża ta' 20 mg/kg taħt il-ġilda. L-effetti fil-wild kienu assoċjati mat-tossiċità materna.

Ma ġewx imwettqa studji fit-tul fl-annimali biex jevalwaw il-potenzjal tal-karċinogeniċità jew studji biex jevalwaw il-potenzjal mutageniku b'pegvaliase. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, pegvaliase mhux mistenni li jkun tumorigeniku.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trometamol  
Trometamol hydrochloride  
Sodium chloride  
*trans*-cinnamic acid  
Ilma għall-injezzjonijiet

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Palynziq jista' jiġi maħzun fit-trej issiġillat tiegħu barra mill-frigġ (taħt temperatura sa 25°C) għal perjodu wiehed sa 30 jum u protett minn sorsi ta' shana. Wara li jitneħħa mill-frigġ, il-prodott ma jistax jitpoġġa lura fil-frigġ.

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Ara sezzjoni 6.3 għal informazzjoni addizzjonali fuq il-ħażna barra mill-frigġ (taħt temperatura sa 25°C).

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Siringa mimlija għal-lest ta' 1 mL magħmula minn ħġieġ borosilicate tat-Tip 1, mgħammra b'labra tal-azzar inossidabbli b'gauge ta' 26, apparat tal-protezzjoni tal-labra, stikka tal-plaġer tal-polypropylene, u tapp tas-siringa tal-lastku tal-chlorobutyl jew bromobutyl b'kisi tal-fluoropolymer. Il-protezzjoni tal-labra awtomatika hija magħmula minn protezzjoni tal-labra trasparenti tal-polycarbonate u molla tal-azzar inossidabbli ġol-protezzjoni tal-labra. Wara l-injezzjoni, il-molla tespandi u twassal għal biex il-labra tiġi mgħottija mill-protezzjoni tal-labra.

Siringa mimlija għal-lest ta' 2.5 mg (planger abjad):

Kull kartuna fiha siringa waħda mimlija għal-lest.

Siringa mimlija għal-lest ta' 10 mg (planger aħdar):

Kull kartuna fiha siringa waħda mimlija għal-lest.

Siringa mimlija għal-lest ta' 20 mg (planger blu):

Kull kartuna fiha siringa waħda jew 10 siringi mimlija għal-lest.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali. Wara l-injezzjoni, il-labra tingħbed lura b'mod awtomatiku fil-protezzjoni tal-labra u b'hekk tgħatti lil-labbra b'mod sigur.

L-istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-għoti ta' Palynziq huma mgħotija fil-fuljett ta' tagħrif.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
l-Irlanda  
P43 R298

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1362/001 siringa mimlija għal-lest ta' 1 x 2.5 mg  
EU/1/19/1362/002 siringa mimlija għal-lest ta' 1 x 10 mg  
EU/1/19/1362/003 siringa mimlija għal-lest ta' 1 x 20 mg  
EU/1/19/1362/004 siringi mimlija għal-lest ta' 10 x 20 mg

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 ta' Mejju 2019

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

MM/YYYY

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA(ĊI ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI ATTIVA/I U  
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva/i

BioMarin Pharmaceutical Inc.  
Galli Drive Facility  
46 Galli Drive  
Novato  
CA 94949  
l-Istati Uniti tal-Amerka

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
l-Irlanda

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U  
L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta speċjali u ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U  
EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.



RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Palynziq f'kull Stat Membru, l-MAH irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi media tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazjonali.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Palynziq ikun tqiegħed fis-suq, il-professionisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti kollha, il-persuni li jieħdu ħsieb lil pazjenti u l-osservaturi li huma mistennija li joħorġu riċetta, jużaw jew jissorveljaw l-għoti ta' Palynziq ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv tat-tabib
- Pakkett ta' tagħrif għall-pazjent
- **Il-pakkett edukattiv għat-tabib** għandu jkun fih:
  - Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
  - Gwida għall-professionisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa
- **Il-Gwida għall-professionisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa** għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:
  - Informazzjoni dwar ir-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sistemici akuti u dettalji dwar il-miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju meħtieġa biex jimminimizzaw dan ir-riskju (jiġifieri, medikazzjoni minn qabel, osservatur imħarreġ, għoti b'riċetta ta' apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina)
  - Immaniġġjar ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sistemici akuti u informazzjoni dwar it-trattament mill-ġdid
  - Messaġġi ewlenin li jridu jiġu mwassla u elementi li jridu jiġu indirizzati qabel l-awto-injezzjoni mill-pazjent, b'mod partikolari:
    - it-taħriġ ta' pazjenti biex jirrikonoxxu s-sinjali u s-sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sistemici akuti u l-azzjoni li għandha tittieħed jekk isseħħ tali reazzjoni
    - l-għoti b'riċetta ta' apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina u taħriġ fuq l-użu tiegħu
    - rekwiżiti għal medikazzjoni minn qabel
    - li tiġi pprovduta istruzzjoni xierqa dwar l-għoti mill-pazjent lilu nnifsu ta' pegvaliase
    - l-evalwazzjoni tal-kompetenza fl-awto-injezzjoni mill-pazjent
    - il-ħtieġa għal osservatur imħarreġ għal mill-inqas l-ewwel 6 xhur tat-trattament
    - it-taħriġ tal-osservatur biex jirrikonoxxi s-sinjali u s-sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sistemici akuti, biex ifittex kura medika immedjata jekk isseħħ reazzjoni, u l-mod xieraq kif għandu jintuza apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina
    - li tiġi pprovduta gwida għall-pazjenti u osservaturi mharrġa u kard ta' allert tal-pazjent
  - Informazzjoni dwar l-istudju osservazzjonali biex tiġi evalwata s-sigurtà fit-tul u l-importanza li wieħed jikkontribwixxi għal studju bħal dan fejn applikabbli

- **Il-pakkett edukattiv għall-pazjent** għandu jkun fih:
  - Il-fuljett li joffri informazzjoni għall-pazjent
  - Il-gwida għall-pazjenti u għall-osservaturi mharrġa
  - Il-kard ta' allert tal-pazjent
  
