

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palynziq 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Palynziq 10 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Palynziq 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka 2,5 mg zawiera 2,5 mg pegwaliazy w 0,5 ml roztworu.
Każda ampułko-strzykawka 10 mg zawiera 10 mg pegwaliazy w 0,5 ml roztworu.
Każda ampułko-strzykawka 20 mg zawiera 20 mg pegwaliazy w 1 ml roztworu.

Moc określa udział liazy amonowej fenyloalaniny (ang. phenylalanine ammonia lyase, rAvPAL) pegwaliazy bez uwzględnienia pegylacji.

Substancja czynna jest kowalentnym koniugatem białka liazy amonowej fenyloalaniny (rAvPAL)* z glikolem NHS-metoksypolietylenowym (NHS-PEG).

* rAvPAL *Anabaena variabilis* produkowana techniką rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.

Mocy tego produktu leczniczego nie należy porównywać z innymi pegyłowymi ani niepegyłowymi białkami z tej samej klasy terapeutycznej. Więcej informacji - patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Bezbarwny do jasnożółtego, klarowny do lekko opalizującego roztwór o pH 6,6 – 7,4.

Ampułko-strzykawka 2,5 mg

Osmolalność: 260 – 290 mOsm/kg

Ampułko-strzykawka 10 mg i 20 mg

Osmolalność: 285 – 315 mOsm/kg, roztwór lepki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Palynziq jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów w wieku co najmniej 16 lat z fenylketonurią (PKU), u których stężenie fenyloalaniny we krwi nie jest odpowiednio kontrolowane (stężenie fenyloalaniny we krwi powyżej 600 mikromoli/l) pomimo wcześniejszego zastosowania dostępnych opcji terapeutycznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Palynziq powinno być nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w terapii PKU.

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia musi zostać oznaczone stężenie fenyloalaniny we krwi. Zaleca się oznaczanie stężenia fenyloalaniny we krwi raz na miesiąc.

Podaż fenyloalaniny w diecie należy utrzymywać na stałym poziomie do momentu ustalenia dawki podtrzymującej.

Schematy dawkowania

Faza indukcyjna

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Palynziq wynosi 2,5 mg raz w tygodniu przez 4 tygodnie.

Faza zwiększania dawki

Dawkę należy zwiększać stopniowo w zależności od tolerancji dobowej dawki podtrzymującej koniecznej do osiągnięcia stężenia fenyloalaniny we krwi mieszczącego się w zakresie od 120 do 600 mikromoli/l, według Tabeli 1.

Faza leczenia podtrzymującego

Dawkę podtrzymującą ustala się indywidualnie, aby osiągnąć kontrolę stężenia fenyloalaniny we krwi pacjenta (tj. stężenie fenyloalaniny w zakresie od 120 do 600 mikromoli/l), uwzględniając tolerancję produktu leczniczego Palynziq przez pacjenta i podaż białka w diecie (patrz Tabela 1).

Tabela 1: Zalecany schemat dawkowania

	Dawka¹ podawana podskórnie	Czas do kolejnego zwiększenia dawki
Faza indukcyjna	2,5 mg raz w tygodniu	4 tygodnie ²
Faza zwiększania dawki	2,5 mg dwa razy w tygodniu	1 tydzień ²
	10 mg raz w tygodniu	1 tydzień ²
	10 mg dwa razy w tygodniu	1 tydzień ²
	10 mg cztery razy w tygodniu	1 tydzień ²
	10 mg na dobę	1 tydzień ²
Faza leczenia podtrzymującego ³	20 mg na dobę	od 12 do 24 tygodni ²
	40 mg na dobę (2 kolejne wstrzyknięcia z ampułko-strzykawki 20 mg) ⁴	16 tygodni ²
	60 mg na dobę (3 kolejne wstrzyknięcia z ampułko-strzykawki 20 mg) ⁴	Zalecana dawka maksymalna

¹ Jeśli stężenie fenyloalaniny we krwi wynosi poniżej 30 mikromoli/l, podaż białka w diecie należy zwiększyć do odpowiedniego poziomu, a następnie, w razie potrzeby, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Palynziq (patrz punkt 4.4, Hipofenyloalaninemia).

² W zależności od tolerancji produktu leczniczego Palynziq przez pacjenta konieczne może być wydłużenie czasu do kolejnego zwiększenia dawki.

³ Dawkę podtrzymującą ustala się indywidualnie, aby osiągnąć stężenie fenyloalaniny we krwi mieszczące się w zakresie od 120 do 600 mikromoli/l.

⁴ Jeśli do podania pojedynczej dawki konieczne jest wykonanie wielu wstrzyknięć, każde wstrzyknięcie powinno zostać wykonane o tej samej porze dnia, a miejsca wstrzyknięć powinny być oddalone od siebie o co najmniej 5 centymetrów. Dawki nie należy dzielić w celu podania jej o różnych porach w ciągu dnia (patrz „Sposób podawania”).

Modyfikacja dawki

W trakcie fazy zwiększania dawki i fazy leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Palynziq u pacjentów mogą wystąpić stężenia fenyloalaniny poniżej 30 mikromoli/l. W celu leczenia hipofenyloalaninemii podaż białka w diecie należy zwiększyć do odpowiedniego poziomu, a następnie, w razie potrzeby, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Palynziq. Oczekuje się, że u pacjentów z hipofenyloalaninemią pomimo odpowiedniej podaży białka najskuteczniejszym sposobem postępowania będzie zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2, Zależność pomiędzy ekspozycją a efektem). Pacjentów należy monitorować co 2 tygodnie do momentu, kiedy stężenie fenyloalaniny we krwi powróci do zakresu akceptowalnego klinicznie (patrz punkt 4.4, Hipofenyloalaninemia).

Jeśli hipofenyloalaninemia wystąpi przed osiągnięciem dawki dobowej, dawkę można zmniejszyć do stosowanej poprzednio w fazie zwiększania dawki. Jeśli hipofenyloalaninemia wystąpi po osiągnięciu dawkowania raz na dobę, dawkę można zmniejszać w odstępach wynoszących co najmniej 10 mg, aby osiągnąć i utrzymać stężenia fenyloalaniny we krwi mieszczące się w zakresie dopuszczalnym klinicznie. U pacjentów, u których hipofenyloalaninemia wystąpi po zastosowaniu dawki 10 mg/dobę, dawkę można zmniejszyć do 5 mg/dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Palynziq u dzieci i młodzieży od urodzenia do poniżej 16 lat. Dane nie są dostępne.

Aktualnie dostępne dane dotyczące pacjentów w wieku od 16 do 18 lat opisano w punktach 4.8 i 5.1. Dawkowanie u tych pacjentów jest takie samo jak u dorosłych.

Sposób podawania

Podanie podskórne. Każda ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

W związku z ryzykiem wystąpienia ostrej ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości, w fazie indukcyjnej i fazie zwiększania dawki (w czasie do osiągnięcia stężenia fenyloalaniny we krwi wynoszącego poniżej 600 mikromoli/l podczas stosowania stałej dawki), przed podaniem każdej dawki konieczna jest premedykacja (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinstruować, aby przyjmowali premedykację w postaci antagonisty receptora H1, antagonisty receptora H2 i leku przeciwgorączkowego. W fazie leczenia podtrzymującego premedykację można ponownie rozważyć w przypadku kolejnych wstrzyknięć, w zależności od tolerancji produktu leczniczego Palynziq przez pacjenta.

Pierwsze podanie(-a) należy wykonywać pod nadzorem fachowego personelu medycznego, a pacjenci powinni być ściśle obserwowani przez co najmniej 60 minut po tym(-ych) pierwszym(-ych) wstrzyknięciu(-ach) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Palynziq pacjentów należy nauczyć rozpoznawania przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrej ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości oraz prawidłowego stosowania urządzenia do wstrzykiwania adrenaliny (wstrzykiwacza automatycznego lub ampułko-strzykawki/pena), a także poinstruować ich o konieczności zasięgnięcia natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Pacjentów należy poinstruować o konieczności noszenia przy sobie urządzenia do wstrzykiwania adrenalinę przez cały okres leczenia produktem leczniczym Palynziq.

Przez co najmniej 6 pierwszych miesięcy leczenia, jeśli pacjent wykonuje wstrzyknięcia samodzielnie (tj. kiedy podawanie nie odbywa się pod nadzorem fachowego personelu medycznego), w trakcie podawania i przez co najmniej 60 minut po każdym podaniu konieczna jest obecność obserwatora. Obserwator to osoba, która

- będzie towarzyszyć pacjentowi w trakcie podawania i po podaniu produktu leczniczego Palynziq,
- która potrafi rozpoznać przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości,
- w razie potrzeby może zadzwonić po pomoc lekarską w sytuacji nagłej i podać adrenalinę.

Po upływie 6 miesięcy leczenia produktem leczniczym Palynziq należy ponownie rozważyć konieczność obecności obserwatora.

Przed niezależnym samodzielnym wstrzyknięciem fachowy personel medyczny powinien:

- przeszkolić pacjenta i ocenić jego kompetencje w zakresie prawidłowego samodzielnego podawania tego produktu leczniczego;
- przeszkolić obserwatora w zakresie rozpoznawania przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrej ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości oraz prawidłowego stosowania urządzenia do wstrzykiwania adrenalinę (wstrzykiwacza automatycznego lub ampułko-strzykawki/pena), a także poinstruować go o konieczności zasięgnięcia natychmiastowej pomocy lekarskiej w razie wystąpienia reakcji.

Wznowienie podawania po wystąpieniu ostrych ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości o nasileniu łagodnym do umiarkowanego: lekarz zlecający powinien rozważyć zagrożenia oraz korzyści wynikające ze wznowienia podawania produktu leczniczego po ustąpieniu pierwszej ostrej ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.3 oraz 4.4). Podanie pierwszej dawki po wznowieniu podawania musi się odbyć pod nadzorem fachowego personelu medycznego przeszkolonego w zakresie postępowania w przypadku wystąpienia ostrych ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości.

Zalecane miejsca wstrzyknięcia na ciele to: strona przednia w środkowej części uda i podbrzusze, z wyjątkiem okolicy 5 centymetrów wokół pępka. Jeśli wstrzyknięcie jest wykonywane przez opiekuna, odpowiednimi miejscami podania są także górna część pośladków oraz tylna strona ramienia.

Produktu leczniczego Palynziq nie należy wstrzykiwać w obszarach skóry pokrytych zmianami barwnikowymi, bliznami, znamionami wrodzonymi, wybroczynami, wysypkami ani w obszarach, w których skóra jest twarda, tkliwa, zaczerwieniona, uszkodzona, oparzona, objęta stanem zapalnym lub pokryta tatuażem. Miejsce wstrzyknięcia należy sprawdzić pod kątem zaczerwienienia, obrzęku oraz tkliwości.

Pacjentom lub opiekunom należy zalecić zmianę miejsc wykonywania wstrzyknięć podskórnych. Jeśli do podania pojedynczej dawki konieczne jest wykonanie więcej niż jednego wstrzyknięcia, każde miejsce wstrzyknięcia powinno znajdować się w odległości co najmniej 5 centymetrów od poprzedniego.

Produkt leczniczy Palynziq to roztwór klarowny do lekko opalizującego, bezbarwny lub o barwie jasnożółtej. Roztworu nie należy używać, jeśli doszło do zmiany jego zabarwienia lub zmętnienia bądź jeśli znajdują się w nim widoczne cząstki stałe.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwość bądź nawrót łagodnej lub umiarkowanej, ostrej, ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości na pegwaliazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inny pegylowany produkt leczniczy (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

„Reakcje nadwrażliwości” obejmują grupę terminów, w skład których wchodzi ostre ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości, inne ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy i choroba posurowicza, które mogą mieć przebieg ostry lub przewlekły, oraz miejscowe reakcje nadwrażliwości, takie jak reakcje w miejscu wstrzyknięcia lub inne reakcje skórne. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Palynziq zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, które mogą pojawić się w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Produkt leczniczy Palynziq może także zwiększyć nadwrażliwość na inne pegylowane produkty lecznicze do wstrzykiwań (patrz „Wpływ produktu leczniczego Palynziq na inne pegylowane produkty lecznicze do wstrzykiwań”). Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest 2,6-krotnie wyższe w fazie indukcyjnej / zwiększania dawki w porównaniu z fazą leczenia podtrzymującego.

Leczenie reakcji nadwrażliwości powinno zależeć od ich nasilenia; w badaniach klinicznych stosowano modyfikację dawki, przerwanie lub zakończenie leczenia, podanie dodatkowych leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych, kortykosteroidów, adrenaliny i/lub tlenu (patrz punkty 4.2, Sposób podawania i 4.8).

Ostre ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (typu III)

Mechanizmem odpowiedzialnym za ostre ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości obserwowane w badaniach klinicznych była niezależna od IgE nadwrażliwość typu III (w której pośredniczą kompleksy immunologiczne, patrz punkty 4.3 i 4.8). Objawy ostrej ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości obejmowały kombinację następujących ostrych objawów przedmiotowych i podmiotowych: omdlenie, niedociśnienie tętnicze, hipoksja, duszność, świszczący oddech, dyskomfort w klatce piersiowej / ucisk w klatce piersiowej, tachykardia, obrzęk naczynioruchowy (obrzęki twarzy, ust, oczu i języka), uderzenia gorąca, wysypka, pokrzywka, świąd oraz objawy żołądkowo-jelitowe (wymioty, nudności i biegunka). Ostre ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości były uznawane za ciężkie na podstawie obecności sinicy lub wysycenia krwi tlenem (SpO_2) o wartości mniejszej lub równej 92%, niedociśnienia tętniczego (tętniczego ciśnienia skurczowego poniżej 90 mmHg u osób dorosłych) lub omdlenia. U czterech z 16 (1%, 4/285) pacjentów wystąpiło łącznie 5 epizodów ostrych ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości, które zostały uznane za ciężkie. Ryzyko wystąpienia ostrej ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości jest 6-krotnie wyższe w fazie indukcyjnej / zwiększania dawki w porównaniu z fazą leczenia podtrzymującego.

