

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palynziq 2,5 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Palynziq 10 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Palynziq 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută de 2,5 mg conține pegvaliază (*pegvaliasum*) 2,5 mg în 0,5 ml de soluție.
Fiecare seringă preumplută de 10 mg conține pegvaliază (*pegvaliasum*) 10 mg în 0,5 ml de soluție.
Fiecare seringă preumplută de 20 mg conține pegvaliază (*pegvaliasum*) 20 mg în 1 ml de soluție.

Concentrația indică cantitatea fracțiunii de fenilalanin-amoniac-liază (rAvPAL) din pegvaliază, fără a lua în considerare pegilarea.

Substanța activă este un conjugat covalent al proteinei fenilalanin-amoniac-liază (rAvPAL)* cu NHS-metoxi-polietylenglicol (NHS-PEG).

* rAvPAL de *Anabaena variabilis* produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în *Escherichia coli*.

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu a niciunei alte proteine pegilate sau nepegilate din aceeași clasă terapeutică. Pentru mai multe informații, vezi pct. 5.1.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție incoloră până la galben pal, limpede până la ușor opalescentă, cu pH între 6,6 – 7,4.

Seringa preumplută de 2,5 mg

Osmolalitate: 260 – 290 mOsm/kg

Seringile preumplute de 10 mg și 20 mg

Osmolalitate: 285 – 315 mOsm/kg, soluție vâscoasă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Palynziq este indicat pentru tratamentul pacienților cu fenilketonurie (PKU) cu vârsta de 16 ani și peste, care au un control inadecvat al concentrației fenilalaninei în sânge (valori ale concentrației fenilalaninei în sânge mai mari de 600 micromoli/l) în ciuda abordării terapeutice anterioare cu opțiunile disponibile de tratament.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Palynziq trebuie să se realizeze sub îndrumarea medicilor cu experiență în abordarea terapeutică a fenilketonuriei (PKU).

Doze

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie să fie determinată valoarea concentrației fenilalaninei în sânge. Se recomandă monitorizarea nivelului fenilalaninei în sânge o dată pe lună.

Aportul alimentar de fenilalanină în dieta zilnică trebuie menținut la un nivel constant, până când este stabilită o doză de întreținere.

Scheme terapeutice

Inducție

Doza inițială recomandată de Palynziq este 2,5 mg, administrată o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni.

Titrare a dozei

Doza trebuie crescută treptat în funcție de tolerabilitate, până la doza zilnică de întreținere necesară pentru a obține o valoare a concentrației fenilalaninei în sânge de 120 până la 600 micromoli/l, în conformitate cu Tabelul 1.

Întreținere

Doza de întreținere este individualizată pentru a asigura controlul valorii concentrației de fenilalanină în sângele pacientului (anume, o valoare a concentrației fenilalaninei situată între 120 și 600 micromoli/l), luând în considerare tolerabilitatea pacientului la Palynziq și aportul proteic alimentar (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Schema terapeutică recomandată

	Doză¹ administrată subcutanat	Durată până la următoarea creștere a dozei
Inducție	2,5 mg o dată pe săptămână	4 săptămâni ²
Stabilire treptată a dozei	2,5 mg de două ori pe săptămână	1 săptămână ²
	10 mg o dată pe săptămână	1 săptămână ²
	10 mg de două ori pe săptămână	1 săptămână ²
	10 mg de patru ori pe săptămână	1 săptămână ²
	10 mg pe zi	1 săptămână ²
Întreținere ³	20 mg pe zi	între 12 săptămâni și 24 de săptămâni ²
	40 mg pe zi (2 injecții consecutive cu seringi preumplute de 20 mg) ⁴	16 săptămâni ²
	60 mg pe zi (3 injecții consecutive cu seringi preumplute de 20 mg) ⁴	Doză maximă recomandată

¹ Dacă nivelurile de fenilalanină în sânge se situează sub 30 micromoli/l, aportul proteic alimentar trebuie să crească până la un nivel corespunzător, apoi, dacă este necesar, doza de Palynziq trebuie redusă (vezi pct. 4.4, Hipofenilalaninemia).

² Este posibil să fie necesară o perioadă suplimentară înainte de fiecare creștere a dozei, în funcție de tolerabilitatea pacientului la Palynziq.