- **Il-gwida għall-pazjenti u għall-osservaturi mharrġa** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:
  - Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi severi
  - Informazzjoni dwar l-azzjoni li għandha tittiehed mill-pazjenti u/jew mill-osservatur imharreġ f'każ li ssehh reazzjoni allergika severa
  - Deskrizzjoni tal-miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju meħtieġa biex jimminimizzaw ir-riskju ta' reazzjonijiet allergiċi severi, b'mod partikolari:
    - Rekwiziti għal medikazzjoni minn qabel
    - Il-ħtieġa li dejjem iżzomm l-apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina fuqek
    - Il-ħtieġa għal osservatur imharreġ għal mill-inqas l-ewwel 6 xhur tat-trattament.
  - Il-bżonn li wiehed jikkuntattja lil min ikun kiteb ir-riċetta f'każ li ssehh reazzjoni allergika severa qabel ma jitkompla t-trattament
  - L-importanza li ġgħorr il-kard ta' allert tal-pazjent
  
- **Il-kard ta' allert tal-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:
  - Messaġġ ta' twissija għal HCPs li qed jittrattaw lill-pazjent fi kwalunkwe hin, li l-pazjent juża Palynziq u reazzjonijiet allergiċi severi ġew assoċjati ma' dan il-prodott
  - Sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi severi u azzjoni li għandha tittiehed f'każ li ssehh tali reazzjoni.
  - L-importanza li ġgħorr apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina u kard ta' allert tal-pazjent dejjem fuqek
  - Id-dettalji tal-kuntatt ta' emergenza għall-pazjent u dettalji tal-kuntatt ta' min ikun kiteb ir-riċetta

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' 2.5 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Palynziq 2.5 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
pegvaliase

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 2.5 mg ta' pegvaliase f' soluzzjoni ta' 0.5 mL.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: trometamol, trometamol hydrochloride, sodium chloride, *trans*-cinnamic acid, ilma  
għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa waħda mimlija għal-lest

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu ta' darba waħda biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal taht il-ġilda

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

Jista' jinħażen barra mill-friġġ (taħt temperatura sa 25°C) għal perjodu wieħed sa 30 jum.

Data meta tneħħa mill-friġġ: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
I-Irlanda  
P43 R298

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1362/001 siringa mimlija għal-lest ta' 2.5 mg

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Palynziq 2.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' 10 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Palynziq 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
pegvaliase

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 10 mg ta' pegvaliase f' soluzzjoni ta' 0.5 mL.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: trometamol, trometamol hydrochloride, sodium chloride, *trans*-cinnamic acid, ilma  
għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa waħda mimlija għal-lest

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu ta' darba waħda biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal taht il-ġilda

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

Jista' jinħażen barra mill-friġġ (taħt temperatura sa 25°C) għal perjodu wieħed sa 30 jum.

Data meta tneħħa mill-friġġ: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
I-Irlanda  
P43 R298

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/19/1362/002 siringa mimlija għal-lest ta' 10 mg

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Palynziq 10 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' 20 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Palynziq 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
pegvaliase

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 20 mg ta' pegvaliase f' soluzzjoni ta' 1 mL.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: trometamol, trometamol hydrochloride, sodium chloride, *trans*-cinnamic acid, ilma  
għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa waħda mimlija għal-lest  
10 siringi mimlija għal-lest

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu ta' darba waħda biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal taht il-ġilda

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

Jista' jinhażen barra mill-frigġ (taħt temperatura sa 25°C) għal perjodu wieħed sa 30 jum.

Data meta tneħħa mill-frigġ: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
I-Irlanda  
P43 R298

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1362/003 siringa mimlija għal-lest ta' 1 x 20 mg  
EU/1/19/1362/004 siringi mimlija għal-lest ta' 10 x 20 mg

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Palynziq 20 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**GHATU TAT-TREJ 2.5 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Palynziq 2.5 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
pegvaliase

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

BioMarin International Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Użu għal taħt il-gilda

Data meta tneħħa mill-frigġ: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Qaxxar hawnhekk

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**GHATU TAT-TREJ 10 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Palynziq 10 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
pegvaliase

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

BioMarin International Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Użu għal taħt il-gilda

Data meta tneħħa mill-frigġ: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Qaxxar hawnhekk

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**GHATU TAT-TREJ 20 MG**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Palynziq 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
pegvaliase

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

BioMarin International Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Użu għal taħt il-gilda

Data meta tneħħa mill-frigġ: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Qaxxar hawnhekk

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST TA' 2.5 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Injezzjoni ta' Palynziq 2.5 mg  
pegvaliase  
SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

0.5 mL

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST TA' 10 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Injezzjoni ta' Palynziq 10 mg  
pegvaliase  
SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

0.5 mL

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST TA' 20 MG**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Injezzjoni ta' Palynziq 20 mg  
pegvaliase  
SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1 mL

**6. OHRAJN**



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**Palynziq 2.5 mg** soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
**Palynziq 10 mg** soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
**Palynziq 20 mg** soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
**pegvaliase**

▼ Din il-medicina hija sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Palynziq u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Palynziq
3. Kif għandek tuża Palynziq
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Palynziq
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Palynziq u għalxiex jintuża

Palynziq fih is-sustanza attiva pegvaliase, enzima li tista' tkisser sustanza msejħa phenylalanine fil-ġisem. Palynziq huwa trattament għal pazjenti li jkollhom 16-il sena u aktar b'fenilketonurija (PKU), disturb rari li jintiret li jikkawża l-akkumulazzjoni fil-ġisem ta' phenylalanine mill-proteini fl-ikel. Persuni li jkollhom PKU ikollhom livelli għolja ta' phenylalanine u dan jista' jwassal għal problemi tas-saħħa serji. Palynziq inaqqas il-livelli ta' phenylalanine fid-demem tal-pazjenti li jkollhom PKU li l-livelli ta' phenylalanine fid-demem tagħhom ma jkunux jistgħu jinżammu taħt 600 micromol/L b'modi oħra bħal bid-dieta.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Palynziq

##### Tużax Palynziq

- jekk għandek allergija severa għal pegvaliase jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina, jew għal medicina oħra li fiha polyethylene glycol (PEG) (imnizzla fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Palynziq.

### Reazzjonijiet allergiċi

Jista' jkollok reazzjonijiet allergiċi meta tkun qed tiġi ttrattat b'Palynziq. It-tabib tiegħek se jgħidlek kif għandek timmaniġġja r-reazzjonijiet allergiċi tiegħek abbażi tas-severità tar-reazzjoni, u se jagħmillek riċetta għal mediċini addizzjonali biex timmaniġġja r-reazzjoni.

Qabel ma tuża Palynziq, għid lit-tabib tiegħek jekk ma tkunx tista' jew jekk ma tkunx trid tuża apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina biex tittratta reazzjoni allergika severa għal Palynziq.

***Palynziq jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi severi li jistgħu jkunu ta' periklu għall-hajja*** u dawn jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin wara injezzjoni ta' Palynziq.