Ostre ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości wymagają podania adrenaliny i natychmiastowej pomocy lekarskiej. Pacjentom otrzymującym ten produkt leczniczy należy przepisać urządzenie do wstrzykiwania adrenaliny (wstrzykiwacz automatyczny lub ampułko-strzykawkę/pen). Pacjentów należy poinstruować o konieczności noszenia przy sobie urządzenia do wstrzykiwania adrenaliny przez cały okres leczenia produktem leczniczym Palynziq. Pacjentów oraz obserwatorów należy nauczyć rozpoznawania przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrych ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości oraz prawidłowego stosowania urządzenia do wstrzykiwania adrenaliny w sytuacji nagłej, a także poinstruować ich o konieczności zasięgnięcia natychmiastowej pomocy lekarskiej. Przepisując produkt leczniczy Palynziq, należy ponownie uwzględnić zagrożenia związane ze stosowaniem adrenaliny. Pełne informacje można znaleźć w drukach informacyjnych dotyczących

adrenaliny. W przypadku nawrotu łagodnej lub umiarkowanej ostrej ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości pacjenci powinni zasięgnąć natychmiastowej pomocy lekarskiej, a produkt leczniczy Palynziq należy odstawić (patrz punkt 4.3).

W związku z ryzykiem wystąpienia ostrych ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości, w fazie indukcyjnej i fazie zwiększania dawki przed podaniem każdej dawki konieczna jest premedykacja (patrz punkt 4.2, Sposób podawania). Pacjentów należy poinstruować, aby przyjmowali premedykację w postaci antagonisty receptora H1, antagonisty receptora H2 i leku przeciwgorączkowego. W fazie leczenia podtrzymującego premedykację można rozważyć w przypadku kolejnych wstrzyknięć, w zależności od tolerancji produktu leczniczego Palynziq przez pacjenta. Przez co najmniej 6 pierwszych miesięcy leczenia, jeśli pacjent wykonuje wstrzyknięcia samodzielnie (tj. kiedy podawanie nie odbywa się pod nadzorem fachowego personelu medycznego), w trakcie podawania i przez co najmniej 60 minut po każdym podaniu konieczna jest obecność obserwatora (patrz punkt 4.2, Sposób podawania).

Inne ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości

W przypadku innych ciężkich ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości (np. anafilaksja, ciężki obrzęk naczynioruchowy, ciężka choroba posurowicza) pacjenci powinni zasięgnąć natychmiastowej pomocy lekarskiej, a produkt leczniczy Palynziq należy odstawić (patrz punkt 4.3).

Ponowne podanie po wystąpieniu ostrej ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości

Lekarz przepisujący powinien rozważyć zagrożenia i korzyści związane z ponownym rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego po ustąpieniu pierwszej łagodnej lub umiarkowanej ostrej ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości. W przypadku ponownego rozpoczynania stosowania tego produktu leczniczego pierwszą dawkę należy podać z premedykacją pod nadzorem fachowego personelu medycznego, kompetentnego w zakresie wdrożenia właściwego postępowania w przypadku wystąpienia ostrych ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości. Lekarz przepisujący powinien kontynuować stosowanie premedykacji lub rozważyć wznowienie jej stosowania.

Zwiększanie dawki i czas do uzyskania odpowiedzi

Czas do wystąpienia odpowiedzi (osiągnięcia stężenia fenyloalaniny we krwi wynoszącego ≤ 600 mikromoli/l) jest różny u poszczególnych pacjentów. Czas do osiągnięcia odpowiedzi mieścił się w zakresie od 0,5 miesiąca do 54 miesięcy. Większość pacjentów (67%) osiągnęła odpowiedź do 18 miesiąca łącznego okresu leczenia. U kolejnych 8% pacjentów odpowiedź na produkt leczniczy Palynziq wystąpiła w ciągu 18 miesięcy łącznego okresu leczenia. Jeśli pacjent nie osiągnie klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia fenyloalaniny we krwi w ciągu 18 miesięcy leczenia, należy ponownie rozważyć zasadność kontynuacji terapii. Lekarz, razem z pacjentem, może zdecydować o kontynuacji leczenia produktem leczniczym Palynziq u pacjentów, u których występują inne korzystne efekty (np. możliwość zwiększenia podaży białka z żywności nieprzetworzonej lub poprawa w zakresie objawów neurokognitywnych).

Wpływ produktu leczniczego Palynziq na inne pegylowane produkty lecznicze do wstrzykiwań

Białka pegylowane są zdolne do wywołania odpowiedzi immunologicznej. Ponieważ przeciwciała wiążą się z częścią PEG pegwaliazy, może występować ryzyko wiązania z innymi pegylowanymi produktami leczniczymi oraz zwiększonej nadwrażliwości na inne pegylowane produkty lecznicze do wstrzykiwań. W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki produktu leczniczego Palynziq stosowanej u dorosłych pacjentów z PKU reakcje nadwrażliwości wystąpiły u dwóch pacjentów otrzymujących jednoczesne wstrzyknięcia zawiesiny octanu medroksyprogesteronu zawierającej PEG. U jednego z dwóch pacjentów reakcja nadwrażliwości wystąpiła w dniu 15 po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Palynziq w ciągu 15 minut od podania octanu medroksyprogesteronu, a następnie wystąpiła u niego ostra, ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości w dniu 89 w ciągu 30 minut od podania kolejnej dawki octanu medroksyprogesteronu w zawieszynie do wstrzykiwań. U drugiego pacjenta reakcja nadwrażliwości wystąpiła w dniu 40 po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Palynziq w ciągu 10 minut od podania octanu

medroksyprogesteronu w zawieszynie do wstrzykiwań. W badaniach klinicznych produktu leczniczego Palynziq u większości pacjentów po leczeniu produktem leczniczym Palynziq pojawiły się przeciwciała IgM oraz IgG anty-PEG (patrz punkt 4.8). Wpływ przeciwciał anty-PEG na kliniczne działanie innych produktów leczniczych zawierających PEG jest nieznany.

Hipofenyloalaninemia

W badaniach klinicznych u 46% pacjentów rozwinęła się hipofenyloalaninemia (stężenie fenyloalaniny we krwi poniżej 30 mikromoli/l w dwóch kolejnych pomiarach). Ryzyko wystąpienia hipofenyloalaninemii jest 2,1 raza wyższe w fazie leczenia podtrzymującego w porównaniu z fazą indukcyjną/dostosowywania dawki (patrz punkt 4.8).

Zaleca się oznaczanie stężenia fenyloalaniny we krwi raz na miesiąc. W przypadku hipofenyloalaninemii podaż białka w diecie należy zwiększyć do odpowiedniego poziomu, a następnie, w razie potrzeby, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Palynziq (Patrz punkt 4.2). Oczekuje się, że u pacjentów z hipofenyloalaninemią pomimo odpowiedniego poziomu podaży białka najskuteczniejszym sposobem postępowania będzie zmniejszenie dawki. Pacjentów, u których wystąpi hipofenyloalaninemia, należy monitorować co 2 tygodnie do momentu, kiedy stężenie fenyloalaniny we krwi powróci do zakresu akceptowalnego klinicznie. Długotrwałe kliniczne następstwa przewlekłej hipofenyloalaninemii są nieznane.

Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono, że hipofenyloalaninemia u kobiet w ciąży z PKU leczonych produktem leczniczym Palynziq może powodować niepożądany wpływ na płód (patrz punkty 4.6 i 5.3). Przed ciążą i w okresie ciąży należy częściej monitorować stężenia fenyloalaniny we krwi.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Palynziq u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję u matek związany z obniżonym stężeniem fenyloalaniny we krwi poniżej wartości prawidłowych (patrz punkt 5.3).

Niekontrolowane stężenia fenyloalaniny we krwi (hiperfenyloalaninemia) przed ciążą i w okresie ciąży wiążą się ze zwiększonym ryzykiem poronienia, poważnymi wadami wrodzonymi (w tym małopłowiem oraz poważnymi wadami rozwojowymi serca), wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu płodu oraz niepełnosprawnością intelektualną i niskim IQ w przyszłości. W przypadku hipofenyloalaninemii w okresie ciąży występuje ryzyko wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu. Nie ustalono dodatkowych zagrożeń dla nienarodzonego dziecka spowodowanych hipofenyloalaninemią.

Stężenia fenyloalaniny we krwi matki muszą podlegać ścisłej kontroli w zakresie wartości od 120 do 360 mikromoli/l zarówno przed ciążą, jak i w jej okresie. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Palynziq w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia z zastosowaniem pegwalii i wyczerpano alternatywne strategie kontrolowania stężenia fenyloalaniny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pegwaliaza przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie pegwaliazy do mleka. Nie wykryto ekspozycji ogólnoustrojowej na pegwaliazę u młodych osobników tych zwierząt. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt. Z uwagi na brak danych dotyczących stosowania u ludzi produkt leczniczy Palynziq powinien być podawany kobietom w okresie karmienia piersią tylko wówczas, gdy uznaje się, że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia dla niemowlęcia.

Płodność

Dane dotyczące stosowania u ludzi nie są dostępne. U zdrowych samic szczura po podaniu produktu leczniczego Palynziq obserwowano obniżenie częstości zagnieżdżania się zarodka (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Palynziq wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Reakcje nadwrażliwości, obejmujące takie objawy podmiotowe jak zawroty głowy lub omdlenie, mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych u większości pacjentów wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia (93%), ból stawów (86%) oraz reakcje nadwrażliwości (75%). Reakcje nadwrażliwości o największym znaczeniu klinicznym obejmują ostrą ogólnoustrojową reakcję nadwrażliwości (6%), obrzęk naczynioruchowy (7%) oraz chorobę posurowiczą (2%) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W badaniach klinicznych najwięcej działań niepożądanych występowało w fazie indukcyjnej i w fazie zwiększania dawki (w czasie do osiągnięcia stężenia fenyloalaniny we krwi wynoszącego poniżej 600 mikromoli/l podczas stosowania stałej dawki), a ich występowanie pokrywało się w czasie z okresem najwyższego miana przeciwciał IgM oraz anty-PEG. Częstość występowania tych działań malała z czasem, w miarę rozwoju reakcji immunologicznej (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 2 wymieniono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Palynziq.

Częstości określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Palynziq

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie(-a) niepożądane	Faza indukcyjna / faza zwiększania dawki¹	Faza leczenia podtrzymującego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfadenopatia	Często (9,8%)	Bardzo często (16%)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja nadwrażliwości ²	Bardzo często (65%)	Bardzo często (60%)
	Ostra ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości ³	Często (4,6%)	Często (1,7%)
	Obrzęk naczynioruchowy ³	Często (5,6%)	Często (2,8%)
	Choroba posurowicza ³	Często (2,1%)	Niezbyt często (0,6%)
	Anafilaksja ⁴	Nieznane	Nieznane
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często (42%)	Bardzo często (47%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel ²	Bardzo często (19%)	Bardzo często (24%)
	Duszność ²	Często (4,2%)	Często (7,3%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ^{2,5}	Bardzo często (19%)	Bardzo często (30%)
	Nudności	Bardzo często (25%)	Bardzo często (28%)
	Wymioty	Bardzo często (19%)	Bardzo często (27%)
	Biegunka	Bardzo często (13%)	Bardzo często (28%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Często (6,7%)	Bardzo często (21%)
	Pokrzywka	Bardzo często (25%)	Bardzo często (24%)
	Wysypka	Bardzo często (33%)	Bardzo często (24%)
	Świąd	Bardzo często (25%)	Bardzo często (23%)
	Rumień	Bardzo często (11%)	Często (6,7%)
	Złuszczenie się skóry	Niezbyt często (0,4%)	Często (1,7%)
	Wysypka plamisto-grudkowa	Często (3,5%)	Często (1,79%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów ³	Bardzo często (79%)	Bardzo często (67%)
	Ból mięśni	Bardzo często (11%)	Bardzo często (12%)
	Obrzęk stawów	Często (6,0%)	Często (3,9%)
	Sztywność mięśniowo-szkieletowa	Często (4,2%)	Często (5,6%)
	Sztywność stawów	Często (6,3%)	Często (2,2%)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie(-a) niepożądane	Faza indukcyjna / faza zwiększania dawki ¹	Faza leczenia podtrzymującego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ³	Bardzo często (90%)	Bardzo często (66%)
	Znużenie	Bardzo często (16%)	Bardzo często (24%)
Badania diagnostyczne	Hipofenyloalaninemia	Bardzo często (15%)	Bardzo często (65%)
	Obniżenie stężenia składowej C3 układu dopełniacza ⁶	Bardzo często (66%)	Bardzo często (73%)
	Obniżenie stężenia składowej C4 układu dopełniacza ⁶	Bardzo często (64%)	Bardzo często (39%)
	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego w testach wysokiej czułości ⁷	Bardzo często (17%)	Bardzo często (13%)

¹ Faza indukcyjna i faza zwiększania dawki odzwierciedlają czas do osiągnięcia stężenia fenyloalaniny we krwi wynoszącego poniżej 600 mikromoli/l podczas stosowania stałej dawki. Po osiągnięciu stężenia fenyloalaniny we krwi wynoszącego poniżej 600 mikromoli/l podczas stosowania stałej dawki uznano, że pacjenci znajdują się od tego momentu w fazie leczenia podtrzymującego.

² „Reakcje nadwrażliwości” obejmują grupę terminów, do których zalicza się ostre ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości, i mogą się objawiać jako zakres objawów podmiotowych, w tym obrzęku naczynioruchowego, zawrotów głowy, duszności, wysypki, choroby posurowiczej i pokrzywki.

³ Więcej informacji zawiera punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności”.

⁴ Nie można określić częstości występowania anafilaksji po wprowadzeniu leku do obrotu.

⁵ „Ból brzucha” obejmuje następujące pojęcia: ból brzucha, ból w nadbrzuszu oraz dyskomfort w jamie brzusznej.

⁶ Obniżenie stężenia składowej C3/C4 układu dopełniacza określa się jako zmianę z poziomu prawidłowej lub wysokiej wyjściowej wartości stężenia dopełniacza do niskiej powyżściowej wartości stężenia dopełniacza.

⁷ Odzwierciedla stężenia białka C-reaktywnego w testach wysokiej czułości (ang. high sensitivity CRP, hsCRP) powyżej górnej granicy normy (powyżej 0,287 mg/dl) w okresie 6 miesięcy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból stawów oraz inne objawy przedmiotowe i podmiotowe związane ze stawami

W badaniach klinicznych u 86% pacjentów wystąpiły epizody zgodne z obrazem bólu stawów (w tym ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyn i ból szyi). Ból stawów wystąpił już przy pierwszej dawce i może wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Ryzyko wystąpienia bólu stawów jest 3,1-krotnie wyższe w fazie indukcyjnej / zwiększania dawki w porównaniu z fazą leczenia podtrzymującego.