³ Doza de întreținere este individualizată pentru a obține valori ale concentrației fenilalaninei din sânge între 120 și 600 micromoli/l.

⁴ Dacă sunt necesare mai multe injecții pentru o singură doză, injecțiile trebuie administrate în același moment al zilei și locurile de injectare trebuie să se situeze la cel puțin 5 cm distanță unul de altul. Dozele nu trebuie împărțite pe durata unei zile (vezi Mod de administrare).

Ajustări ale dozei

În procesul de titrare a dozei și stabilire a tratamentului de întreținere cu Palynziq, pacienții pot atinge niveluri ale fenilalaninei în sânge sub 30 micromol/l. Pentru a aborda terapeutic hipofenilalaninemia, consumul de proteine alimentare trebuie să crească până la valori adecvate și apoi la nevoie, doza de Palynziq trebuie să fie redusă. La pacienții care dezvoltă hipofenilalaninemie în prezența unui aport proteic adecvat, reducerea dozei este considerată cea mai eficientă abordare terapeutică a hipofenilalaninemiei (vezi pct. 5.2, Efect de expunere). Pacienții trebuie monitorizați la fiecare 2 săptămâni, până când nivelurile fenilalaninei în sânge se situează într-un interval acceptabil (vezi pct. 4.4, Hipofenilalaninemia).

Dacă apare hipofenilalaninemie înaintea stabilirii schemei terapeutice zilnice, doza poate fi redusă la valoarea dozei titrată anterior. Dacă apare hipofenilalaninemie după stabilirea schemei terapeutice zilnice, doza poate fi redusă, scăzând treptat cel puțin 10 mg, pentru a atinge și menține nivelul fenilalaninei în sânge într-un interval acceptabil clinic. La pacienții care prezintă hipofenilalaninemie la doza de 10 mg/zi, doza poate fi redusă la 5 mg/zi.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Palynziq la pacienți copii și adolescenți, începând de la naștere și până la împlinirea vârstei de 16 ani, nu au fost determinate. Nu sunt disponibile date.

Datele disponibile în prezent la pacienții cu vârsta între 16 și 18 ani sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1. Pentru acești pacienți, schema de administrare a dozelor este identică cu cea de la pacienții adulți.

Mod de administrare

Administrare subcutanată. Fiecare seringă preumplută este numai pentru o singură administrare.

Din cauza posibilității de apariție a unei reacții de hipersensibilitate sistemică acută, în perioada de inducție și titrare a dozei este necesară premedicația înaintea fiecărei doze (în perioada anterioară atingerii unor valori ale concentrației de fenilalanină în sânge mai mici de 600 micromoli/l, în contextul unei doze stabile; vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie instruiți să utilizeze o premedicație formată dintr-un antagonist al receptorilor H1, un antagonist al receptorilor H2 și un antipiretic. În perioada de întreținere, premedicația poate fi reevaluată pentru injecțiile ulterioare, în funcție de tolerabilitatea pacientului la Palynziq.

Administrarea (administrările) inițială(e) trebuie monitorizată(e) de către un profesionist din domeniul sănătății, iar pacienții trebuie supravegheați îndeaproape cel puțin 60 de minute după fiecare dintre aceste injecții inițiale (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Înainte primei doze de Palynziq pacientul trebuie să fie instruit asupra semnelor și simptomelor unei reacții de hipersensibilitate sistemică acută; el trebuie să știe să solicite imediat asistență medicală dacă apare o astfel de reacție, și cum să își administreze corespunzător adrenalină cu ajutorul dispozitivului de injectare (autoinjector sau seringă preumplută/stilou injector [pen] preumplut).

Pacienții trebuie instruiți să poarte permanent asupra lor un dispozitiv de injectare a adrenalinei pe toată durata tratamentului cu Palynziq.

Pe durata (cel puțin a) primelor 6 luni de tratament când pacientul își administrează singur injecția (nefiind supravegheat de către un profesionist din domeniul sănătății), la fiecare administrare și apoi încă (cel puțin) 60 de minute, trebuie să fie prezent un observator. Observatorul este persoana care:

- este prezentă lângă pacient în timp ce acesta își administrează Palynziq și după aceea,
- este capabilă să recunoască semne și simptome ale unei reacții de hipersensibilitate sistemică acută,
- poate solicita asistență medicală de urgență și administrează injecția cu adrenalină, la nevoie.