- ***Ieqaf injetta Palynziq jekk iseħħ xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin.***

- Nefha fil-wieċ, għajnejn, xufftejn, halq, grizmejn, lsien, idejn u/jew saqajn
- Diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharhir (man-nifs)
- Tagħfis fil-gerżuma jew sensazzjoni li qed tifga'
- Diffikultà biex tibra' jew biex titkellem
- Thossok sturdat jew ikun ser ihossok hażin
- Titlef il-kontroll tal-awrina jew fl-ippurgar
- Taħbit mgħaġġel tal-qalb
- Horriqija (bħal raxx imqabeż tal-ġilda bil-hakk) li tinfirex malajr
- Fwawar
- Bugħawwieġ jew uġiġħ sever fl-istonku, rimettar, jew dijarea

- ***Uża apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek u fittex assistenza medika urġenti.***

It-tabib tiegħek se jagħmillek riċetta għal apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina biex tużah għal reazzjoni allergika severa. It-tabib tiegħek se jharreg lilek u lil xi hadd li jkun qed jgħinek dwar meta u kif għandha tintuża l-adrenalina. Żomm l-apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina dejjem fuqek.

***Għal mill-inqas l-ewwel 6 xhur ta' trattament, irid ikun hemm xi hadd miegħek*** meta tagħti injezzjoni lilek innifsek ta' Palynziq. Din il-persuna trid tibqa' miegħek għal mill-inqas siegħa wara l-injezzjoni tiegħek biex tara jekk jidhrux sinjali u sintomi ta' reazzjoni allergika severa fuqek u, jekk hemm bżonn, tagħtik injezzjoni tal-adrenalina u ċċempel għal għajjnuna medika tal-emergenza.

***Jekk ikollok reazzjoni allergika severa, m'għandekx tibqa' tuża Palynziq*** sakemm tkun tkellimt lit-tabib li jagħmillek ir-riċetta għal Palynziq. Għid lit-tabib tiegħek li kellek reazzjoni allergika severa. It-tabib tiegħek ser jgħidlek jekk tistax tkompli t-trattament b'Palynziq.

### Iż-żmien meħtieġ biex tbaxxi l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tiegħek

It-tabib tiegħek se jibdix fuq Palynziq fuq doża baxxa u se jżidlek id-doża bil-mod. Se tiegħu ż-żmien sakemm issib doża li taħdem l-aħjar biex tbaxxi l-livelli ta' phenylalanine fid-demmm tiegħek. Il-maġġoranza tan-nies juru rispons fi żmien 18-il xahar, iżda xi drabi jdumu sa 30 xahar.

### Injezzjoni ta' mediċini oħra li fihom PEG waqt li tkun qed tuża Palynziq

Palynziq jinkludi sustanza msejja polyethylene glycol (PEG). Jekk tinjetta Palynziq b'mediċina oħra li tista' tiġi injettata li fiha PEG, bħal medroxyprogesterone acetate PEGilat, jista' jkollok reazzjoni allergika. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tinjetta, injettajt dan l-aħhar jew tista' tinjetta xi mediċini oħra.

### Livelli ta' phenylalanine fid-demmm baxxi wisq

Jista' jkollok livelli ta' phenylalanine fid-demmm baxxi wisq meta tkun qed tuża Palynziq. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-livelli tiegħek ta' phenylalanine fid-demmm kull xahar. Jekk il-livelli tiegħek ta' phenylalanine fid-demmm ikunu baxxi wisq, it-tabib tiegħek jista' jsaqsik biex tibdel id-dieta tiegħek u/jew se jnaqqas id-doża tiegħek ta' Palynziq. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-livelli tiegħek ta'

phenylalanine fid-demm kull ġimagħtejn sakemm il-livelli tiegħek ta' phenylalanine fid-demm jerġghu lura għan-normal.

### **Tfal u adolexxenti**

Mhux magħruf jekk Palynziq hux sigur u effettiv fi tfal u adolexxenti b'PKU li jkollhom inqas minn 16-il sena, u għalhekk m'għandux jintuza f'persuni li jkollhom inqas minn 16-il sena.

### **Mediċini oħra u Palynziq**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħjar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tuża din il-mediċina.

Palynziq mhux rakkomandat matul it-tqala hlief jekk il-kundizzjoni tiegħek tkun teħtieġ trattament b'Palynziq u metodi oħra biex tikkontrolla l-livelli tal-phenylalanine fid-demm ma jaħdmux. Jekk il-livelli tiegħek ta' phenylalanine fid-demm ikunu għolja jew baxxi wisq matul it-tqala, jistgħu jagħmlu ħsara lilek jew lit-tarbija tiegħek. Inti u t-tabib tiegħek se tiddeċiedu x'inhu l-aħjar mod għalik biex timmanigġja l-livelli ta' phenylalanine fid-demm tiegħek. Huwa importanti hafna li żżomm il-livelli ta' phenylalanine tiegħek taħt kontroll qabel u matul it-tqala.

Mhux magħruf jekk Palynziq jgħaddix fil-ħalib tas-sider jew jekk jaffettwax lit-tarbija tiegħek. Kellem lill-fornitur tal-kura tas-saħħa dwar l-aħjar mod biex tredda' lit-tarbija tiegħek jekk qed tuża Palynziq.

Mhux magħruf jekk Palynziq għandux effett fuq il-fertilità. L-istudji fl-annimali jissuggerixxu li n-nisa jista' jkollhom diffikultà biex jinqabdu tqal jekk il-livelli tagħhom ta' phenylalanine jkunu baxxi b' mod anormali.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Palynziq jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni jekk ikollok reazzjoni allergika severa.

### **Palynziq fiħ is-sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull siringa mimlija għal-lest, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tuża Palynziq**

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Palynziq jingħata bhala injezzjoni taħt il-ġilda (injezzjoni subkutanea).

### **Doża**

- Se tibda Palynziq fuq l-aktar doża baxxa. Se tuża s-siringa ta' 2.5 mg darba fil-ġimgħa għal mill-inqas l-ewwel 4 ġimgħat. Is-siringa ta' 2.5 mg għandha planger abjad.
- It-tabib tiegħek imbagħad se jzidlek id-doża bil-mod u/jew kemm tinjetta Palynziq ta' spiss. It-tabib tiegħek ser jgħidlek kemm għandek iddum fuq kull doża. Jekk iżżid din id-doża maż-żmien tkun qed tippermetti lill-ġismek jaġġusta għal din il-mediċina.
- L-għan huwa li tilhaq doża ta' kuljum li tbaxxi l-livelli tiegħek ta' phenylalanine fid-demm għall-medda fil-mira ta' 120 sa 600 micromol/L u ma tikkawżax hafna effetti sekondarji. Normalment il-pazjenti jkollhom bżonn doża ta' kuljum ta' 20 mg, 40 mg, jew 60 mg biex jilħqu l-livell ta' phenylalanine fid-demm fil-mira tagħhom.