Silny ból stawów (silny ból ograniczający codzienne czynności związane z samoobsługą) wystąpił u 5% pacjentów. Epizody bólu stawów leczono poprzez jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych (np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych, glikokortykosteroidów i/lub leków przeciwgorączkowych), zmniejszenie dawki, wstrzymanie leczenia lub odstawienie leku, a 97% epizodów bólu stawów ustąpiło przed zakończeniem badania.

Przewlekły ból stawów (utrzymujący się przez co najmniej 6 miesięcy) wystąpił u 7% pacjentów. Nie zmieniono dawki w przypadku 96% epizodów, a wszystkie epizody przewlekłego bólu stawów ustąpiły bez następstw.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgłoszono u 93% pacjentów. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia (występującymi u co najmniej 10% pacjentów) były odczyn, rumień, zasinienie, świąd,

ból, opuchlizna, wysypka, stwardnienie i pokrzywka. Ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia jest 5,2-krotnie wyższe w fazie indukcyjnej / zwiększania dawki w porównaniu z fazą leczenia podtrzymującego.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły już przy pierwszej dawce i mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia. Średni czas trwania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 10 dni, a 99% reakcji w miejscu wstrzyknięcia ustąpiło przed zakończeniem badania.

Zaobserwowano trzy reakcje w miejscu wstrzyknięcia zgodne z obrazem ziarniniakowych zmian skórnych (każda reakcja wystąpiła u jednego pacjenta): ziarniniakowe zapalenie skóry (wystąpiło po upływie 15 miesięcy od leczenia produktem leczniczym Palynziq i utrzymywało się przez 16 dni), żółtakoziarniniakowość (wystąpiła po upływie 12 miesięcy od leczenia produktem leczniczym Palynziq i utrzymywała się przez 21 miesięcy) oraz tłuszczowe obumieranie skóry (wystąpiło po upływie 9 miesięcy od leczenia produktem leczniczym Palynziq i utrzymywała się przez 9 miesięcy). Tłuszczowe obumieranie skóry leczono wstrzyknięciami steroidów, a jego przebieg był powikłany wystąpieniem zakażenia bakteriami z rodzaju *Pseudomonas*. Wszystkie powyższe reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustąpiły. Jeden pacjent zgłosił zakażenie tkanki miękkiej związane z zapaleniem tkanki tłuszczowej krezki jelita cienkiego, w wyniku którego przerwano leczenie.

Reakcje skórne (nieograniczone do miejsca wstrzyknięcia) utrzymujące się przez ≥ 14 dni

W badaniach klinicznych u 47% pacjentów leczonych produktem leczniczym Palynziq wystąpiły reakcje skórne (nieograniczone do miejsca wstrzyknięcia) utrzymujące się przez co najmniej 14 dni. Ryzyko wystąpienia reakcji skórnych utrzymujących się przez co najmniej 14 dni jest 1,5-krotnie wyższe w fazie indukcyjnej / zwiększania dawki w porównaniu z fazą leczenia podtrzymującego.

Najczęstszymi zgłaszanymi reakcjami skórnymi (co najmniej 5% pacjentów) były świąd, wysypka, rumień i pokrzywka. Innymi zgłaszanymi reakcjami były złuszczenie się skóry, uogólniona wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowo-grudkowa i wysypka ze świądem. Średni (odchylenie standardowe) czas trwania tych reakcji wynosił 63 (76) dni, a 86% tych reakcji ustąpiło przed zakończeniem badania.

Immunogenność

U wszystkich pacjentów leczonych produktem leczniczym Palynziq wystąpiła całkowita utrzymująca się odpowiedź przeciwciał przeciwko pegwaliazie (ang. total anti-pegvaliasse antibody, TAb), przy czym u prawie wszystkich pacjentów odnotowano wynik dodatni przed tygodniem 4. Średnie miana przeciwciał TAb utrzymywały się w długotrwałym leczeniu (ponad 3 lata od rozpoczęcia leczenia). Przeciwciała klasy IgM przeciwko liazie amonowej fenyloalaniny (ang. phenylalanine ammonia lyase, PAL) wykryto u prawie wszystkich leczonych pacjentów przed upływem 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, przy czym częstość występowania i średnie miana przeciwciał stopniowo malały w czasie. Przeciwciała klasy IgG przeciwko PAL wykryto u prawie wszystkich pacjentów przed upływem 4 miesięcy, a średnie miana przeciwciał utrzymywały się na względnie stabilnym poziomie w długotrwałym leczeniu. Odpowiedzi przeciwciał klasy IgM i IgG przeciwko PEG wywołane pegwaliazą wykryto u prawie wszystkich pacjentów, a średnie miana osiągnęły wartości szczytowe po upływie od 1 miesiąca do 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i powrotu do poziomów wyjściowych u większości pacjentów przed upływem od 6 do 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Przeciwciała neutralizujące (ang. neutralising antibodies, NAb) zdolne do hamowania aktywności enzymu PAL wykryto z czasem u większości pacjentów do 1 roku od rozpoczęcia leczenia, a średnie miana przeciwciał utrzymywały się na względnie stabilnym poziomie w długotrwałym leczeniu.

U wszystkich 16 pacjentów, u których wystąpiły ostre ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości, stwierdzono ujemny wynik testu w kierunku obecności swoistych przeciwciał klasy IgE przeciwko pegwaliazie w czasie występowania epizodu ostrej ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości lub w niedługim czasie po jej wystąpieniu. Reakcje te były zgodne z obrazem mechanizmu III typu nadwrażliwości z udziałem kompleksów immunologicznych, a częstość ich występowania była najwyższa we wczesnych fazach leczenia (w okresie indukcyjnym i w okresie zwiększania dawki), gdy we wczesnej odpowiedzi immunologicznej dominowały odpowiedzi przeciwciał klasy IgM

przeciwno PEG, przeciwno klasy IgG przeciwno PEG oraz przeciwno klasy IgM przeciwno PAL, a stężenia składowej C3/C4 były najniższe. Częstość występowania reakcji nadwrażliwości malała z czasem w okresie stosowania dawki podtrzymującej w miarę spadku liczby tych przeciwno oraz powrotu stężenia składowej C3/C4 do wartości wyjściowych. Obecność mian przeciwno nie była wskaźnikiem występowania reakcji nadwrażliwości.

W badaniach klinicznych zaobserwowano bezpośredni związek między ekspozycją na pegwaliażę w osoczu a zmniejszeniem stężenia fenyloalaniny we krwi. Ekspozycja na pegwaliażę w osoczu była głównie spowodowana odpowiedzią immunologiczną na pegwaliażę. U pacjentów o niższych mianach przeciwno w przypadku analizy wszystkich przeciwno, w tym NAb, występowały wyższe stężenia pegwaliaży w wyniku mniejszego klirensu pegwaliaży z udziałem układu immunologicznego. W konsekwencji u tych pacjentów występowało większe prawdopodobieństwo rozwoju hipofenyloalaninemii. Pacjenci o wyższych mianach przeciwno wymagali wyższych dawek, aby usprawnić klirens i doprowadzić do obniżenia stężenia fenyloalaniny we krwi. Jednak ze względu na znaczną zmienność w zakresie mian przeciwno pomiędzy pacjentami żadne z mian konkretnych przeciwno nie było wskaźnikiem dawki pegwaliaży niezbędnej do znacznego obniżenia stężenia fenyloalaniny we krwi lub wystąpienia hipofenyloalaninemii. We wczesnym etapie leczenia (mniej niż 6 miesięcy po podaniu produktu leczniczego Palynziq), gdy klirens z udziałem układu immunologicznego był wysoki, a dawki były niskie, obniżenie stężenia fenyloalaniny we krwi było mniejsze u pacjentów z wyższymi mianami przeciwno. W miarę dalszego rozwoju wczesnej reakcji odpornościowej (po upływie ponad 6 miesięcy od podania produktu leczniczego Palynziq) i dostosowania dawki w celu kontrolowania stężenia fenyloalaniny we krwi w długotrwałym leczeniu występował dalszy spadek średniego stężenia fenyloalaniny we krwi u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie (patrz punkt 5.1). Miana przeciwno były stabilne w długotrwałym leczeniu, a zwiększanie dawki nie było związane z podwyższonymi mianami przeciwno. Z tego powodu średnie dawki również się ustabilizowały w długotrwałym leczeniu z trwałym działaniem leczniczym.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 16 roku życia nie są dostępne.

Dwunastu pacjentów (11 pacjentów z badania 301) w wieku od 16 do 18 lat było leczonych produktem leczniczym Palynziq. Działania niepożądane były podobne pod względem typu i częstości do działań niepożądanych występujących u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych analizowano dawki pegwaliaży wynoszące do 150 mg na dobę i nie zaobserwowano swoistych objawów podmiotowych i przedmiotowych po zastosowaniu tych wyższych dawek. Nie zaobserwowano różnic w profilu bezpieczeństwa. Informacje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych — patrz punkty 4.4 i 4.8.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy, kod ATC: A16AB19

Pegwaliaza jest rekombinowaną wiązką amonową fenyloalaniny (rAvPAL), sprzężoną z liniowym glikolem NHS-metoksy polietylenowym (NHS-PEG) o masie cząsteczkowej 20 kDa w sposób polegający na podstawieniu od 28 do 44 moli polimeru / mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 1 000 kDa, z czego cząsteczka białka stanowi w przybliżeniu 248 kDa.

Mechanizm działania

Pegwaliaza jest pegylowaną, rekombinowaną wiązką amonową fenyloalaniny przekształcającą fenyloalaninę w amoniak i kwas *trans*-cynamonowy, które są usuwane z organizmu głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie produktu leczniczego Palynziq w leczeniu PKU u pacjentów z fenyloketonurią wykazano w badaniu 301 — otwartym badaniu mającym na celu rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Palynziq oraz w badaniu 302 — badaniu kontynuacyjnym mającym na celu ocenę skuteczności.

Badanie 301: rozpoczęcie leczenia (faza indukcji i zwiększania dawki)

Badanie 301: otwarte, zrandomizowane (1:1), wieloośrodkowe badanie pacjentów z PKU mające na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji samodzielnie stosowanego produktu leczniczego Palynziq w schemacie dawkowania obejmującym fazę indukcji / zwiększania dawki / leczenia podtrzymującego. 261 pacjentów włączonych do badania było w wieku od 16 do 55 lat (średnia: 29 lat), a wyjściowe średnie stężenie fenyloalaniny we krwi wynosiło u nich 1 233 mikromoli/l. W momencie rozpoczęcia leczenia u 253 (97%) pacjentów stężenie fenyloalaniny we krwi nie było kontrolowane w wystarczającym stopniu (stężenie fenyloalaniny powyżej 600 mikromoli/l), a u 8 pacjentów stężenia fenyloalaniny we krwi były mniejsze lub równe 600 mikromolom/l. Pacjenci uprzednio leczeni sapropteryną musieli przerwać leczenie co najmniej 14 dni przed pierwszą dawką produktu leczniczego Palynziq. W punkcie wyjściowym u 149 (57%) pacjentów całkowita podaż białka opierała się częściowo na żywności medycznej, a 41 spośród 261 (16%) pacjentów stosowało dietę z ograniczoną podażą fenyloalaniny (grupę tę zdefiniowano jako otrzymującą z żywności medycznej więcej niż 75% całkowitej podaży białka). Pacjenci rozpoczęli leczenie produktem leczniczym Palynziq od dawkowania indukcyjnego (2,5 mg raz na tydzień przez 4 tygodnie), a następnie dawkę zwiększano w sposób stopniowy (pod względem wielkości i częstości) do osiągnięcia docelowej zrandomizowanej dawki 20 mg raz na dobę albo 40 mg raz na dobę. Czas trwania fazy zwiększania dawki różnił się pomiędzy pacjentami i zależał od tolerancji produktu przez pacjenta (do 30 tygodni). W tym badaniu okres stosowania dawki podtrzymującej określono jako co najmniej 3-tygodniowe stosowanie zrandomizowanej dawki 20 mg albo 40 mg raz na dobę.

Spośród 261 pacjentów włączonych do badania 195 (75%) pacjentów osiągnęło fazę zrandomizowanej dawki podtrzymującej (103 pacjentów z grupy otrzymującej dawkę 20 mg raz na dobę, 92 pacjentów z grupy otrzymującej dawkę 40 mg raz na dobę). Pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej dawkę 20 mg raz na dobę osiągnęli dawkę podtrzymującą w medianie czasu 10 tygodni (zakres: od 9 do 29 tygodni), a pacjenci z grupy otrzymującej dawkę 40 mg raz na dobę osiągnęli dawkę podtrzymującą w medianie czasu 11 tygodni (zakres: od 10 do 33 tygodni). Spośród 261 pacjentów włączonych do badania 301, 152 pacjentów kontynuowało udział do okresu kwalifikacji do badania 302, a 51 pacjentów kontynuowało leczenie, przechodząc bezpośrednio z badania 301 do długotrwałego badania 302 w fazie przedłużonej.

Badanie 302: ocena skuteczności

Badanie 302 było badaniem kontynuacyjnym (w stosunku do badania 301) i składało się z: okresu kwalifikacji prowadzonego metodą otwartą; okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo i randomizowanym przerwaniem badania (ang. randomised discontinuation trial, RDT) oraz okresu długotrwałego badania w fazie przedłużonej prowadzonego metodą otwartą.

Okres kwalifikacji

Łącznie 164 pacjentów wcześniej leczonych produktem leczniczym Palynziq (152 pacjentów z badania 301 oraz 12 pacjentów z innych badań z zastosowaniem produktu leczniczego Palynziq) kontynuowało leczenie przez okres do 13 tygodni.

Spośród 164 pacjentów, którzy uczestniczyli w okresie kwalifikacji badania 302, 86 pacjentów spełniało kryterium kwalifikacji (w ciągu 13 tygodni przyjmowania zrandomizowanej dawki nastąpił u nich spadek średniego stężenia fenyloalaniny we krwi wynoszący co najmniej 20% w stosunku do wartości wyjściowej sprzed rozpoczęcia leczenia) i kontynuowało dalszy udział w okresie RDT; 12 pacjentów przerwało leczenie, a 57 pacjentów nie przeszło do okresu RDT i kontynuowało leczenie produktem leczniczym Palynziq w długotrwałej przedłużonej fazie badania 302, w której zezwolono na zwiększenie dawki.

Okres badania z randomizowanym przerwaniem (RDT)

W okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo i randomizowanym przerwaniem badania (RDT) pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy kontynuującej otrzymywanie zrandomizowanego dawkowania (20 mg na dobę albo 40 mg na dobę) albo do grupy otrzymującej odpowiadające placebo przez 8 tygodni.