După 6 luni de tratament cu Palynziq prezența unui observator poate fi reevaluată.

Înainte ca pacientul să își administreze singur injecția, un profesionist din domeniul sănătății trebuie:

- să instruiască pacientul și să evalueze capacitatea acestuia de auto-administrare adecvată a acestui medicament;
- să instruiască observatorul să recunoască semne și simptome ale unei reacții de hipersensibilitate sistemică acută și, în cazul în care apare o astfel de reacție, să solicite imediat asistență medicală de urgență și să administreze corect injecția cu adrenalină folosind dispozitivul de injectare (autoinjector sau seringă preumplută/stilou injector [pen] preumplut).

Re-administrarea după reacția de hipersensibilitate sistemică acută, ușoară până la moderată: medicul prescriptor trebuie să evalueze riscurile și beneficiile re-administrării medicamentului după remiterea primei reacții de hipersensibilitate sistemică acută ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3 și 4.4). Readministrarea primei doze trebuie efectuată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății capabil să abordeze terapeutic reacțiile de hipersensibilitate sistemice acute.

Zone pe corp recomandate pentru injectare sunt: fața anterioară a coapselor în treimea medie și abdomenul inferior cu excepția unui cerc cu raza de 5 cm în jurul ombilicului. Dacă un aparținător administrează injecția, zona superoexternă a feselor și zona posterioară a brațelor sunt, de asemenea, locuri de injectare adecvate.

Palynziq nu trebuie injectat în alunițe, cicatrice, nevi congenitali, echimoze, erupții cutanate sau alte zone cu piele indurată, sensibilă, înroșită sau care prezintă leziuni, arsuri, inflamații sau tatuaje. Locul de injectare trebuie verificat dacă prezintă eritem, edem sau sensibilitate locală.

Pacienții (sau un aparținător al acestora) trebuie sfătuiți să schimbe prin rotație locurile în care administrează injecțiile subcutanate. Dacă sunt necesare mai multe injecții pentru o singură doză, între locurile de injectare trebuie păstrată o distanță de cel puțin 5 cm unul față de altul.

Palynziq este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal. Soluția nu trebuie utilizată dacă este tulbure, prezintă modificări de culoare sau particule vizibile.

4.3 Contraindicații

Reacție de hipersensibilitate sistemică severă sau recurență a unei reacții de hipersensibilitate sistemică acută ușoară până la moderată la pegvaliază, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la un alt medicament pegilat (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate acoperă un întreg grup de termeni care cuprinde reacțiile de hipersensibilitate sistemică acută, alte reacții de hipersensibilitate sistemică, precum angioedemul și boala serului, care ar putea avea o prezentare acută sau cronică, și reacții de hipersensibilitate locală, precum reacții la locul de injectare și alte reacții cutanate. La pacienții tratați cu Palynziq au fost raportate reacții de hipersensibilitate, care includ anafilaxia, care pot să survină în orice moment pe parcursul tratamentului. De asemenea, Palynziq poate crește hipersensibilitatea pentru alte medicamente pegilate injectabile (vezi Efectul Palynziq asupra altor medicamente pegilate injectabile). Riscul de apariție a unei reacții de hipersensibilitate este de 2,6 ori mai mare în fazele de inducție/titrare a dozei comparativ cu faza de întreținere.

Abordarea terapeutică a reacțiilor de hipersensibilitate trebuie să se bazeze pe severitatea reacției; în studiile clinice, aceasta a inclus ajustarea dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului, administrarea suplimentară de antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi, adrenalina și/sau oxigen (vezi pct. 4.2, Mod de administrare și pct. 4.8).