## Ezempju ta' passi biex tilhaq l-objettiv tieghek ta' phenylalanine fid-demm

| Doża ta' Palynziq u kemm għandek tohodha ta' spiss                                      | Kulur tas-siringa |
|---|-------------------|
| 2.5 mg darba fil-ġimgħa   | Planger abjad     |
| 2.5 mg darbtejn fil-ġimgħa  |                   |
| 10 mg darba fil-ġimgħa  | Planger aħdar     |
| 10 mg darbtejn fil-ġimgħa   |                   |
| 10 mg erba' darbiet fil-ġimgħa  |                   |
| 10 mg kuljum  |                   |
| 20 mg kuljum  | Planger blu       |
| 40 mg kuljum<br>(2 injezzjonijiet ta' siringa mimlija għal-lest ta' 20 mg) <sup>1</sup> |                   |
| 60 mg kuljum<br>(3 injezzjonijiet ta' siringa mimlija għal-lest ta' 20 mg) <sup>1</sup> |                   |
|   |                   |

<sup>1</sup> Jekk tkun tehtieg aktar minn injezzjoni waħda biex tirċievi d-doża tieghek ta' kuljum, l-injezzjonijiet għandhom jingħataw fl-istess hin tal-ġurnata u s-siti tal-injezzjoni għandhom ikunu mill-inqas 5 ċentimetri 'l bogħod minn xulxin. Taqsamx id-doża tieghek ta' kuljum matul il-ġurnata.

- It-tabib tieghek se jkompli jiċċekkja l-livelli tieghek ta' phenylalanine fid-demm matul it-trattament u jista' jaġġusta d-doża tieghek ta' Palynziq jew jitolbok tibdel id-dieta tieghek.
- It-tabib tieghek se jkollu bżonn jiċċekkja l-livelli tieghek ta' phenylalanine fid-demm kull xahar biex jara jekk din il-medicina hux qed taħdem għalik.

### Kif għandek tibda Palynziq

- Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tieghek se jagħtik l-injezzjoni ta' Palynziq sakemm tkun tista' tibda tagħmilha int stess (jew il-persuna li tiegħu hsiebek).
- It-tabib tieghek se jagħmillek riċetta ta' medicini biex teħodhom qabel l-injezzjoni ta' Palynziq, bħal paracetamol, fexofenadine, u/jew ranitidine. Dawn il-medicini jgħinu biex itaffu s-sintomi ta' reazzjoni allergika.
- Fornitur tal-kura tas-saħħa se jimmonitorjak għal mill-inqas siegħa wara li tiegħu Palynziq għal sinjali u sintomi ta' reazzjoni allergika.
- It-tabib tieghek se jagħmillek ukoll riċetta għal apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina biex tużah għal kwalunkwe reazzjoni allergika severa. Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tieghek se jgħidlek ukoll liema sinjal jew sintomi għandek toqgħod attent għalihom u x'għandek tagħmel jekk ikollok reazzjoni allergika severa.
- It-tabib tieghek se jurik kif u meta tuża l-apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina. Żommu dejjem fuqek.

### Kif għandek tkompli Palynziq

- Din il-medicina tiġi f' siringi mimlija għal-lest bi 3 qawwiet differenti (planger abjad ta' 2.5 mg, planger aħdar ta' 10 mg, jew planger blu ta' 20 mg). Jista' jkollok bżonn ta' aktar minn siringa waħda mimlija għal-lest għad-doża li għaliha ngħatajt riċetta. Il-fornitur tal-kura tas-saħħa ser jgħidlek liema siringa jew kombinazzjoni ta' siringi għandek tuża u ser jurik (jew lill-persuna li tiegħu hsiebek) kif tinjetta Palynziq.
- L-“Istruzzjonijiet dwar l-użu” (sezzjoni 7 ta' dan il-fuljett) juruk:
  - kif tipprepara u tinjetta Palynziq u
  - kif għandek tarmi siringi ta' Palynziq wara li tużahom
- It-tabib tieghek se jgħidlek kemm għandek iddum tiegħu medicini bħal paracetamol, fexofenadine, u/jew ranitidine qabel ma tiegħu Palynziq.

- Għal mill-inqas l-ewwel 6 xhur tat-trattament b'Palynziq, irid ikollok persuna miegħek meta tagħti injezzjoni lilek innifsek ta' Palynziq, u għal mill-inqas siegħa wara l-injezzjoni tiegħek biex tara jekk ikollokx sinjali u sintomi ta' reazzjoni allergika severa u, jekk hemm bżonn, tagħtik injezzjoni tal-adrenalina u ċċempel għal għajjnuna medika tal-emergenza.
  - It-tabib tiegħek se jharreg lil dawn il-persuni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' reazzjoni allergika severa u dwar kif għandek tagħti injezzjoni tal-adrenalina.
  - It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk ikollokx bżonn osservatur għal aktar minn 6 xhur.
- Tibdilx il-konsum tiegħek tal-proteina ħlief jekk jgħidlek biex tagħmel hekk it-tabib tiegħek.

### **Jekk tuża Palynziq aktar milli suppost**

Jekk tuża Palynziq aktar milli suppost, għid lit-tabib tiegħek. Ara sezzjoni 4 għal dettalji dwar x'għandek tagħmel abbażi tas-sintomi tiegħek.

### **Jekk tinsa tuża Palynziq**

Jekk tinsa tiehu doża, hu d-doża li jkun imissek tiehu fil-ħin regolari. M'għandekx tiehu żewġ doži ta' Palynziq biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

### **Jekk tieqaf tiehu Palynziq**

Jekk tieqaf tiehu t-trattament ta' Palynziq, il-livelli tiegħek ta' phenylalanine fid-demm x'aktarx li se jiżiedu. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf it-trattament ta' Palynziq.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet allergiċi jseħħu b'mod komuni ħafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni*) u jvarjaw fis-severità. Sintomi ta' reazzjoni allergika jistgħu jinkludu raxx tal-ġilda, ħakk, nefha tar-ras jew tal-wiċċ, ħakk fl-għajnejn jew għajnejn inixxu, sogħla, diffikultà biex tiehu n-nifs, tharhir (man-nifs), u thossok sturdut. It-tabib tiegħek se jgħidlek kif għandek timmaniġġja kwalunkwe reazzjonijiet allergiċi abbażi tas-severità tagħhom, u se jagħmillek riċetta għal medicini addizzjonali biex timmaniġġja r-reazzjoni. Xi whud minn dawn ir-reazzjonijiet allergiċi jistgħu jkunu aktar serji, kif inhu deskritt hawn taht, u se jkollhom bżonn ta' attenzjoni immedjata.