Głównym punktem końcowym była zmiana stężenia fenyloalaniny we krwi z wartości wyjściowej w okresie RDT do wartości w tygodniu 8 okresu RDT. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Palynziq utrzymała się redukcja stężenia fenyloalaniny we krwi w porównaniu z pacjentami z grupy otrzymującej placebo, u których stężenia fenyloalaniny we krwi wróciły do wartości wyjściowych sprzed leczenia po upływie 8 tygodni ($p < 0,0001$; patrz Tabela 3).

Tabela 3: Średnia zmiana stężenia fenyloalaniny we krwi (w mikromolach/l) w stosunku do wartości wyjściowej okresu RDT w tygodniu 8 okresu RDT u pacjentów z PKU (badanie 302) obliczona metodą najmniejszych kwadratów

Grupa badania randomizowanego	Stężenie fenyloalaniny we krwi (mikromole/l) Wartość średnia (odchylenie standardowe)			Średnia zmiana względem wartości wyjściowej okresu RDT (badanie 302) do wartości w tygodniu 8 obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% przedział ufności)	Różnica w leczeniu w zakresie średniej zmiany obliczonej metodą najmniejszych kwadratów (95% przedział ufności) — wartość p^2
	Wartość wyjściowa sprzed leczenia ¹	Badanie 302 Wartość wyjściowa w okresie RDT	Badanie 302 Tydzień 8 w okresie RDT		
Palynziq 20 mg raz na dobę ³	1450,2 (310,5) n = 29	596,8 (582,8) n = 29	553,0 (582,4) n = 26	-23,3 (-156,2; 109,7)	-973,0 (-1204,2; -741,9) p < 0,0001
Placebo 20 mg raz na dobę ⁴	1459,1 (354,7) n = 14	563,9 (504,6) n = 14	1509,0 (372,6) n = 13	949,8 (760,4; 1139,1)	
Palynziq 40 mg raz na dobę ³	1185,8 (344,0) n = 29	410,9 (440,0) n = 29	566,3 (567,5) n = 23	76,3 (-60,2; 212,8)	-588,5 (-830,1; -346,9) p < 0,0001
Placebo 40 mg raz na dobę ⁴	1108,9 (266,8) n = 14	508,2 (363,7) n = 14	1164,4 (343,3) n = 10	664,8 (465,5; 864,1)	

¹ Stężenie fenyloalaniny we krwi przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Palynziq.

² Według metody opartej na mieszanym modelu powtarzanych pomiarów (ang. mixed model repeated measures, MMRM), gdzie grupa leczenia, wizyta i zależność między grupą leczenia a wizytą (ocena czasowego profilu zmiany stężenia fenyloalaniny we krwi jest przeprowadzana oddzielnie dla każdej grupy leczenia) są czynnikami korygującymi wartość wyjściową stężenia fenyloalaniny we krwi.

³ Dziewięciu pacjentów wykluczono z analizy w tygodniu 8 przeprowadzanej w grupach leczonych produktem leczniczym Palynziq (20 mg na dobę albo 40 mg na dobę): 4 pacjentów nie zakończyło badania w okresie RDT z powodu zdarzeń niepożądanych (1 pacjent przerwał leczenie, a 3 pacjentów przeniesiono do długotrwałego badania w fazie przedłużonej) oraz pozostałych 5 pacjentów, u których nie przeprowadzono badania stężenia fenyloalaniny w oknie czasowym tygodnia 8 (między dniem 43 a 56).

⁴ Pięciu pacjentów wykluczono z analizy w tygodniu 8 przeprowadzanej w grupach otrzymujących placebo (20 mg na dobę albo 40 mg na dobę):

1 pacjent nie zakończył badania w okresie RDT z powodu zdarzenia niepożądanego i przeniesiono go do długotrwałego badania w fazie przedłużonej, oraz pozostałych 4 pacjentów, u których nie przeprowadzono badania stężenia fenyloalaniny w oknie czasowym tygodnia 8 (między dniem 43 a 56).

W tym okresie oceniano również objawy przedmiotowe deficytu uwagi i nastrojów. Nie zaobserwowano różnic w zakresie deficytu uwagi ani nastroju pomiędzy pacjentami zrandomizowanymi do grupy otrzymującej placebo oraz pacjentami zrandomizowanymi do grupy otrzymującej produkt leczniczy Palynziq w okresie 8 tygodni.

Okres długotrwałej fazy przedłużonej

Pacjenci kontynuowali leczenie produktem leczniczym Palynziq w okresie długotrwałego badania w fazie przedłużonej prowadzonego metodą otwartą, a lekarz skorygował dawkę (5, 10, 20, 40 i 60 mg na dobę) w celu dalszego obniżania stężenia fenyloalaniny we krwi oraz utrzymania wcześniej uzyskanego stężenia fenyloalaniny we krwi.

Ogólne doświadczenia dotyczące leczenia w ramach badania 301 i badania 302

Na etapie zakończenia badań 188 z 261 pacjentów było poddawanych leczeniu przez co najmniej 1 rok, 4 pacjentów zakończyło leczenie, a 69 przerwało leczenie w pierwszym roku. 165 spośród wzmiankowanych 188 pacjentów było poddawanych leczeniu przez co najmniej 2 lata, 22 pacjentów przerwało leczenie w drugim roku, a 9 pacjentów przerwało leczenie po 2 latach. Spośród 100 pacjentów, którzy przerwali leczenie, 40 przerwało je z powodu zdarzenia niepożądanego, 29 z powodu decyzji pacjenta, 10 z powodu decyzji lekarza, a 21 — z innych powodów (np. braku stawiania się na badania kontrolne, ciąży lub braku przestrzegania protokołu).

Wyniki dotyczące skuteczności w funkcji czasu przedstawiono w Tabeli 4 i na rysunku 1.

Stężenie fenyloalaniny w funkcji czasu

Wartość wyjściowa średniego stężenia fenyloalaniny we krwi wynosząca 1 233 mikromoli/l spadła do wartości 565 mikromoli/l w 12 miesiącu (n = 164) i do 333 mikromoli/l w 24 miesiącu (n = 89), przy czym opisywany spadek średniego stężenia fenyloalaniny we krwi utrzymywał się w całym 36 miesiącu (371 mikromoli/l; n = 84) (patrz Tabela 4 i rysunek 1). Mediana zmiany w porównaniu z wartością wyjściową wynosiła –634 mikromoli/l w 12 miesiącu, –968 mikromoli/l w 24 miesiącu i –895 mikromoli/l w 36 miesiącu.

Punktacja oceny deficytu uwagi ADHD i oceny stopnia splątania PKU-POMS w funkcji czasu

Objawy deficytu uwagi oceniano z użyciem podskali deficytu uwagi wypełnianej przez badacza skali nasilenia objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale, ADHD-RS IV). Na podskali deficytu uwagi stanowiącej część składową skali ADHD-RS IV można było przyznać od 0 do 27 punktów, przy czym większa liczba punktów odpowiadała wyższemu nasileniu zaburzeń, a ocena poniżej 9 punktów wskazywała na bezobjawowość (tj. ocena mieściła się w zakresie prawidłowym). Punktację w podskali ADHD dotyczącej deficytu uwagi w funkcji czasu podano w Tabeli 4. Średni spadek (sugerujący poprawę) wyjściowej wartości deficytu uwagi ocenionego w skali ADHD-RS miał u dorosłych z ADHD wartość powyżej minimalnej różnicy istotnej klinicznie (ang. minimally clinically important difference, MCID) (definiowanej jako spadek o co najmniej 5,2) w 18 miesiącu (n = 168; spadek o 5,3), w 24 miesiącu (n = 159; spadek o 5,9) i w 36 miesiącu (n = 142; spadek o 6,6). U pacjentów z wyjściową wartością deficytu uwagi wynoszącą >9 (czyli wskazującą na występowanie objawów deficytu uwagi na etapie wyjściowym), średni spadek (sugerujący poprawę) wyjściowej wartości deficytu uwagi ocenionego w skali ADHD miał wartość powyżej oszacowanej u dorosłych z ADHD minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MCID) w 12 miesiącu (n = 80; spadek o 7,8), w 18 miesiącu (n = 78; spadek o 8,9), w 24 miesiącu (n = 76; spadek o 9,6) i w 36 miesiącu (n = 66; spadek o 10,7).

Objawy podmiotowe dotyczące nastroju (splątanie, znużenie, przygnębienie, napięcie, wigor i stany związane z gniewem) oceniano z użyciem profilu nastroju (ang. Profile of Mood States, POMS) dostosowanego pod kątem PKU (PKU-POMS). Uznano, że podskala oceny stopnia splątania PKU-POMS (z zakresem punktacji od 0 do 12, przy czym większa liczba punktów odpowiada wyższemu nasileniu zaburzeń) pozwala uzyskać najwyższą czułość oceny zmian stężenia fenyloalaniny we krwi. Punktację w podskali oceny stopnia splątania PKU-POMS w funkcji czasu podano w Tabeli 4. Średnia zmiana wyjściowej wartości punktacji w podskali oceny stopnia splątania PKU-POMS (sugerująca poprawę) miała wartość powyżej minimalnej różnicy istotnej klinicznie (MCID) (definiowanej jako spadek o co najmniej 1 punkt) w 12 miesiącu (n = 130; spadek o 1,6), w 18 miesiącu (n = 123; spadek o 2), w 24 miesiącu (n = 116; spadek o 2,2) i w 36 miesiącu (n = 103; spadek o 2,2).

Zmiany w funkcji czasu dotyczące podaży białka z żywności nieprzetworzonej

Mediana spożycia białka z żywności nieprzetworzonej zwiększyła się w 12 miesiącu (wzrost o 4 g w porównaniu z wartością wyjściową), w 24 miesiącu (wzrost o 14 g w porównaniu z wartością wyjściową) i w 36 miesiącu (wzrost o 20 g w porównaniu z wartością wyjściową).

Rysunek 1: Wartość średnia (błąd standardowy) stężenia fenyloalaniny w funkcji czasu

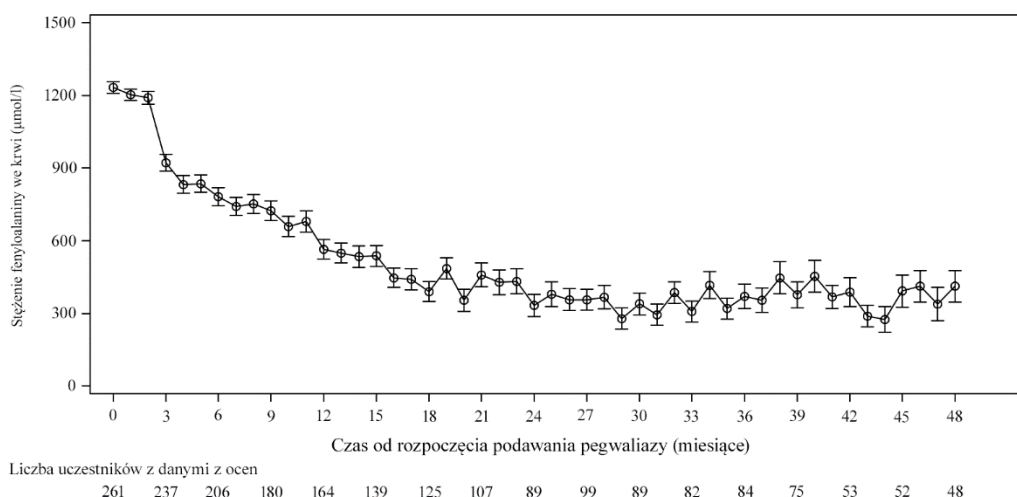


Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności w 12, 18, 24 i 36 miesiącu u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Palynziq

	Wartość wyjściowa	Miesiąc 12	Miesiąc 18	Miesiąc 24	Miesiąc 36
Stężenie fenyloalaniny we krwi¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Wartość średnia (odchylenie standardowe) stężenia fenyloalaniny we krwi (mikromol/l)	1 233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową (mikromol/l)					
Wartość średnia (odchylenie standardowe)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Mediana	-	-634	-920	-968	-895

	Wartość wyjściowa	Miesiąc 12	Miesiąc 18	Miesiąc 24	Miesiąc 36
Podskala oceny deficytu uwagi ADHD³ (wypełniana przez badacza)					
N	253	178	175	166	147
Wartość średnia (odchylenie standardowe) ocen deficytu uwagi	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (5)
Zmiana oceny deficytu uwagi w porównaniu z wartością wyjściową (n) ⁴	-	n = 172	n = 168	n = 159	n = 142
Wartość średnia (odchylenie standardowe)		-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,6 (6,1)
Mediana		-4	-5	-5	-5
Podskala oceny deficytu uwagi ADHD³ (wypełniana przez badacza) z wartością wyjściową wynoszącą >9					
N	116	80	78	76	66
Wartość średnia (odchylenie standardowe) ocen deficytu uwagi	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Zmiana oceny deficytu uwagi w porównaniu z wartością wyjściową (n) ⁴	-	n = 80	n = 78	n = 76	n = 66
Wartość średnia (odchylenie standardowe)		-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,7 (6,0)
Mediana		-7	-9	-10	-12
Podskala oceny stopnia splątania PKU-POMS³ (wypełniana przez pacjenta)					
N	170	181	178	168	152
Wartość średnia (odchylenie standardowe) oceny stopnia splątania	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Zmiana oceny stopnia splątania w porównaniu z wartością wyjściową (n) ⁴	-	n = 130	n = 123	n = 116	n = 103
Wartość średnia (odchylenie standardowe)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Mediana		-1	-2	-2	-2
Podaż białka z żywności nieprzetworzonej (g)					
N	250	160	111	83	80
Wartość średnia (odchylenie standardowe)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Zmiana wartości dotyczącej podaży białka w porównaniu z wartością wyjściową (n) ⁴	-	n = 154	n = 106	n = 80	n = 78
Wartość średnia (odchylenie standardowe)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Mediana		4	9	14	20

¹ Powyżscoie wartości stężenia fenyloalaniny przypisano najbliższej comiesięcznej wizycie (tj. w obrębie 1-miesięcznego okna wizyty).

² Wartość ta dotyczy liczby pacjentów, którzy osiągnęli dany punkt czasowy (miesiąc 12 / miesiąc 18 / miesiąc 24 / miesiąc 36) leczenia w momencie odcięcia danych i u których planowo zbadano stężenie fenyloalaniny w tym punkcie czasowym.