Reacții de hipersensibilitate sistemică acută (Tip III)

Mecanismul aflat la baza reacțiilor de hipersensibilitate sistemică acută observate în studiile clinice a fost acela al hipersensibilității de tip III non-IgE mediate (medicate de complexe imune) (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Manifestările reacțiilor de hipersensibilitate sistemică acută au inclus asocieri ale următoarelor semne și simptome acute: sincopă, hipotensiune arterială, hipoxie, dispnee, wheezing, disconfort toracic/opresiune toracică, tahicardie, angioedem (tumefiere a feței, buzelor, ochilor și limbii), eritem facial tranzitoriu, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, prurit și simptome gastrointestinale (vărsături, greață și diaree). Reacțiile de hipersensibilitate sistemică acută au fost considerate severe în prezența cianozei sau a saturației în oxigen (SpO_2) mai mică sau egală cu 92 %, hipotensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică sub 90 mmHg la adulți) sau sincopei. Patru dintre cei 16 pacienți (1 %, 4/285) au suferit un total de 5 episoade de reacție de hipersensibilitate sistemică acută considerate severe. Riscul de apariție a unei reacții de hipersensibilitate sistemică acute este de 6 ori mai mare în fazele de inducție/titrare a dozei comparativ cu faza de întreținere.

Reacțiile de hipersensibilitate sistemică acută necesită tratament cu adrenalină și îngrijiri medicale imediate. Pacienților cărora li se administrează acest medicament trebuie să li se prescrie un dispozitiv de injectare a adrenalinei (autoinjector sau seringă preumplută/stilou injector [pen] preumplut). Pacienților trebuie să li se recomande să poarte asupra lor întotdeauna un dispozitiv de injectare a adrenalinei, pe tot parcursul tratamentului cu Palynziq. Pacienții și observatorii trebuie să fie instruiți cu privire la recunoașterea semnelor și simptomelor unei reacții de hipersensibilitate sistemică acută, cu privire la utilizarea corectă a dispozitivului de injectare a adrenalinei în situații de urgență și cu privire la necesitatea de a solicita imediat asistență medicală de urgență. Atunci când se prescrie Palynziq trebuie reevaluate riscurile asociate utilizării adrenalinei. A se vedea informațiile referitoare la medicamentul care conține adrenalină, pentru a vă informa complet. În caz de recurență a unei reacții de hipersensibilitate sistemică acută ușoară până la moderată, pacienții trebuie să solicite imediat asistență medicală de urgență și tratamentul cu Palynziq trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.3).

Dat fiind potențialul reacțiilor de hipersensibilitate sistemică acută, în perioadele de inducție și titrare a dozei, înaintea administrării fiecărei doze se impune premedicația (vezi pct. 4.2, Mod de administrare). Pacienților trebuie să li se recomande să utilizeze o premedicație formată dintr-un antagonist al receptorilor H1, un antagonist al receptorilor H2 și un antipiretic. În perioada de întreținere, premedicația poate fi avută în vedere pentru injecțiile următoare, în funcție de tolerabilitatea pacientului la Palynziq. În primele 6 luni de tratament (cel puțin), în care pacientul își administrează injecția singur (fără supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății), la fiecare administrare și apoi (cel puțin) 60 de minute după injecție, un observator trebuie să fie prezent (vezi pct. 4.2, Mod de administrare).

Alte reacții de hipersensibilitate sistemică

În caz de alte reacții de hipersensibilitate sistemică severă (de exemplu, anafilaxie, angioedem sever, boala serului severă) pacienții trebuie să solicite imediat asistență medicală de urgență și tratamentul cu Palynziq trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.3).

Readministrarea după o reacție de hipersensibilitate sistemică acută

Medicul prescriptor trebuie să evalueze riscurile și beneficiile re-administrării medicamentului după remiterea primei reacții de hipersensibilitate sistemică acută ușoară până la moderată. În caz de re-administrare, prima doză trebuie administrată împreună cu o premedicație corespunzătoare, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății capabil să abordeze terapeutic reacțiile de hipersensibilitate sistemică acută. Medicul prescriptor trebuie să continue premedicația sau să evalueze necesitatea reluării acesteia.

Titrare a dozei și timpul necesar pentru obținerea răspunsului

Timpul necesar pentru obținerea răspunsului la tratament (obținerea unor valori ale concentrației de fenilalanină în sânge ≤ 600 micromoli/l) variază de la un pacient la altul. Timpul necesar pentru obținerea unui răspuns adecvat a variat între 0,5 și 54 de luni. Majoritatea pacienților (67 %) au obținut răspunsul adecvat în termen de 18 luni de tratament complet. Alți 8 % dintre pacienți au răspuns la Palynziq după 18 luni de tratament. Dacă la un pacient nu se obține o reducere relevantă clinic a valorilor concentrației de fenilalanină în sânge după 18 luni de tratament, continuarea tratamentului trebuie reevaluată. Împreună cu pacientul, medicul poate decide continuarea tratamentului cu Palynziq la pacienții care prezintă alte efecte benefice (de exemplu, posibilitatea de a crește aportul proteic din alimente complete sau ameliorarea simptomelor neurocognitive).