### L-effetti sekondarji possibbli jinkludu:

- Reazzjonijiet allergiċi severi li jseħħu għal għarrieda: (*Komuni – jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni*). Ieqaf injetta Palynziq jekk tinnota xi sinjali serji li jseħħu għal għarrieda ta' allergija jew kombinazzjoni tas-sinjali mniżżla hawn taht.
  - Nefha fil-wiċċ, għajnejn, xufftejn, halq, grizmejn, lsien, idejn u/jew saqajn
  - Diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharhir (man-nifs)
  - Tagħfis fil-gerżuma jew sensazzjoni li qed tifga'
  - Diffikultà biex tibra' jew biex titkellem
  - Thossok sturdut jew ikun ser ihossok ħazin
  - Titlef il-kontroll tal-awrina jew fl-ippurgar
  - Tahbit mgħaġġel tal-qalb
  - Ħorriqija (bħal raxx imqabbeż tal-ġilda bil-ħakk) li tinfirex malajr
  - Fwawar
  - Bugħawwieġ jew uġiġh sever fl-istonku, rimettar, jew dijarea

**Uża apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek u fittex assistenza medika urġenti.** It-tabib tiegħek se jagħmillek riċetta għal apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina biex tużah għal reazzjoni allergika severa. It-tabib tiegħek se jharreg u jagħti istruzzjonijiet lilek u lil xi hadd li jkun qed jgħinek dwar meta u kif għandha tintuża l-adrenalina. Żomm l-apparat għall-injezzjoni tal-adrenalina dejjem fuqek.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek **immedjatament** jekk ikollok dawn li ġejjin:

- Tip ta' reazzjoni allergika li tissejjaħ marda tas-serum li tinkludi kombinazzjoni ta' deni (temperatura għolja), raxx, uġiġħ fil-muskoli u fil-ġogi (*Komuni – jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni*).

#### Effetti sekondarji oħra

*Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni*

- ħmura tal-ġilda, nefha, tbenġil, sensittività, jew uġiġħ fejn tkun injettajt Palynziq
- uġiġħ fil-gogi
- tnaqqis fil-proteini C3 u C4 tal-fatturi tal-komplement (li huma parti mis-sistema immunitarja tiegħek) fit-test tad-demmm
- reazzjoni allergika
- livelli baxxi wisq ta' phenylalanine fit-testijiet tad-demmm
- uġiġħ ta' ras
- raxx tal-ġilda
- uġiġħ fl-istonku
- thossok imdardar, jissejjaħ ukoll dardir
- rimettar
- ħorriqija (raxx bil-ħakk imqabbez fuq il-ġilda)
- ħakk
- jehfief jew jaqa' x-xagħar
- sogħla
- zieda fil-proteina reattiva-c (CRP, *c-reactive protein*) fit-test tad-demmm (CRP hija proteina li tindika li għandek l-infjammazzjoni)
- nefha fil-glandoli tal-ghonq, taħt id-dirgħajn jew tal-groin
- ħmura tal-ġilda
- uġiġħ fil-muskoli
- dijarea
- għeja (thossok għajjen)

*Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni*

- diffikultà biex tiehu n-nifs
- ebusija fil-ġogi
- nefha fil-ġogi
- ebusija tal-muskoli
- raxx tal-ġilda b'ħafas żgħar
- infatet jew tqaxxir fis-saff ta' barra tal-ġilda

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Palynziq**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tas-siringa, l-għatu tat-trej, u l-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Jekk hemm bżonn, tista' taħzen Palynziq fit-trej issigillat tiegħu barra mill-friġġ (taħt temperatura sa 25°C) għal perjodu wieħed ta' 30 jum 'il bogħod minn sorsi ta' shana. Żomm nota tad-data meta tneħħa mill-friġġ fuq it-trej tal-prodott mhux miftuħ. Wara li jkun inħażen barra mill-friġġ, il-prodott ma jistax jitpoġġa lura fil-friġġ.

Tużax din il-medicina jekk is-siringa mimlija għal-lest ikollha l-ħsara jew jekk tinnota li s-soluzzjoni tkun bla kulur, imċajpra, jew tista' tara l-fraġ.

Uża proċeduri siguri biex tarmi s-siringi. Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Palynziq

- Is-sustanza attiva hi pegvaliase.  
Kull siringa mimlija għal-lest ta' 2.5 mg fiha 2.5 mg ta' pegvaliase f'soluzzjoni ta' 0.5 mL.  
Kull siringa mimlija għal-lest ta' 10 mg fiha 10 mg ta' pegvaliase f'soluzzjoni ta' 0.5 mL.  
Kull siringa mimlija għal-lest ta' 20 mg fiha 20 mg ta' pegvaliase f'soluzzjoni ta' 1 mL.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma trometamol, trometamol hydrochloride, sodium chloride (ara sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni), *trans*-cinnamic acid, ilma għall-injezzjonijiet.

### Kif jidher Palynziq u l-kontenut tal-pakkett

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) ta' Palynziq hija soluzzjoni minn ċara sa ftit opalexenti, minn bla kulur sa isfar ċar. Is-siringa mimlija għal-lest tinkludi protezzjoni tal-labra awtomatika.

#### Siringa mimlija għal-lest ta' 2.5 mg (planger abjad):

Kull kartuna ta' 2.5 mg fiha siringa waħda mimlija għal-lest.

#### Siringa mimlija għal-lest ta' 10 mg (planger aħdar):

Kull kartuna ta' 10 mg fiha siringa waħda mimlija għal-lest.

#### Siringa mimlija għal-lest ta' 20 mg (planger blu):

Kull kartuna ta' 20 mg fiha 1 jew 10 siringi mimlija għal-lest.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
l-Irlanda  
P43 R298

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'MM/YYYY.**

### Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.