³ Powyżscoie wartości oceny deficytu uwagi ADHD / stopnia splątania PKU-POMS przypisano najbliższej 3-miesięcznej wizycie (tj. w obrębie 3-miesięcznego okna wizyty).

⁴ Zmianę w porównaniu z wartością wyjściową oparto na danych dotyczących uczestników z wartościami pomiarów dostępnymi w obu punktach czasowych. Nie u wszystkich uczestników ustalono wyjściową wartość oceny deficytu uwagi ADHD i stopnia splątania PKU-POMS na początku badania.

Spośród 253 pacjentów z niewystarczającą kontrolą stężenia fenyloalaniny we krwi (stężenie fenyloalaniny powyżej 600 mikromoli/l) na etapie wyjściowym w badaniu 301:

- odpowiednio 54%, 69% i 72% pacjentów osiągnęło stężenie fenyloalaniny we krwi wynoszące ≤ 600 mikromoli/l na etapie 12, 24 i 36 miesiąca;
- odpowiednio 44%, 62% i 67% pacjentów osiągnęło stężenie fenyloalaniny we krwi wynoszące ≤ 360 mikromoli/l do upływu 12, 24 i 36 miesiąca.

Wpływ spadku stężenia fenyloalaniny we krwi na wartości oceny deficytu uwagi ADHD i stopnia splątania PKU-POMS

Analiza punktacji w podskalach oceny deficytu uwagi ADHD i stopnia splątania PKU-POMS pod kątem zmian stężenia fenyloalaniny we krwi w porównaniu z kwartylami wyjściowymi wykazała, iż u pacjentów, u których wystąpił największy spadek stężenia fenyloalaniny, odnotowano największą poprawę na podskalach oceny deficytu uwagi ADHD i stopnia splątania PKU-POMS.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 16 roku życia nie są dostępne.

Spośród 261 pacjentów biorących udział w badaniu 301 na etapie włączania 11 pacjentów było w grupie wiekowej od 16 do 18 lat. U całej tej grupy 11 pacjentów występowała nieprawidłowa kontrola stężenia fenyloalaniny we krwi (stężenie fenyloalaniny powyżej 600 mikromoli/l) na etapie wyjściowym. Stosowano u nich taki sam schemat dawkowania w fazie indukcyjnej /zwiększania dawki / leczenia podtrzymującego, co u pacjentów w wieku 18 lat i starszych w tym badaniu. Wartość średnia (odchylenie standardowe) zmiany w porównaniu z wartością wyjściową wyniosła 20 (323) mikromoli/l w 12 miesiącu ($n = 9$), -460 (685) mikromoli/l w 24 miesiącu ($n = 5$) i -783 (406) mikromoli/l w 36 miesiącu ($n = 5$). U 3 spośród 11 pacjentów włączonych na początku badania 301 stężenie fenyloalaniny osiągnęło stężenie ≤ 600 mikromoli/l w ciągu 12 miesięcy, u 7 poziom ten osiągnięto w ciągu 24 miesięcy, a u 8 — w ciągu 36 miesięcy.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Palynziq w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku leczenia hiperfenyloalaninemii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pegwaliaza jest pegylowaną, rekombinowaną liazą amonową fenyloalaniny (rAvPAL) uzyskiwaną z sinic *Anabaena variabilis* poddawaną ekspresji w pałeczkach *Escherichia coli*. Pegylacja rekombinowanej liazы amonowej fenyloalaniny (rAvPAL) ma na celu zmniejszenie rozpoznawania przez układ immunologiczny białka rAvPAL o pochodzeniu bakteryjnym i zwiększenie jego okresu półtrwania.

Farmakokinetyka pegwaliazy charakteryzuje się wysokim poziomem zmienności u tego samego pacjenta i między pacjentami ze względu na niejednorodność odpowiedzi immunologicznej u dorosłych pacjentów z PKU. Odpowiedź immunologiczna wpływa na klirens i czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stabilizacja odpowiedzi immunologicznej następuje w czasie od 6 do 9 miesięcy prowadzenia leczenia.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki (0,01; 0,03 lub 0,1 mg/kg mc.) następuje wolne wchłanianie pegwaliazy, przy czym mediana czasu t_{max} wynosi od 3,5 do 4 dni (zakres zmienności osobniczej: od 2,5 do 7 dni). Korzystanie z różnych miejsc wstrzykiwania na ciele pacjenta nie wpływa na biodostępność produktu (patrz punkt 4.2). Nie są znane dane dotyczące całkowitej biodostępności u ludzi.

Dystrybucja

Wartość średnia (odchylenie standardowe) pozornej objętości dystrybucji (V_z/F) w stanie stacjonarnym po podaniu dawek 20 mg i 40 mg wynosiła odpowiednio 26,4 l (64,8 l) i 22,2 l (19,7 l).

Metabolizm

Po wychwycie komórkowym oczekuje się, że metabolizm liazy amonowej fenyloalaniny (PAL) będzie zachodzić na szlakach katabolicznych, skutkując rozłożeniem tego związku na mniejsze peptydy i aminokwasy; cząsteczka PEG wykazuje stabilność metaboliczną i oczekuje się, że zostanie oddzielona od białka PAL, a następnie wydalona głównie w procesie filtracji nerkowej.

Eliminacja

Przy powtarzającym się dawkowaniu eliminacja pegwaliazy odbywa się głównie w przebiegu mechanizmów immunologicznych organizmu. W badaniach klinicznych stwierdzono, że przeciwciała anty-PAL, anty-PEG i przeciwko pegwaliazie są głównie przeciwciałami klasy IgM oraz IgG. Zaobserwowano także obecność przeciwciał klasy IgE we względnie niskich mianach. Oczekuje się, że w fazie leczenia podtrzymującego stan stacjonarny uzyska się po upływie od 4 do 24 tygodni od pierwszego podania dawki podtrzymującej. Wartość średnia (odchylenie standardowe) okresu półtrwania w przypadku dawki 20 mg i 40 mg wynosiła odpowiednio 47,3 godziny (41,6 godziny) i 60,2 godziny (44,6 godziny). W odniesieniu do okresu półtrwania zakres zmienności osobniczej wynosi od 14 do 132 godzin. Oczekuje się, że cząsteczka PEG będzie wydalana głównie w procesie filtracji nerkowej.

Liniowość lub nielineowość

Przy zwiększaniu dawki z 20 mg/dobę do 40 mg/dobę, a dawki 40 mg/dobę do 60 mg/dobę obserwowano większy proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji.

Szczególne grupy pacjentów

Analiza pochodzących z badań klinicznych danych dotyczących stężenia pegwaliazy wskazuje, iż masa ciała, płeć ani wiek nie wpływają znacząco na farmakokinetykę pegwaliazy. Nie przeprowadzono dotychczas żadnych badań klinicznych oceniających wpływ niewydolności nerek lub wątroby na farmakokinetykę pegwaliazy.

Zależność pomiędzy ekspozycją a efektem

Analiza farmakokinetyki/farmakodynamiki z wykorzystaniem danych z fazy III wykazała odwrotny związek między ekspozycją na pegwaliazę i odpowiedzią wyrażaną stężeniem fenyloalaniny, na co mogła mieć wpływ podaż fenyloalaniny w diecie. Przy niższych stężeniach minimalnych pegwaliazy w osoczu < 10 000 ng/ml, u pacjentów z większą podażą fenyloalaniny w diecie występuje zazwyczaj wyższe stężenie fenyloalaniny we krwi w porównaniu z pacjentami z tym samym stężeniem minimalnym, ale mniejszą podażą fenyloalaniny w diecie, co sugeruje wysycenie enzymu (tj. rAvPAL). Przy wysokich stężeniach minimalnych pegwaliazy $\geq 10\,000$ ng/ml większość stężeń fenyloalaniny we krwi (97%) będzie wynosić ≤ 30 mikromoli/l, gdy powiązana podaż fenyloalaniny w diecie jest wysoka. Dlatego u pacjentów z hipofenyloalaninią należy rozważyć zmniejszenie dawki pegwaliazy mimo odpowiedniej podaży białka w diecie (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych, jak również w badaniach toksycznego wpływu pegwaliazy na rozród i rozwój potomstwa zaobserwowano zależne od wielkości dawki spadki przyrostu masy ciała, które uważa się za mające związek ze stężeniem fenyloalaniny w osoczu niższym od prawidłowych wartości u zdrowych zwierząt (małp, szczurów i królików). Stan

obniżonego stężenia fenyloalaniny w osoczu i spadku przyrostu masy ciała był odwracalny po przerwaniu leczenia.

W 4- i 39-tygodniowych badaniach toksyczności dawek wielokrotnych u makaków krabożernych prawdopodobieństwo wystąpienia stanu zapalnego tętnic i stopień jego nasilenia zależał od wielkości dawki i obserwowano go w licznych narządach oraz tkankach w przypadku istotnych klinicznie poziomów ekspozycji. Obserwowany w tych badaniach stan zapalny dotyczył drobnych tętnic i tętniczek w licznych narządach oraz tkankach, a także w miejscach podskórnego wstrzyknięcia produktu leczniczego. Stan zapalny tętnic uważa się za mający związek z reakcjami o podłożu immunologicznym na długotrwałe podawanie zwierzętom obcego białka. Obserwowany w tych badaniach stan zapalny naczyń był odwracalny po przerwaniu leczenia.

W 4- i 26-tygodniowych badaniach toksyczności dawek wielokrotnych, w przypadku istotnych klinicznie poziomów ekspozycji, u szczurów zaobserwowano uznane za mające związek z podawaniem pegwaliazy i zależne od wielkości jej dawki wakuolizacje w licznych narządach oraz tkankach; nie występowały one natomiast u makaków krabożernych. Powstawania wakuoli nie zaobserwowano w mózgu. Wakuole powstałe we wszystkich tkankach z wyjątkiem nerek zniknęły bądź zmniejszyły się do czasu zakończenia się okresu powrotu do stanu prawidłowego, co wskazuje na częściową odwracalność. Wakuolizacja obserwowana w tych badaniach nie miała związku z jakimkolwiek toksycznym wpływem produktu na narządy, co potwierdziła analiza biochemiczna/badanie moczu i badanie histopatologiczne. Nie jest znane znaczenie kliniczne tych wyników i wpływ na parametry czynnościowe.

U szczurów i królików mające wpływ na rozród i rozwój potomstwa działania niepożądane związane z podawaniem pegwaliazy były zależne od wielkości dawki i obejmowały zmniejszenie częstości zagnieżdżania się zarodka, zmniejszenie wielkości miotów, spadek masy ciała płodów i częstsze występowanie zmian rozwojowych płodów. W przypadku królików stwierdzono ponadto częstsze występowanie poronień, obecność wad rozwojowych u płodów oraz obumieranie zarodków lub płodów. Wyniki te odnotowywano w obecności toksycznego wpływu produktu na matkę (spadek masy ciała, obniżona masa jajników i zmniejszone spożycie pokarmów) i powiązano je z faktem znacznego obniżenia stężenia fenyloalaniny we krwi matki poniżej wartości prawidłowych u zwierząt bez PKU. Nie oceniano wpływu niedoboru fenyloalaniny u matki na częstość występowania efektów dotyczących rozwoju zarodków/płodów.

W badaniu okołourodzeniowym/pourodzeniowym codzienne podskórne podawanie pegwaliazy szczurom w dawce 20 mg/kg mc. powodowało zmniejszenie masy ciała potomstwa, wielkości miotów i szans przeżycia potomstwa podczas laktacji oraz opóźnienie jego dojrzewania płciowego. Efekty u potomstwa powiązano z toksycznym wpływem produktu na matkę.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań u zwierząt dotyczących oceny ewentualnego rakotwórczego ani mutagennego wpływu pegwaliazy. Ze względu na mechanizm działania pegwaliazy oczekuje się, że nie będzie ona powodować powstawania guzów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trometamol
Chlorowodorek trometamolu
Chlorek sodu
Kwas *trans*-cynamonowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Produkt leczniczy Palynziq można przechowywać w jego nieotwartej tacce poza lodówką (w temperaturze poniżej 25 °C) jednorazowo przez maksymalnie 30 dni po uprzednim zabezpieczeniu go przed oddziaływaniem źródeł ciepła. Po wyjęciu produktu leczniczego z lodówki nie wolno umieszczać go w niej ponownie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

Dodatkowe informacje na temat przechowywania poza lodówką (w temperaturze poniżej 25 °C) — patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml ze szkła borokrzemowego typu I wyposażona w igłę o rozmiarze 26 G ze stali nierdzewnej, osłonkę igły, polipropylenowy pręt tłoka i wykonany z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej korek strzykawki z powłoką z polimeru fluorowego. Automatyczna osłonka igły składa się z przezroczystej osłonki igły wykonanej z poliwęglanu i z umieszczonej w jej wnętrzu sprężyny ze stali nierdzewnej. Po wykonaniu wstrzyknięcia sprężyna rozpręża się, chowając igłę w osłonce igły.

Ampułko-strzykawka 2,5 mg (biały tłok)

Każdy karton zawiera 1 ampułko-strzykawkę.

Ampułko-strzykawka 10 mg (zielony tłok)

Każdy karton zawiera 1 ampułko-strzykawkę.

Ampułko-strzykawka 20 mg (niebieski tłok)

Każdy karton zawiera 1 ampułko-strzykawkę lub 10 ampułko-strzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Po wykonaniu wstrzyknięcia igła automatycznie wycofuje się do zabezpieczającej ją osłonki igły.