Efectul Palynziq asupra altor medicamente pegilate injectabile

Proteinele pegilate au potențialul de a provoca un răspuns imun. Deoarece anticorpii se leagă de porțiunea PEG a pegvaliazei, există posibilitatea de legare cu alte medicamente pegilate și de amplificare a hipersensibilității la alte medicamente pegilate injectabile. Într-un studiu cu doză unică de Palynziq la pacienți adulți cu fenilcetonurie (PKU), doi pacienți cărora li se administrau concomitent injecții cu acetat de medroxiprogesteron sub formă de suspensie, cu conținut de PEG au prezentat reacții de hipersensibilitate. Unul dintre cei doi pacienți a avut o reacție de hipersensibilitate în ziua a 15-a, după o doză unică de Palynziq, în interval de 15 minute de la administrarea acetatului de medroxiprogesteron, și a prezentat ulterior o reacție de hipersensibilitate sistemică acută în ziua a 89-a, în interval de 30 de minute de la următoarea doză din suspensia injectabilă de acetat de medroxiprogesteron. Al doilea pacient a avut o reacție de hipersensibilitate în ziua a 40-a, după o doză unică de Palynziq, în interval de 10 minute după administrarea suspensiei injectabile de acetat de medroxiprogesteron. În studiile clinice referitoare la Palynziq, majoritatea pacienților au dezvoltat anticorpi IgM și IgG anti-PEG după tratamentul cu Palynziq (vezi pct. 4.8). Impactul anticorpilor anti-PEG asupra efectelor clinice ale altor medicamente ce conțin PEG nu este cunoscut.

Hipofenilalaninemia

În studiile clinice, 46 % dintre pacienți au dezvoltat hipofenilalaninemie (nivelurile fenilalaninei în sânge situate sub 30 micromoli/l la două măsurători consecutive). Riscul de apariție a hipofenilalaninemiei este de 2,1 ori mai mare în faza de întreținere, față de fazele de inducție/titrare a dozei (vezi pct. 4.8).

Se recomandă monitorizarea nivelului fenilalaninei în sânge o dată pe lună. În caz de hipofenilalaninemie, aportul proteic alimentar trebuie să crească până la un nivel corespunzător, apoi, dacă este necesar, doza de Palynziq trebuie redusă (vezi pct. 4.2). La pacienții care dezvoltă hipofenilalaninemie în ciuda unui aport proteic corespunzător, reducerea dozei se consideră a fi cea mai eficientă metodă de a aborda terapeutic hipofenilalaninemia. Pacienții care dezvoltă hipofenilalaninemie trebuie monitorizați la fiecare 2 săptămâni, până când nivelurile de fenilalanină în

sânge se situează într-un interval acceptabil din punct de vedere clinic. Consecințele clinice pe termen lung ale hipofenilalaninemiei cronice nu sunt cunoscute.

Pe baza studiilor la animale, hipofenilalaninemia la femei gravide cu fenilketonurie (PKU) tratate cu Palynziq se poate asocia cu efecte adverse asupra fătului (vezi pct. 4.6 și 5.3). Nivelurile de fenilalanină în sânge trebuie monitorizate mai frecvent înaintea și în timpul sarcinii.

Sodiul

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Palynziq la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la femele, asociată cu concentrații scăzute ale fenilalaninei în sânge sub valorile normale (vezi pct. 5.3).

Variații ale concentrației fenilalaninei în sânge (hiperfenilalaninemie) înaintea și în timpul sarcinii se asociază cu un risc crescut de avort spontan, malformații congenitale majore (care includ microcefalie și malformații cardiace majore), întârziere a creșterii fetale intrauterine și deficiență de intelect ulterioară cu coeficient de inteligență scăzut. În caz de hipofenilalaninemie pe parcursul sarcinii, există un risc de încetinire a creșterii fetale intrauterine. Nu se cunosc alte riscuri asupra copilului nenăscut asociate hipofenilalaninemiei.