## 7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

### QABEL MA TIBDA

Aqra dawn l-Istruzzjonijiet dwar l-użu qabel ma tibda tuża s-siringa mimlija għal-lest ta' Palynziq u kull darba li jkollok riċetta ġdida. Jista' jkun hemm informazzjoni ġdida. Barra minn hekk, kellem lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar il-kundizzjoni medika jew it-trattament tiegħek.

Segwi dawn l-istruzzjonijiet b'attenzjoni waqt li tkun qed tuża Palynziq. Jekk il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jiddeċiedi li int jew il-persuna li qed tiehu ħsiebek tistgħu tagħtu l-injezzjonijiet ta' Palynziq id-dar, il-fornitur tal-kura tas-saħħa se juri lilek jew lill-persuna li qed tiehu ħsiebek kif tinjettaw Palynziq qabel ma tinjettawh għall-ewwel darba. **Tinjettax** Palynziq sakemm il-fornitur tal-kura tas-saħħa jkun wera lilek jew lill-persuna li tiehu ħsiebek kif tinjettaw Palynziq.

Kellem lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar il-mod korrett li bih għandek tinjetta Palynziq.

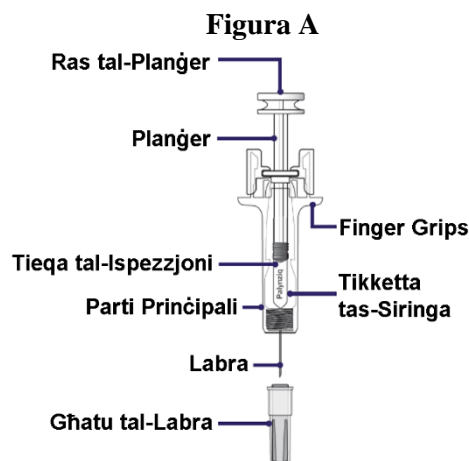
Taqsamx ma' persuni oħrajn is-siringi mimlija għal-lest tiegħek.

Għall-istruzzjonijiet dwar il-ħażna, irreferi għal sezzjoni 5 “*Kif taħzen Palynziq*” ta' dan il-fuljett.

### Affarijiet importanti li għandek tkun taf biex tuża s-siringa mimlija għal-lest ta' Palynziq tiegħek:

- Uża kull siringa mimlija għal-lest ta' Palynziq darba biss. **Tużax** is-siringa ta' Palynziq għal aktar minn darba.
- **Qatt** tiġbed il-plaġer lura.
- **Tnehhix** l-għatu tal-labra sakemm tkun lest biex tinjetta.

Figura A hawn taht turi kif tidher is-siringa mimlija għal-lest qabel l-użu.



### Aghzel is-siringa(i) mimlija għal-lest korretta(i) għad-doża tiegħek:

Meta tirċievi s-siringa(i) mimlija għal-lest ta' Palynziq, iċċekkja li l-isem “Palynziq” jidher fuq il-kartun(a).

- Is-siringi mimlija għal-lest ta' Palynziq jiġu fi 3 qawwiet differenti: 2.5 mg, 10 mg, and 20 mg.
- Jista' jkollok bżonn ta' aktar minn siringa waħda mimlija għal-lest għad-doża li għaliha ngħatajt riċetta. Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek se jgħidlek liema siringa, jew kombinazzjoni ta' siringi, għandek tuża. Staqsi lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jekk ikollok xi mistoqsijiet.

- Qabel ma tinjetta Palynziq, iċċekkja kull kartuna u siringa biex tiżgura li jkollok is-siringa mimlija għal-lest tajba għad-doża li għaliha ngħatajt riċetta.

**Figura B**

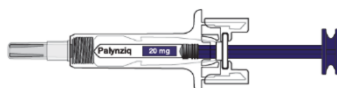
qawwa ta' 2.5 mg



qawwa ta' 10 mg



qawwa ta' 20 mg



## KIF TIPPREPARA GHALL-INJEZZJONI

### Pass 1: Iġbor il-provvisti:

Iġbor il-provvisti tiegħek għall-injezzjoni u poġġihom fuq wiċċ ċatt u nadif. Ohroġ in-numru meħtieġ ta' kartun għad-doża tiegħek mill-frigġ.

Provvisti li se tkun teħtieġ biex tagħti l-injezzjoni tiegħek ta' Palynziq:

- Siringa(i) mimlija għal-lest ta' Palynziq fi trej(s) issiġillat(i). Kull trej fih siringa waħda.
- pad tal-garża jew ballun tat-tajjar
- pad bl-alkohol
- faxxa
- kontenitur għar-rimi ta' prodotti li jaqtgħu jew li jkun rezistenti għat-titqib

### Pass 2: Neħhi t-trej(s) ta' Palynziq mill-kartuna u ċċekkja d-data tal-iskadenza:

- Ohroġ il-kartun meħtieġ għad-doża tiegħek mill-frigġ. Iċċekkja d-data tal-iskadenza fuq il-kartuna. Jekk id-data tal-iskadenza tkun għaddiet, tużax is-siringa mimlija għal-lest f'dik il-kartuna.
- Iftaħ kull kartuna u ohroġ barra t-trej issiġillat li għandek bżonn għad-doża tiegħek.
- Poġġi kull trej issiġillat fuq wiċċ nadif u ċatt u li ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal u mill-annimali domestiċi.
- Poġġi l-kartuna bi kwalunkwe trejs li jkun fadal lura fil-frigġ. Jekk ma jkunx hemm frigġ disponibbli, ara sezzjoni 5 “*Kif taħżen Palynziq*” f'dan il-fuljett.

### Pass 3: Halli t-trej(s) ta' Palynziq joqgħod(u) f'temperatura tal-kamra għal 30 minuta qabel ma tiftaħ:

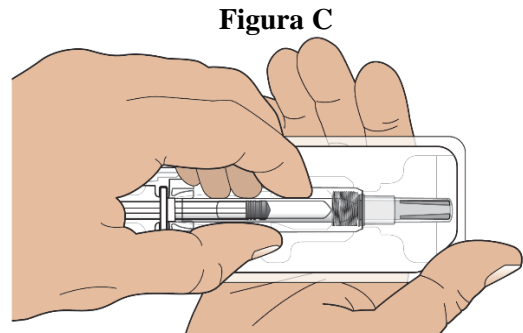
Halli t-trej(s) issiġillat(i) ta' Palynziq joqgħod(u) f'temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta. Jekk tinjetta Palynziq meta jkun kiesaħ tista' tohloq skonfort.

- **Issahhanx** is-siringa mimlija għal-lest bi kwalunkwe mod ieħor. **Tużax** microwave u tpoġġix f'ilma sħun.