Instrukcje dotyczące przygotowywania i podawania produktu leczniczego Palynziq zawiera ulotka dla pacjenta.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia
P43 R298

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1362/001 1 × 2,5 mg ampułko-strzykawka
EU/1/19/1362/002 1 × 10 mg ampułko-strzykawka
EU/1/19/1362/003 1 × 20 mg ampułko-strzykawka
EU/1/19/1362/004 10 × 20 mg ampułko-strzykawka

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 maja 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/YYYY

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive
Novato
CA 94949
Stany Zjednoczone

lub

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego Palynziq w każdym państwie członkowskim, MAH musi uzgodnić z krajowymi odnośnymi władzami treść i format program edukacyjnego, w tym środki komunikacji, drogi dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

MAH zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Palynziq jest wprowadzony do obrotu, cały fachowy personel opieki zdrowotnej oraz pacjenci, opiekunowie i obserwatorzy przepisujący, stosujący lub nadzorujący podawanie produktu leczniczego Palynziq będą mieć dostęp/otrzymają następujący pakiet edukacyjny:

- Materiały edukacyjne dla lekarza
- Pakiet informacyjny dla pacjenta
- **Materiały edukacyjne dla lekarza** powinny zawierać:
 - o Charakterystykę produktu leczniczego
 - o Przewodnik dla fachowego personelu opieki zdrowotnej
- **Przewodnik dla fachowego personelu opieki zdrowotnej** powinien zawierać następujące kluczowe elementy:
 - o Informacje na temat ryzyka ostrej układowej reakcji nadwrażliwości oraz szczegóły działań w celu minimalizacji ryzyka niezbędnych w celu minimalizacji tego ryzyka (tj. premedykacja, przeszkolony obserwator, przepisanie wstrzykiwacza adrenaliny)
 - o Leczenie ostrych układowych reakcji nadwrażliwości oraz informacje na temat ponownego leczenia
 - o Kluczowe informacje, które muszą być przekazane i kwestie do rozwiązania przed samodzielnym wstrzyknięciem przez pacjenta, zwłaszcza:
 - o przeszkolenie pacjentów w zakresie rozpoznawania przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrych układowych reakcji nadwrażliwości oraz działań, które należy podjąć po wystąpieniu takiej reakcji
 - o przepisanie wstrzykiwacza adrenaliny i przeszkolenie w jego stosowaniu
 - o wymagania premedykacji
 - o zapewnienie odpowiednich instrukcji na temat samodzielnego podawania pegwaliazy
 - o ocena kompetencji samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta
 - o wymóg obecności przeszkolonego obserwatora przez co najmniej pierwsze 6 miesięcy leczenia
 - o przeszkolenie obserwatora w zakresie rozpoznawania przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrych układowych reakcji nadwrażliwości, zasięgania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia reakcji oraz w jaki sposób prawidłowo korzystać ze wstrzykiwacza adrenaliny
 - o zapewnienie przewodnika dla pacjenta i przeszkolonych obserwatorów oraz karty ostrzegawczej dla pacjenta
 - o Informacje na temat badania obserwacyjnego w celu oceny długotrwałego bezpieczeństwa i znaczenia przyczyniania się do takiego badania, jeżeli dotyczy

- **Pakiet informacyjny dla pacjenta** powinien zawierać:
 - Ulotkę informacyjną dla pacjenta
 - Przewodnik dla pacjentów i przeszkolonych obserwatorów
 - Kartę ostrzegawczą dla pacjenta

- **Przewodnik dla pacjentów i przeszkolonych obserwatorów** powinien zawierać następujące kluczowe informacje:
 - Opis przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich reakcji alergicznych
 - Informacje na temat działań, które powinien podjąć pacjent i/lub przeszkolony obserwator w razie wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej
 - Opis działań w celu minimalizacji ryzyka niezbędnych do zminimalizowania ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych, a zwłaszcza:
 - Wymagania premedykacji
 - Wymóg noszenia przez cały czas wstrzykiwacza adrenaliny
 - Wymóg obecności przeszkolonego obserwatora przez co najmniej pierwsze 6 miesięcy leczenia
 - Konieczność skontaktowania się przed kontynuowaniem leczenia z lekarzem przepisującym w razie wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej
 - Znaczenie noszenia karty ostrzegawczej pacjenta

- **Karta ostrzegawcza pacjenta** powinna zawierać następujące kluczowe informacje:
 - Komunikat ostrzegawczy dla fachowego personelu leczącego w dowolnym momencie pacjenta, że pacjent stosuje produkt leczniczy Palynziq i ze stosowaniem tego produktu leczniczego wiązano ciężkie reakcje alergiczne
 - Przedmiotowe lub podmiotowe objawy ciężkich reakcji alergicznych i działania, które należy podjąć w razie wystąpienia takiej reakcji
 - Znaczenie noszenia ze sobą przez cały czas wstrzykiwacza adrenaliny i karty ostrzegawczej pacjenta
 - Alarmowe dane kontaktowe do pacjenta i dane kontaktowe lekarza przepisującego

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**2,5 MG KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Palynziq 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
pegwaliaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 2,5 mg pegwaliazy w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: trometamol, chlorowodorek trometamolu, chlorek sodu, kwas *trans*-cynamonowy, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Produkt ten można przechowywać poza lodówką (w temperaturze poniżej 25 °C) jednorazowo przez maksymalnie 30 dni.

Data wyjęcia z lodówki: ____/____/____

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia
P43 R298

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1362/001 2,5 mg ampulko-strzykawka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Palynziq 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

2,5 MG OSŁONA TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palynziq 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
pegwaliaza

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BioMarin International Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie podskórne

Data wyjęcia z lodówki: ____/____/____

Odklejać tutaj

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA 2,5 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Palynziq 2,5 mg do wstrzykiwań
pegwaliaza
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**10 MG KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Palynziq 10 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
pegwaliaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 10 mg pegwaliazy w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: trometamol, chlorowodorek trometamolu, chlorek sodu, kwas *trans*-cynamonowy, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Produkt ten można przechowywać poza lodówką (w temperaturze poniżej 25 °C) jednorazowo przez maksymalnie 30 dni.

Data wyjęcia z lodówki: ____/____/____

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia
P43 R298

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1362/002 10 mg ampułko-strzykawka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Palynziq 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

10 MG OSŁONA TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palynziq 10 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
pegwaliaza

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BioMarin International Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie podskórne

Data wyjęcia z lodówki: ____/____/____

Odklejać tutaj

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Palynziq 10 mg do wstrzykiwań
pegwaliaza
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**20 MG KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Palynziq 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
pegwaliaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 20 mg pegwaliazy w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: trometamol, chlorowodorek trometamolu, chlorek sodu, kwas *trans*-cynamonowy, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji — patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka

10 ampułko-strzykawk

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Produkt ten można przechowywać poza lodówką (w temperaturze poniżej 25 °C) jednorazowo przez maksymalnie 30 dni.

Data wyjęcia z lodówki: ____/____/____

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia
P43 R298

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1362/003 1 × 20 mg ampułko-strzykawka
EU/1/19/1362/004 10 × 20 mg ampułko-strzykawka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Palynziq 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

20 MG OSŁONA TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palynziq 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
pegwaliaza

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BioMarin International Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie podskórne

Data wyjęcia z lodówki: ____/____/____

Odklejać tutaj

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA 20 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Palynziq 20 mg do wstrzykiwań
pegwaliaza
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Palynziq 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Palynziq 10 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Palynziq 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
pegwaliaza

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Palynziq i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Palynziq
3. Jak stosować lek Palynziq
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Palynziq
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Palynziq i w jakim celu się go stosuje

Lek Palynziq zawiera substancję czynną zwaną pegwaliazą będącą enzymem umożliwiającym rozkładanie w organizmie substancji o nazwie fenyloalanina. Lek Palynziq stosuje się w leczeniu pacjentów z fenyloketonurią (ang. phenylketonuria, PKU), rzadkim zaburzeniem dziedzicznym powodującym gromadzenie się w organizmie fenyloalaniny z białek pokarmu, w wieku 16 lat i starszych. U chorych na fenyloketonurię stężenie fenyloalaniny jest wysokie, co może prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych. Lek Palynziq obniża stężenie fenyloalaniny we krwi u pacjentów z PKU, u których nie jest możliwe utrzymywanie stężenia fenyloalaniny poniżej stężenia 600 mikromoli/l za pomocą innych środków, takich jak na przykład dieta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Palynziq

Kiedy nie stosować leku Palynziq

- jeśli pacjent ma ciężkie uczulenie na pegwaliazę, którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub jakiegokolwiek inny lek zawierający glikol polietylenowy (PEG).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Palynziq należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Reakcje alergiczne

Podczas leczenia lekiem Palynziq u pacjenta mogą wystąpić reakcje alergiczne. Lekarz doradzi, jak postępować w przypadku wystąpienia reakcji alergicznych zależnie od stopnia ich ciężkości, i przepisze dodatkowe leki umożliwiające ich kontrolowanie.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Palynziq należy poinformować lekarza, jeśli pacjent nie może lub nie chce stosować wstrzykiwacza z adrenaliną w celu leczenia ciężkiej reakcji alergicznej na lek Palynziq.

Palynziq może powodować ciężkie, zagrażające życiu reakcje alergiczne, które mogą wystąpić w dowolnym momencie po wstrzyknięciu leku Palynziq.

- ***Należy zaprzestać wstrzykiwania leku Palynziq w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z poniższych objawów.***
 - Obrzęk twarzy, oczu, warg, jamy ustnej, gardła, języka, dłoni i/lub stóp.
 - Trudności z oddychaniem lub świszczący oddech.
 - Uczucie ucisku w gardle lub dławienia się.
 - Trudności z połykaniem lub mówieniem.
 - Zawroty głowy lub omdlenie.
 - Niekontrolowane oddawanie moczu lub stolca.
 - Szybki rytm serca.
 - Szybko rozprzestrzeniająca się pokrzywka (przypominająca swędzącą wysypkę z wypukłymi guzkami).
 - Uderzenia gorąca.
 - Silne skurcze lub ból żołądka, wymioty lub biegunka.
- ***Należy użyć wstrzykiwacza z adrenaliną zgodnie z instrukcjami lekarza i niezwłocznie wezwać pomoc medyczną.***

Lekarz przepisze wstrzykiwacz z adrenaliną do stosowania w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej. Lekarz poinstruuje pacjenta oraz jego opiekuna, kiedy i w jaki sposób należy użyć adrenaliny. Wstrzykiwacz z adrenaliną należy mieć zawsze przy sobie.

Przez co najmniej 6 pierwszych miesięcy leczenia ktoś powinien towarzyszyć pacjentowi podczas wstrzykiwania przez niego leku Palynziq. Osoba ta musi pozostać z pacjentem przez co najmniej 1 godzinę po wykonaniu wstrzyknięcia w celu obserwacji chorego pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkiej reakcji alergicznej. W razie potrzeby musi wstrzyknąć adrenalinę i wezwać pomoc medyczną.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej należy zaprzestać stosowania leku Palynziq do momentu skonsultowania się z lekarzem, który przepisał lek Palynziq. Należy poinformować lekarza o wystąpieniu ciężkiej reakcji alergicznej. Lekarz doradzi, czy można kontynuować leczenie za pomocą leku Palynziq.

Czas wymagany do obniżenia stężenia fenyloalaniny we krwi

Lekarz rozpocznie podawanie leku Palynziq od niskiej dawki, którą będzie następnie stopniowo zwiększać. Proces dobierania dawki umożliwiającej odpowiednie obniżenie stężenia fenyloalaniny we krwi pacjenta jest czasochłonny. U większości osób odpowiedź organizmu uzyskuje się w ciągu 18 miesięcy, ale niekiedy może to potrwać do 30 miesięcy.

Wstrzykiwanie innych leków zawierających glikol polietylenowy (PEG) podczas stosowania leku Palynziq

Lek Palynziq zawiera składnik o nazwie glikol polietylenowy (PEG). Wstrzyknięcie leku Palynziq wraz z innym podawanym we wstrzyknięciu lekiem zawierającym glikol polietylenowy, takim jak np. pegylowany octan medroksyprogesteronu, może spowodować wystąpienie reakcji alergicznej. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach wstrzykiwanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować we wstrzyknięciu.

Zbyt niskie stężenie fenyloalaniny we krwi

Podczas stosowania leku Palynziq stężenie fenyloalaniny we krwi pacjenta może być zbyt niskie. Lekarz będzie co miesiąc ponawiać u pacjenta badanie krwi pod kątem stężenia fenyloalaniny. Jeśli stężenie fenyloalaniny we krwi pacjenta będzie zbyt niskie, lekarz może poprosić o wprowadzenie zmian w diecie i/lub zmniejszyć przepisaną dawkę leku Palynziq. Lekarz będzie co 2 tygodnie sprawdzać stężenie fenyloalaniny we krwi pacjenta do momentu jego powrotu do wartości prawidłowej.

Dzieci i młodzież

Nie ma informacji na temat bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania leku Palynziq u dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia z PKU, dlatego nie należy go stosować u osób w wieku poniżej 16 lat.

Lek Palynziq a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się stosowania leku Palynziq w okresie ciąży, chyba że stan pacjentki wymaga leczenia z użyciem leku Palynziq ze względu na nieskuteczność innych sposobów kontrolowania stężenia fenyloalaniny we krwi. Zbyt wysokie lub zbyt niskie stężenie fenyloalaniny we krwi w okresie ciąży może być szkodliwe dla matki lub dla dziecka. Należy wspólnie z lekarzem podjąć decyzję o najkorzystniejszym sposobie kontrolowania stężenia fenyloalaniny we krwi. Niezmiernie ważne jest, aby kontrolować stężenie fenyloalaniny we krwi przed zajściem w ciążę i w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy lek Palynziq przenika do mleka ludzkiego ani czy będzie mieć wpływ na organizm dziecka. W przypadku stosowania leku Palynziq informacje na temat zalecanego sposobu karmienia dziecka należy uzyskać od przedstawiciela fachowego personelu medycznego.

Nie wiadomo, czy lek Palynziq wpływa na płodność. Badania na zwierzętach wskazują, że nieprawidłowo niskie stężenie fenyloalaniny we krwi u potencjalnych matek może utrudniać zajście w ciążę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Palynziq może wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej.

Lek Palynziq zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Palynziq

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek Palynziq jest podawany we wstrzyknięciach pod skórę (we wstrzyknięciu podskórnym).

Dawka

- Podawanie leku Palynziq rozpocznie się od najniższej dawki. Przez co najmniej 4 pierwsze tygodnie pacjent będzie raz w tygodniu korzystać ze strzykawki z dawką 2,5 mg. Strzykawka z dawką 2,5 mg ma biały tłok.

- Następnie lekarz zacznie stopniowo zwiększać dawkę i/lub częstość wstrzykiwania leku Palynziq. Lekarz będzie informować pacjenta o tym, przez jaki czasu należy przyjmować każdą dawkę. Stopniowe zwiększanie dawki na przestrzeni czasu umożliwia organizmowi przyzwyczajenie się do przyjmowanego leku.
- Docelowo wymagane jest ustalenie dobowej dawki, która obniży stężenie fenyloalaniny we krwi do zakresu docelowego wynoszącego od 120 do 600 mikromoli/l, nie powodując przy tym występowania zbyt wielu działań niepożądanych. W celu osiągnięcia zakresu docelowego pacjenci zazwyczaj wymagają przyjmowania dobowej dawki wynoszącej 20 mg, 40 mg lub 60 mg.