Nivelurile de fenilalanină în sângele matern trebuie controlate cu strictețe, trebuind să se situeze între 120 și 360 micromoli/l atât înainte, cât și în timpul sarcinii. Palynziq nu este recomandat pe parcursul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pegvaliază și strategiile alternative de a controla fenilalaninemia au fost epuizate.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pegvaliaza se excretă în laptele uman. Datele toxicologice la animale au evidențiat excreția pegvaliazei în lapte. La puii acestor animale nu a fost detectată expunerea sistemică la pegvaliază. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Din cauza lipsei de date referitoare la subiecți umani, Palynziq nu trebuie administrat femeilor care alăptează decât dacă se consideră că beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru sugar.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om. După administrarea Palynziq, la femelele de șobolan normale s-au observat implantări reduse (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Palynziq are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacțiile de hipersensibilitate care includ simptome ca amețelă sau sincopă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, majoritatea pacienților au prezentat reacții la locul de injectare (93 %), artralgie (86 %) și reacții de hipersensibilitate (75 %). Reacțiile de hipersensibilitate cele mai semnificative clinic includ reacția de hipersensibilitate sistemică acută (6 %), angioedemul (7 %) și boala serului (2 %) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse au apărut în fazele de inducție și titrare a dozei (anterior atingerii unor niveluri ale fenilalaninei în sânge sub 600 micromoli/l, în contextul unei doze stabile), care au coincis cu perioada în care titrurile de anticorpi IgM și anti-PEG au fost cele mai mari. Frecvența a scăzut în timp, pe măsură ce răspunsul imun s-a maturizat (vezi pct. Descrierea anumitor reacții adverse).

Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 enumeră reacțiile adverse din studiile clinice semnalate la pacienții tratați cu Palynziq.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse la pacienții tratați cu Palynziq

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție sau reacții adverse	Inducție/Titrare a dozei ¹	Întreținere
Tulburări hematologice și limfatic	Limfadenopatie	Frecvente (9,8 %)	Foarte frecvente (16 %)
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție de hipersensibilitate ²	Foarte frecvente (65 %)	Foarte frecvente (60 %)
	Reacție de hipersensibilitate sistemică acută ³	Frecvente (4,6 %)	Frecvente (1,7 %)
	Angioedem ³	Frecvente (5,6 %)	Frecvente (2,8 %)
	Boala serului ³	Frecvente (2,1 %)	Mai puțin frecvente (0,6 %)
	Anafilaxie ⁴	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente (42 %)	Foarte frecvente (47 %)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse ²	Foarte frecvente (19 %)	Foarte frecvente (24 %)
	Dispnee ²	Frecvente (4,2 %)	Frecvente (7,3 %)
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală ^{2,5}	Foarte frecvente (19 %)	Foarte frecvente (30 %)
	Greață	Foarte frecvente (25 %)	Foarte frecvente (28 %)
	Vărsături	Foarte frecvente (19 %)	Foarte frecvente (27 %)
	Diaree	Foarte frecvente (13 %)	Foarte frecvente (28 %)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție sau reacții adverse	Inducție/Titrare a dozei¹	Întreținere
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	Frecvente (6,7 %)	Foarte frecvente (21 %)
	Urticarie	Foarte frecvente (25 %)	Foarte frecvente (24 %)
	Erupție cutanată	Foarte frecvente (33 %)	Foarte frecvente (24 %)
	Prurit	Foarte frecvente (25 %)	Foarte frecvente (23 %)
	Eritem	Foarte frecvente (11 %)	Frecvente (6,7 %)
	Exfoliere cutanată	Mai puțin frecvente (0,4 %)	Frecvente (1,7 %)
	Erupție maculo-papulară	Frecvente (3,5 %)	Frecvente (1,79 %)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie ³	Foarte frecvente (79 %)	Foarte frecvente (67 %)
	Mialgie	Foarte frecvente (11 %)	Foarte frecvente (12 %)
	Tumefacție articulară	Frecvente (6,0 %)	Frecvente (3,9 %)
	Redoare musculo-scheletică	Frecvente (4,2 %)	Frecvente (5,6 %)
	Redoare articulară	Frecvente (6,3 %)	Frecvente (2,2 %)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul de injectare ³	Foarte frecvente (90 %)	Foarte frecvente (66 %)
	Fatigabilitate	Foarte frecvente (16 %)	Foarte frecvente (24 %)
Investigații diagnostice	Hipofenilalaninemie	Foarte frecvente (15 %)	Foarte frecvente (65 %)
	Scădere a valorii factorului complement C3 ⁶	Foarte frecvente (66 %)	Foarte frecvente (73 %)
	Scădere a valorii factorului complement C4 ⁶	Foarte frecvente (64 %)	Foarte frecvente (39 %)
	Concentrații plasmatice mari ale proteinei C reactive (PCR) înalt sensibilă ⁷	Foarte frecvente (17 %)	Foarte frecvente (13 %)