#### Pass 4: Nehhi s-siringa mit-trej:

Aqla' l-għatu mit-trej. Żomm mill-parti tan-nofs tas-siringa mimlija għal-lest u oħroġ is-siringa mimlija għal-lest mit-trej (ara Figura C).

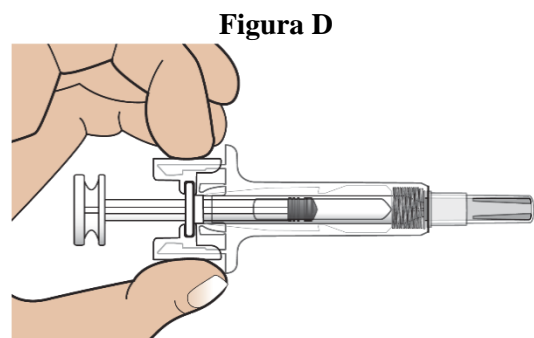
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk tidher bil-ħsara jew użata. Uża siringa mimlija għal-lest ġdida għall-injezzjoni tiegħek.
- **Tnehhix** l-għatu tal-labra minn fuq is-siringa mimlija għal-lest.
- **M'għandekx** thawwad bis-saħħa jew tirrombla s-siringa f'idejk.



#### Pass 5: Iċċekkja l-qawwa tas-siringa u ċċekkja għall-frak:

Iċċekkja t-tikketta tas-siringa biex tiżgura li għandek l-qawwa t-tajba għad-doża li għaliha ngħatajt riċetta. Hares lejn il-likwidu minn ġot-tieqa tal-ispezzjoni (ara Figura D). Il-likwidu jrid jidher ċar u bla kulur sa isfar ċar. Hu normali li tara bużżieqa tal-arja.

- **M'għandekx** tifflikkja jew tipprova timbotta l-bużżieqa 'l barra.
- **Tużax** is-siringa jekk il-likwidu jkun imċajpar, ikun hemm bdil fil-kulur, jew jekk ikun fih xi għoqod jew xi frak. Uża siringa mimlija għal-lest ġdida għall-injezzjoni tiegħek.



## KIF TINJETTA PALYNZIQ

**Pass 6:** Aghżel is-sit tal-injezzjoni tiegħek.

Is-siti tal-injezzjoni rakkomandati huma:

- In-naħa ta' quddiem tal-parti tan-nofs tal-koxox.
- In-naħa t'isfel taż-żaqq minbarra ż-żona ta' 5 ċentimetri madwar iż-żokra.

Jekk il-persuna li tiegħu hsiebek qed tagħti l-injezzjoni, jistgħu wkoll jintużaw in-naħa ta' fuq tal-warrani u n-naħa ta' wara tal-parti ta' fuq tad-driegħ (ara Figura E).

**Nota:**

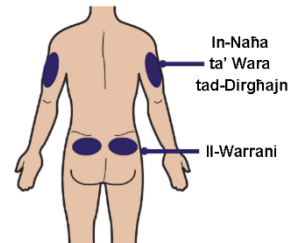
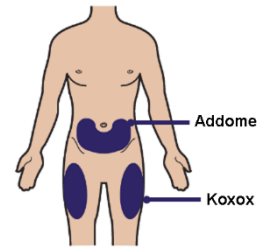
- **Tinjettax** fit-tbajja' fuq il-ġilda, ċikatriċi, tbajja' tat-twelid, tbenġil, raxx jew żoni fejn il-ġilda tkun iebisa, tenera, ħamra, bil-feriti, maħruqa, infjammata jew bit-tattoos.
- Jekk ikollok bżonn aktar minn injezzjoni waħda għad-doża tiegħek ta' kuljum, is-siti tal-injezzjoni għandhom ikunu mill-inqas 5 ċentimetri 'l bogħod minn xulxin (ara Figuri E u F).
- Ibdel is-siti tal-injezzjoni tiegħek kuljum. Aghżel sit tal-injezzjoni li jkun mill-inqas 5 ċentimetri 'l bogħod mis-sit(i) tal-injezzjoni li tkun użajt il-jum ta' qabel. Jista' jkun fuq l-istess parti tal-ġisem jew parti differenti tal-ġisem (ara Figuri E u F).

**Pass 7:** Aħsel idejk tajjeb bis-sapun u l-ilma (ara Figura G).

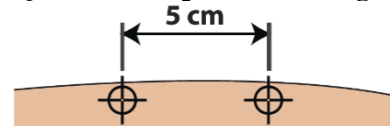
**Pass 8:** Naddaf is-sit li għażilt b'pad bl-alkohol. Halli l-ġilda tinxef għal mill-inqas 10 sekondi qabel tinjetta (ara Figura H).

- **Tmissx** is-sit tal-injezzjoni li naddaft.
- **Tnehhix** l-għatu tal-labra sakemm tkun lest biex tinjetta Palynziq.
- Qabel ma tinjetta, iċċekkja biex tiżgura li l-labra mhux bil-ħsara jew milwija.

**Figura E**



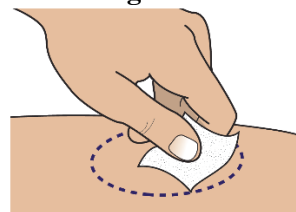
**Figura F**  
Injetta mill-inqas 5 cm 'il bogħod



**Figura G**



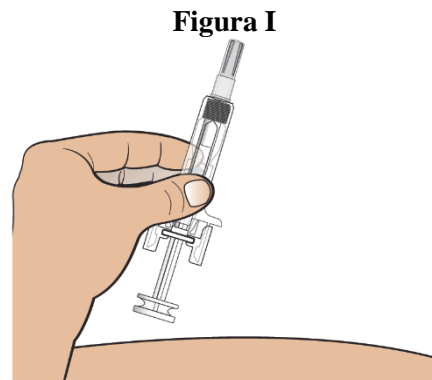
**Figura H**



## Injetta Palynziq

**Pass 9:** Żomm il-parti prinċipali tas-siringa mimlija għal-lest b'id waħda bil-labra thares 'il bogħod minnek (ara Figura I).

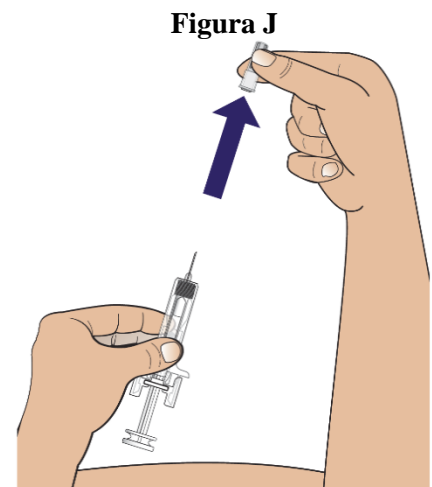
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun waqgħet. Uża siringa mimlija għal-lest għida għall-injezzjoni tiegħek.