Przykładowy schemat dawkowania wymagany do osiągnięcia docelowego stężenia fenyloalaniny we krwi

Dawka leku Palynziq i częstość jej przyjmowania	Kolor strzykawki
2,5 mg raz w tygodniu	Biały tłok
2,5 mg dwa razy w tygodniu	
10 mg raz w tygodniu	Zielony tłok
10 mg dwa razy w tygodniu	
10 mg cztery razy w tygodniu	
10 mg na dobę	
20 mg na dobę	Niebieski tłok
40 mg na dobę (2 wstrzyknięcia ampułko-strzykawki z dawką 20 mg) ¹	
60 mg na dobę (3 wstrzyknięcia ampułko-strzykawki z dawką 20 mg) ¹	

¹ Jeśli do podania dawki dobowej konieczne jest wykonanie kilku wstrzyknięć, każde wstrzyknięcie powinno zostać wykonane o tej samej porze dnia, a miejsca wstrzyknięć powinny być oddalone od siebie o co najmniej 5 centymetrów. Nie wolno dzielić dawki dobowej na mniejsze dawki podawane w ciągu dnia.

- Lekarz będzie kontynuować monitorowanie stężenia fenyloalaniny we krwi pacjenta w trakcie całego leczenia i może dostosować podawaną dawkę leku Palynziq albo poprosić o wprowadzenie zmian w diecie.
- Lekarz będzie musiał co miesiąc sprawdzać stężenie fenyloalaniny we krwi pacjenta w celu sprawdzenia skuteczności działania leku.

Rozpoczynanie przyjmowania leku Palynziq

- Do momentu nauczania się przez pacjenta (lub jego opiekuna) sposobu wstrzykiwania leku Palynziq produkt ten będzie podawać przedstawiciel fachowego personelu medycznego.
- Lekarz przepisze leki do przyjmowania przed wstrzyknięciem leku Palynziq, takie jak np. paracetamol, feksofenadyna i/lub ranitydyna. Leki te pomagają zmniejszyć objawy przedmiotowej reakcji alergicznej.
- Po podaniu leku Palynziq przedstawiciel fachowego personelu medycznego będzie monitorować stan pacjenta przez co najmniej 1 godzinę pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji alergicznej.
- Lekarz przepisze także wstrzykiwacz z adrenaliną do stosowania w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej. Przedstawiciel fachowego personelu medycznego przekaze ponadto pacjentowi informacje na temat możliwych objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz sposobu postępowania w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej.
- Lekarz pokaże pacjentowi, w jaki sposób i kiedy należy użyć wstrzykiwacza z adrenaliną. Wstrzykiwacz należy mieć zawsze przy sobie.

Kontynuowanie przyjmowania leku Palynziq

- Lek ten jest dostępny w ampułko-strzykawkach o 3 różnych mocach dawki (2,5 mg — biały tłok, 10 mg — zielony tłok lub 20 mg — niebieski tłok). W celu podania przepisanej dawki konieczne może być użycie więcej niż jednej ampułko-strzykawki. Przedstawiciel fachowego personelu medycznego poinformuje, której strzykawki lub kombinacji strzykawek trzeba użyć, i pokaże pacjentowi (lub jego opiekunowi), jak należy wstrzykiwać lek Palynziq.
- W części zatytułowanej „Instrukcja użycia” (punkt 7 niniejszej ulotki) zamieszczono informacje na temat:
 - o sposobu przygotowywania i wstrzykiwania leku Palynziq oraz
 - o sposobu poprawnego usuwania zużytych strzykawek po leku Palynziq.
- Lekarz poinformuje pacjenta o tym, jak długo trzeba będzie kontynuować przyjmowanie takich leków, jak paracetamol, feksofenadyna i/lub ranitydyna przed przyjęciem leku Palynziq.
- Przez co najmniej 6 pierwszych miesięcy leczenia ktoś powinien towarzyszyć pacjentowi podczas wstrzykiwania przez niego leku Palynziq oraz pozostawać z nim przez co najmniej 1 godzinę po wykonaniu wstrzyknięcia w celu obserwacji chorego pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkiej reakcji alergicznej. W razie potrzeby osoba ta musi wstrzyknąć adrenalinę i wezwać pomoc medyczną.
 - o Lekarz przeszkoli obie osoby w kwestiach rozpoznawania objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej reakcji alergicznej oraz sposobu wstrzykiwania adrenaliny.
 - o Lekarz poinformuje pacjenta, jeśli konieczne będzie w jego przypadku korzystanie z pomocy osoby towarzyszącej przez dłuższą niż 6 miesięcy.
- Nie należy zmieniać podaży białka, chyba że zaleci to lekarz.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Palynziq

Należy poinformować lekarza w przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Palynziq. Informacje dotyczące postępowania w przypadku konkretnych objawów można znaleźć w punkcie 4.

Pominięcie zastosowania leku Palynziq

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej leku Palynziq w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Palynziq

Przerwanie przyjmowania leku Palynziq będzie prawdopodobnie skutkować wzrostem stężenia fenyloalaniny we krwi. Zanim przerwie się leczenie lekiem Palynziq, należy omówić to z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne występują bardzo często (*częściej niż u 1 na 10 osób*) i różnią się pod względem stopnia ciężkości. Objawy reakcji alergicznej to wysypka skórna, świąd, obrzęk głowy lub twarzy, świąd oczu lub wydzielina z oczu, kaszel, trudności z oddychaniem, świszczący oddech i zawroty głowy. Lekarz poinformuje pacjenta, w jaki sposób leczyć wszelkie reakcje alergiczne zależnie od ich ciężkości i przepisze dodatkowe leki w celu leczenia reakcji. Niektóre z tych reakcji alergicznych mogą mieć cięższy przebieg, jak opisano poniżej, i będą wymagać natychmiastowej reakcji.

Do ciężkich działań niepożądanych zaliczają się m.in.:

- Nagłe ciężkie reakcje alergiczne: (*często – mogą wystąpić u 1 na 10 osób*). Należy zaprzestać wstrzykiwania leku Palynziq w przypadku zauważenia jakichkolwiek nagłych objawów przedmiotowych ciężkiej alergii lub wystąpienia kombinacji poniższych objawów.
 - o Obrzęk twarzy, oczu, warg, jamy ustnej, gardła, języka, dłoni i/lub stóp.
 - o Trudności z oddychaniem lub świszczący oddech.
 - o Uczucie ucisku w gardle lub dławienia się.
 - o Trudności z połykaniem lub mówieniem.
 - o Zawroty głowy lub omdlenie.
 - o Niekontrolowane oddawanie moczu lub stolca.
 - o Szybki rytm serca.
 - o Szybko rozprzestrzeniająca się pokrzywka (przypominająca swędzącą wysypkę z wypukłymi guzkami)
 - o Uderzenia gorąca.
 - o Silne skurcze lub ból żołądka, wymioty lub biegunka.

Należy użyć wstrzykiwacza z adrenaliną zgodnie z instrukcjami lekarza i niezwłocznie wezwać pomoc medyczną. Lekarz przepisze wstrzykiwacz z adrenaliną do stosowania w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej. Lekarz przeszkoli i poinstruuje pacjenta oraz jego opiekuna kiedy i w jaki sposób należy użyć adrenaliny. Wstrzykiwacz z adrenaliną należy mieć zawsze przy sobie.

Należy **niezwłocznie** skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia:

- reakcji alergicznej zwanej chorobą posurowiczą, która charakteryzuje się występowaniem kombinacji takich objawów, jak gorączka (wysoka temperatura ciała), wysypka oraz bóle mięśni i stawów (*często – mogą wystąpić u 1 na 10 osób*)

Inne działania niepożądane

Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób

- zaczerwienienie skóry, obrzęk, zasinienie, tkliwość lub ból w miejscu wstrzyknięcia leku Palynziq;
- ból stawów;
- spadek stężenia białek C3 oraz C4 układu dopełniacza (wchodzących w skład układu odpornościowego) w badaniu krwi;
- reakcja alergiczna;
- zbyt niskie stężenie fenyloalaniny w badaniach krwi;
- ból głowy;
- wysypka skórna;
- ból żołądka;
- mdłości inaczej zwane nudnościami;
- wymioty;
- pokrzywka (wypukła, swędząca wysypka na skórze);
- swędzenie;
- przeczadanie się lub wypadanie włosów;
- kaszel;
- wzrost stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w badaniach krwi (CRP to białko wskazujące na występowanie stanu zapalnego w organizmie);
- obrzęk szyjnych, pachowych lub pachwinowych węzłów chłonnych;
- zaczerwienienie skóry;
- ból mięśni;
- biegunka;
- zmęczenie (uczucie zmęczenia).

Często: mogą wystąpić u 1 na 10 osób

- trudności z oddychaniem;
- sztywność stawów;
- obrzęk stawów;
- sztywność mięśni;
- wysypka skórna z niewielkimi wypukłymi guzkami;
- powstawanie pęcherzy na naskórku lub jego łuszczenie się.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Palynziq

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie strzykawki, osłonie tacki i kartonie po skrócie terminu ważności „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

W razie potrzeby lek Palynziq można przechowywać w jego nieotwartej tacce poza lodówką (w temperaturze poniżej 25 °C) jednorazowo przez maksymalnie 30 dni po uprzednim zabezpieczeniu go przed oddziaływaniem źródeł ciepła. Datę wyjęcia z lodówki należy zapisać na nieotwartej tacce produktu. Jeśli produkt był przechowywany poza lodówką, nie wolno umieszczać go w niej ponownie.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki uszkodzenia ampułko-strzykawki lub zmianę barwy roztworu, zmętnienie albo obecności cząstek stałych.

Strzykawki należy usuwać zgodnie z protokołem bezpiecznego usuwania odpadów. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Palynziq

- Substancją czynną leku jest pegwaliaza.
Każda ampułko-strzykawka 2,5 mg zawiera 2,5 mg pegwaliazy w 0,5 ml roztworu.
Każda ampułko-strzykawka 10 mg zawiera 10 mg pegwaliazy w 0,5 ml roztworu.
Każda ampułko-strzykawka 20 mg zawiera 20 mg pegwaliazy w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: trometamol, chlorowodorek trometamolu, chlorek sodu (dalsze informacje — patrz punkt 2), kwas *trans*-cynamonowy, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Palynziq i co zawiera opakowanie

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięć) Palynziq ma postać przezroczystego lub lekko opalizującego, bezbarwnego lub jasnożółtego roztworu. Ampułko-strzykawka jest wyposażona w automatyczną osłonkę igły.

Ampułko-strzykawka 2,5 mg (biały tłok)

Każdy karton 2,5 mg zawiera 1 ampułko-strzykawkę.

Ampułko-strzykawka 10 mg (zielony tłok)

Każdy karton 10 mg zawiera 1 ampułko-strzykawkę.

Ampułko-strzykawka 20 mg (niebieski tłok)

Każdy karton 20 mg zawiera 1 ampułko-strzykawkę lub 10 ampułko-strzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia
P43 R298

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/YYYY

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

7. Instrukcja użycia

CZYNNOŚCI WSTĘPNE

Z niniejszą instrukcją użycia należy zapoznać się przed rozpoczęciem korzystania z ampułko-strzykawki z lekiem Palynziq i po każdym kolejnym przepisaniu tego leku. Dostępne mogą być nowe informacje. Pacjent powinien także porozmawiać z przedstawicielem fachowego personelu medycznego o swoim stanie zdrowia lub leczeniu.

Podczas stosowania leku Palynziq należy ściśle przestrzegać zamieszczonych tu instrukcji. Jeśli przedstawiciel fachowego personelu medycznego zdecyduje, że pacjent lub jego opiekun może podawać lek Palynziq we wstrzyknięciach w warunkach domowych, zademonstruje on pacjentowi lub jego opiekunowi sposób wstrzykiwania leku Palynziq przed wykonaniem tej czynności samodzielnie przez te osoby po raz pierwszy. **Nie** wstrzykiwać samodzielnie leku Palynziq do czasu, aż przedstawiciel fachowego personelu medycznego nie zademonstruje pacjentowi lub jego opiekunowi sposobu wstrzykiwania leku Palynziq.

Wszelkie pytania dotyczące prawidłowego sposobu wstrzykiwania leku Palynziq należy kierować do przedstawiciela fachowego personelu medycznego.

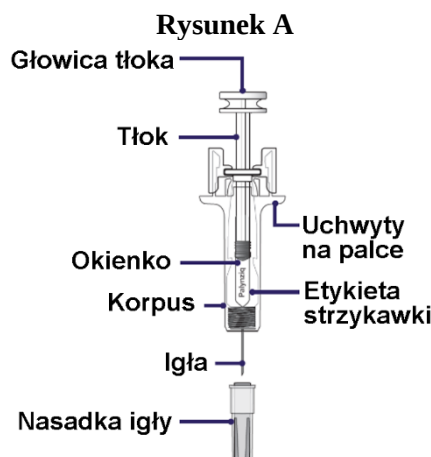
Nie wolno dzielić się przepisanymi ampułko-strzykawkami z żadną inną osobą.

Instrukcje dotyczące przechowywania można znaleźć w punkcie 5, „*Jak przechowywać lek Palynziq*” niniejszej ulotki.

Istotne kwestie dotyczące korzystania z ampułko-strzykawki z lekiem Palynziq:

- Każdej ampułko-strzykawki z lekiem Palynziq można użyć tylko raz. **Nie** wolno ponownie używać zużytej strzykawki z lekiem Palynziq.
- **Nie** odciągać tłoka.
- **Nie** zdejmować nasadki igły, dopóki pacjent nie będzie gotowy do wstrzyknięcia.

Na rysunku A zamieszczonym poniżej pokazano ampułko-strzykawkę przed jej użyciem.



Wybór ampułko-strzykawki (ampułko-strzykawkę) stosownie do przepisanej dawki:

Po odebraniu ampułko-strzykawki (ampułko-strzykawkę) z lekiem Palynziq należy sprawdzić, czy na kartonie (kartonach) widoczna jest nazwa „Palynziq”.

- Lek Palynziq jest dostępny w ampułko-strzykawkach o 3 różnych mocach dawki: 2,5 mg, 10 mg i 20 mg.
- W celu podania przepisanej dawki konieczne może być użycie więcej niż jednej ampułko-strzykawki. Przedstawiciel fachowego personelu medycznego poinformuje pacjenta, której strzykawki lub kombinacji strzykawkę należy użyć. Wszelkie pytania należy kierować do przedstawiciela fachowego personelu medycznego.
- Przed wstrzyknięciem leku Palynziq należy sprawdzić informacje podane na każdym kartonie i każdej strzykawce w celu upewnienia się, że dana ampułko-strzykawka będzie odpowiednia w celu podania przepisanej dawki.

Rysunek B

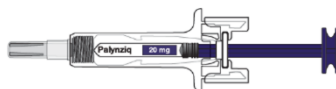
Moc dawki: 2,5 mg



Moc dawki: 10 mg



Moc dawki: 20 mg



CZYNNOŚCI PRZYGOTOWAWCZE PRZED WYKONANIEM WSTRZYKNIĘCIA

Etap 1: Zgromadzić wymagane elementy:

Zgromadzić elementy wymagane do wykonania wstrzyknięcia i umieścić je na czystej, płaskiej powierzchni. Wyjąć z lodówki stosowną liczbę kartonów zawierających wymaganą dawkę.

Elementy wymagane do wykonania wstrzyknięcia leku Palynziq:

- Ampułko-strzykawka (ampułko-strzykawki) z lekiem Palynziq w nieotwartych tackach. Każda tacka zawiera 1 strzykawkę.
- Gazik lub bawełniany wacik.
- 1 chusteczka nasączona alkoholem.
- 1 plaster.
- 1 pojemnik na odpady ostre lub pojemnik odporny na przebicie.

Etap 2: Wyjąć tackę (tacki) z lekiem Palynziq z kartonu i sprawdzić termin ważności:

- Wyjąć z lodówki kartony zawierające wymaganą dawkę. Sprawdzić termin ważności podany na kartonie. Nie stosować ampułko-strzykawki z kartonu, jeśli upłynął jego termin ważności.
- Otworzyć każdy z wymaganych kartonów i wyjąć nieotwartą tackę zawierającą dawkę do podania.
- Umieścić każdą nieotwartą tackę na czystej, płaskiej powierzchni niedostępnej dla dzieci i zwierząt domowych.
- Włożyć karton z niewykorzystanymi tackami z powrotem do lodówki. Jeśli lodówka nie jest dostępna, należy zapoznać się z informacjami z punktu 5, „*Jak przechowywać lek Palynziq*”, niniejszej ulotki.

Etap 3: Przed otwarciem pozostawić tackę (tacki) z lekiem Palynziq przez 30 minut w temperaturze pokojowej:

Pozostawić tackę (tacki) z lekiem Palynziq w temperaturze pokojowej przez **co najmniej 30 minut**. Wstrzykiwanie zimnego leku Palynziq może powodować dyskomfort.

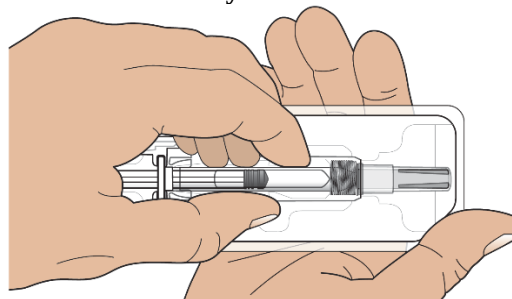
- **Nie** ogrzewać ampułko-strzykawki w żaden inny sposób. **Nie** korzystać z kuchenki mikrofalowej ani nie umieszczać produktu w gorącej wodzie.

Etap 4: Wyjąć strzykawkę z tacki:

Odkleić osłonę tacki. Chwycić korpus ampułko-strzykawki w połowie jego długości, a następnie wyjąć ampułko-strzykawkę z tacki (patrz rysunek C).

- **Nie** korzystać z ampułko-strzykawki, jeśli wygląda na uszkodzoną lub użytą. Użyć nowej ampułko-strzykawki w celu wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** zdejmować nasadki igły z ampułko-strzykawki.
- **Nie** wstrząsać strzykawką ani nie rolować jej w dłoniach.

Rysunek C

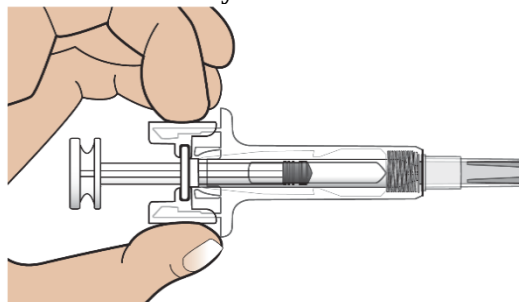


Etap 5: Sprawdzić strzykawkę pod kątem mocy dawki i obecności cząstek stałych:

Sprawdzić etykietę strzykawki w celu upewnienia się, że moc jej dawki jest zgodna z przepisaną dawką. Sprawdzić wygląd płynu, korzystając z okienka (patrz rysunek D). Płyn powinien być jest przezroczysty i bezbarwny do bladożółtego. Występowanie pęcherzyków powietrza jest zjawiskiem normalnym.

- **Nie** zmieniać położenia pęcherzyka powietrza ani nie próbować go usuwać.
- **Nie** stosować ampułko-strzykawki w przypadku zmiany barwy znajdującego się w niej płynu, jego zmętnienia albo obecności grudek bądź cząstek stałych. Użyć nowej ampułko-strzykawki w celu wykonania wstrzyknięcia.

Rysunek D



WSTRZYKIWANIE LEKU PALYNZIQ

Etap 6: Wybrać miejsce wstrzyknięcia.

Zalecane miejsca wstrzyknięcia:

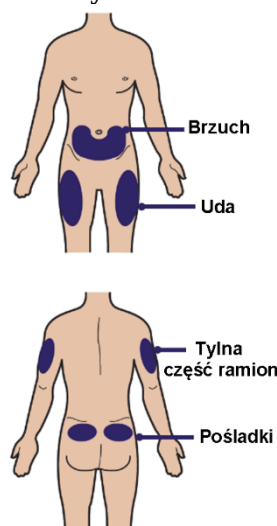
- Środkowa część przedniej strony ud.
- Dolna część brzucha z wyjątkiem okolicy znajdującej się w promieniu 5 centymetrów wokół pępka.

Jeśli lek wstrzykuje opiekun pacjenta, można podać go w górną część pośladków lub w tylną część ramion (patrz rysunek E).

Uwaga:

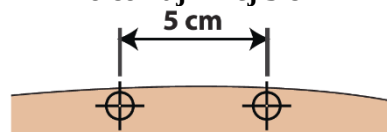
- **Nie** wstrzykiwać leku w znamiona barwnikowe, blizny, znamiona wrodzone, miejsca z zasinieniami bądź wysypką ani w miejsca, w których skóra jest twarda, tkliwa, zaczerwieniona, uszkodzona, poparzona, objęta stanem zapalnym lub pokryta tatuażem.
- Jeśli w celu podania dawki dobowej konieczne jest wykonanie więcej niż jednego wstrzyknięcia, miejsca wstrzyknięcia muszą być oddalone od siebie o co najmniej 5 centymetrów (patrz rysunki E i F).
- Każdego dnia należy (cyklicznie) zmieniać miejsce wstrzyknięcia. Należy wybierać miejsca wstrzyknięcia oddalone od miejsc(a) z dnia poprzedniego o co najmniej 5 centymetrów. Mogą się one znajdować w obrębie tej samej lub różnych części ciała (patrz rysunki E i F).

Rysunek E



Rysunek F

Wstrzykiwać w miejsca oddalone od siebie o co najmniej 5 cm



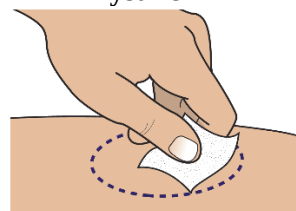
Etap 7: Dokładnie umyć dłonie wodą z mydłem (patrz rysunek G).

Rysunek G



Etap 8: Oczyszczyć wybrane miejsce za pomocą chusteczki nasączonej alkoholem. Przed wykonaniem wstrzyknięcia odczekać co najmniej 10 sekund, aż skóra przeschnie na powietrzu (patrz rysunek H).

Rysunek H

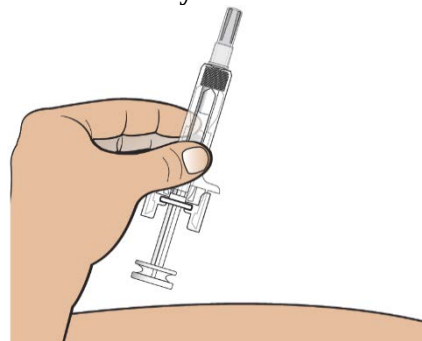


- **Nie** dotykać oczyszczonego miejsca wstrzyknięcia.
- **Nie** zdejmować nasadki igły, dopóki pacjent nie będzie gotowy do wstrzyknięcia leku Palynziq.
- Przed wykonaniem wstrzyknięcia sprawdzić, czy igła nie uległa uszkodzeniu lub zgięciu.

Wstrzykiwanie leku Palynziq

Etap 9: Chwycić korpus ampułko-strzykawki jedną dłonią w taki sposób, aby igła była skierowana od osoby wykonującej wstrzyknięcie (patrz rysunek I).

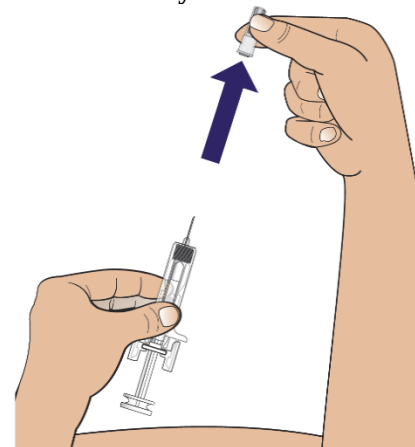
Rysunek I



- **Nie** korzystać z ampułko-strzykawki w przypadku jej upuszczenia. Użyć nowej ampułko-strzykawki w celu wykonania wstrzyknięcia.

Etap 10: Zdjąć nasadkę z igły ruchem wykonywanym w linii prostej (patrz rysunek J).

Rysunek J



- **Nie** przekręcać nasadki igły podczas jej zdejmowania.
- **Nie** trzymać ampułko-strzykawki za tłok ani za głowicę tłoka podczas zdejmowania nasadki igły.

Na końcu igły może pojawić się kropla płynu. Jest to zjawisko normalne. **Nie** usuwać jej. Umieścić nasadkę igły w pojemniku na odpady ostre lub w pojemniku odpornym na przebicie.

Etap 11: Trzymać korpus ampułko-strzykawki między kciukiem a palcem wskazującym jednej dłoni. Drugą dłonią zebrać skórę wokół miejsca wstrzyknięcia. Silnie przytrzymać utworzony fałd skórny (patrz rysunek K).

- **Nie** dotykać głowicy tłoka podczas wprowadzania igły w skórę.

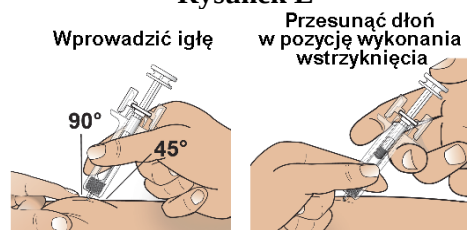
Rysunek K



Etap 12: Szybkim ruchem w pełni wprowadzić igłę w fałd skórny pod kątem od 45 do 90 stopni (patrz rysunek L).

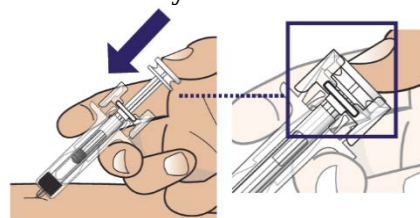
Puścić fałd skórny. Tą samą dłonią stabilnie przytrzymać dolną część strzykawki. Umieścić kciuk drugiej dłoni na głowicy tłoka (patrz rysunek L).

Rysunek L



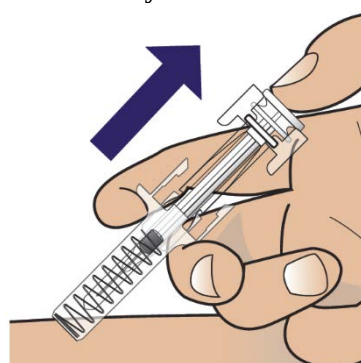
Etap 13: Używając kciuka, wolno i spokojnie wciskać tłok do oporu w celu wstrzyknięcia całej dawki leku (patrz rysunek M). Przy wstrzykiwaniu dawek o mocy 10 mg i 20 mg konieczne może być zastosowanie silniejszego nacisku.

Rysunek M



Etap 14: Powoli podnosić kciuk w celu zwolnienia tłoka i umożliwienia igły automatycznego wsunięcia się do korpusu strzykawki (patrz rysunek N).

Rysunek N



Opatrywanie miejsca wstrzyknięcia

Etap 15: Opatrzeć miejsce wstrzyknięcia (jeśli jest to wymagane).

W przypadku pojawienia się w miejscu wstrzyknięcia kropel krwi docisnąć do niego jałowy wacik bawełniany lub gazik i przytrzymać przez około 10 sekund. W razie potrzeby miejsce wstrzyknięcia można zabezpieczyć plasterem samoprzylepnym.

Jeśli konieczne jest użycie kilku strzykawk:

Etap 16: Jeśli przedstawiciel fachowego personelu medycznego zaleci pacjentowi użycie kilku strzykawk w celu podania przepisanej dawki, w przypadku każdej strzykawki należy powtórzyć czynności z etapów od 4 do 15.

- **Uwaga:** Nie podawać kilku wstrzyknięć w to samo miejsce. Miejsca wstrzyknięcia muszą być oddalone od siebie o co najmniej 5 centymetrów. Informacje na temat wyboru miejsca wstrzyknięcia podano w etapie 6.
- Jeśli w celu podania pojedynczej dawki konieczne jest użycie kilku strzykawk, wstrzyknięcia należy wykonywać o tej samej porze dnia. Dawek nie należy dzielić w celu podania ich o różnych porach w ciągu dnia.

Jeśli konieczne jest użycie kilku strzykawk w celu podania przepisanej dawki, w przypadku każdej strzykawki należy kolejno powtórzyć czynności z punktów od 4 do 15.

CZYNNOŚCI PO WYKONANIU WSTRZYKNIĘCIA

Usuwanie zużytych strzykawk

Bezpośrednio po użyciu umieścić zużyte igły i strzykawki w pojemniku na odpady ostre lub w pojemniku odpornym na przebicie. Informacje na temat poprawnego usuwania pojemnika można uzyskać od lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Strzykawki należy usuwać zgodnie z protokołem bezpiecznego usuwania odpadów.