**Pass 10:** Iġbed l-għatu tal-labra dritt mil-labra (ara Figura J).

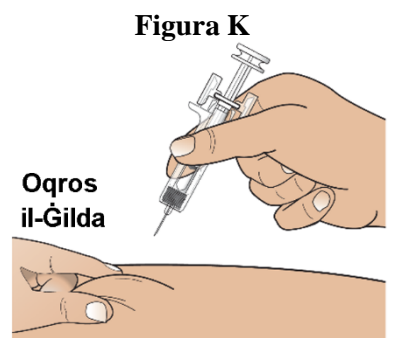
- **Iddawwarx** l-għatu tal-labra waqt li tkun qed tneħħieh.
- **Iżzommx** is-siringa mimlija għal-lest mill-plaġer jew mir-ras tal-plaġer sakemm tkun qed taqla' l-għatu tal-labra.

Tista' tara qatra ta' likwidu fil-ponta tal-labra. Dan hu normali. **Timsahhiex.** Armi l-għatu tal-labra f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew li jkunu rezistenti għat-titqib.



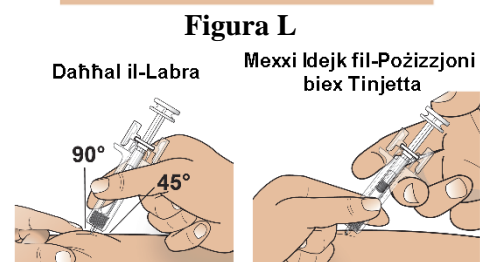
**Pass 11:** Żomm il-parti prinċipali tas-siringa mimlija għal-lest f'id waħda bejn is-saba' l-kbir u l-werrej. Uża idek l-oħra biex toqros il-ġilda madwar is-sit tal-injezzjoni. Żomm il-ġilda b'mod sod (ara Figura K).

- **Tmissx** ir-ras tal-plaġer waqt li tkun qed iddahhal il-labra għol-ġilda.

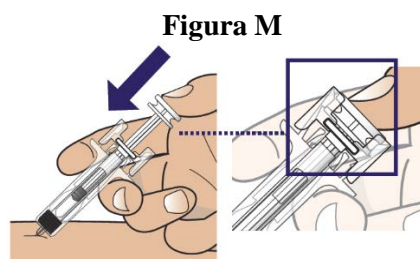


**Pass 12:** Uża moviment mghaġġel biex iddahhal l-labra kollha fil-ġilda maqrusa f'angolu ta' 45 sa 90 grad (ara Figura L).

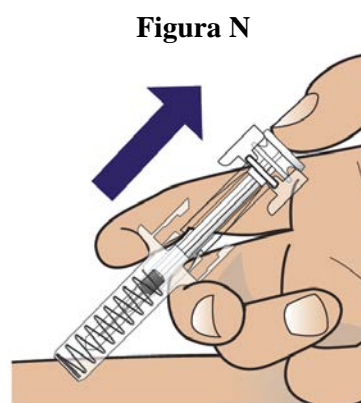
Erhi l-ġilda maqrusa. Uża dik l-id biex iżzomm sod il-qiegħ tas-siringa. Poġġi s-saba' l-kbir ta' idek l-oħra fuq ir-ras tal-plaġer (ara Figura L).



**Pass 13:** Uża s-saba' l-kbir biex bil-mod u b' mod sod timbotta l-plaġer ġewwa sa fejn jilhaq jaasal biex tinjetta l-mediċina kollha (ara Figura M). Jaf ikun hemm bżonn ta' aktar pressjoni biex tinjetta l-mediċina kollha għall-qawwiet ta' 10 mg u 20 mg.



**Pass 14:** Bil-mod mexxi s-saba' l-kbir biex terġi l-plaġer u b'hekk tippermetti biex il-labra titgħatta awtomatikament bil-parti principali tas-siringa (ara Figura N).



### **Itratta s-sit tal-injezzjoni**

**Pass 15:** Itratta s-sit tal-injezzjoni (jekk hemm bżonn).

Jekk tara qtar tad-demem fis-sit tal-injezzjoni, aghfas ballun tat-tajjar jew garża sterili fuq is-sit tal-injezzjoni u zomm għal madwar 10 sekondi. Tista' tgħatti s-sit tal-injezzjoni bi stikk jekk hemm bżonn.

### **Jekk tkun meħtieġa aktar minn siringa waħda:**

**Pass 16:** Jekk il fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jgħidlek biex tuża aktar minn siringa waħda għad-doża tiegħek, irrepeti Passi 4 sa 15 imniżżla hawn fuq għal kull siringa li tuża.

- **Nota: Tinjettax** aktar minn injezzjoni waħda fl-istess post. Is-siti tal-injezzjoni għandhom ikunu mill-inqas 5 ċentimetri 'l bogħod minn xulxin. Ara Pass 6 għal kif tagħzel sit tal-injezzjoni.
- Jekk ikun hemm bżonn ta' aktar minn siringa waħda għal doża waħda, għandek tinjetta fl-istess hin tal-ġurnata. Id-doži m'għandhomx jinqasmatul il-ġurnata

**Jekk id-doża tiegħek teħtieġ aktar minn siringa waħda, irrepeti Passi 4 sa 15 immedjatament għal kull siringa li tuża.**

## **WARA L-INJEZZJONI**

### **Armi s-siringi użati**

Poġġi l-labar u s-siringi użati tiegħek f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu u li jkunu reżistenti għat-titqib, immedjatament wara l-użu. Iċċekkja mat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek dwar il-mod korrett kif tarmi l-kontenitur. Uża proċeduri siguri biex tarmi s-siringi.

**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**



## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal pegvaliase, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar id-dijarea u għeja minn provi kliniċi, il-letteratura u rapporti spontanji inkluża, f'xi każijiet, relazzjoni temporali mill-qrib, ir-Relatur tal-PRAC ikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn pegvaliase u d-dijarea u għeja hija mill-inqas possibiltà raġonevoli. Ir-Relatur tal-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodotti tal-prodotti li fihom pegvaliase għandha tiġi emendata kif xieraq.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal pegvaliase is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom pegvaliase huwa favorevoli sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.