¹ Fazele de inducție și titrare a dozei reflectă nivelul anterior de fenilalanină în sânge sub 600 micromoli/l, în contextul unei doze stabile. După obținerea nivelului de fenilalanină în sânge sub 600 micromoli/l, în contextul unei doze stabile, se consideră că pacienții au intrat în faza de întreținere.

² Reacțiile de hipersensibilitate acoperă un întreg grup de termeni, care include reacții de hipersensibilitate sistemică acută, și care se pot manifesta printr-o asociere de simptome care includ angioedem, amețeală, dispnee, erupție cutanată tranzitorie, boală a serului și urticarie.

³ Vezi Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

⁴ Nu poate fi evaluată frecvența anafilaxiei în perioada de după punerea pe piață.

⁵ Durerea abdominală se referă la următorii termeni: durere abdominală, durere în abdomenul superior și disconfort abdominal.

⁶ Scăderea valorilor factorului complement C3/C4 se definește prin schimbarea de la o valoare normală sau mare a complementului în perioada de referință, la o valoare scăzută a complementului după perioada de referință.

⁷ Reflectă valori ale PCR înalt sensibilă (hsCRP) situate peste limita superioară a valorilor normale (peste 0,287 mg/dl) într-o perioadă de 6 luni.

Descrierea anumitor reacții adverse

Artralgie și alte semne și simptome articulare

În studiile clinice, 86 % dintre pacienți au avut episoade specifice artralgiei (care au inclus dorsalgie, durere musculo-scheletică, durere la nivelul extremităților și cervicalgie). Artralgia a apărut precoce de la prima doză și poate apărea oricând în timpul tratamentului. Riscul apariției artralgiei este de 3,1 ori mai mare în faza de inducție/titrare a dozei comparativ cu faza de întreținere.

Artralgia severă (durere severă care limitează activitățile de îngrijire personală din viața zilnică) a fost prezentă la 5 % dintre pacienți. Episoadele de artralgie au fost abordate terapeutic prin administrarea concomitentă a medicamentelor (precum antiinflamatoare nesteroidiene, glucocorticoizi și/sau antipiretice), reducerea dozei, întrerupere sau oprire definitivă a tratamentului, iar 97 % dintre episoadele de artralgie s-au remis până la finalizarea studiului.

Artralgia persistentă (prezentă cel puțin 6 luni) a apărut la 7 % dintre pacienți. În 96 % dintre episoade doza nu a fost modificată, și toate episoadele de artralgie persistentă s-au remis fără sechele.

Reacții la locul injectării

Reacții la locul injectării au fost raportate la 93 % dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții la locul injectării (prezente la cel puțin 10 % dintre pacienți) au fost reactivitatea locală, eritemul, hematumul, pruritul, durerea, tumefierea, erupția cutanată, indurația și urticaria. Riscul apariției reacțiilor la locul injectării este de 5,2 ori mai mare în fazele de inducție/titrare a dozei comparativ cu faza de întreținere.

Reacțiile la locul injectării au apărut încă de la prima doză și pot apărea oricând în timpul tratamentului. Durata medie a acestora a fost de 10 zile și 99 % dintre aceste reacții s-au remis până la finalizarea studiului.

Au fost raportate trei reacții la locul injectării de tipul leziunilor cutanate granulomatoase (fiecare reacție a apărut la câte un pacient): dermatită granulomatoasă (survenită la 15 luni după tratamentul cu Palynziq și având o durată de 16 zile), xantogranulom (survenit la 12 luni după tratamentul cu Palynziq și având o durată de 21 de luni) și necrobioză lipoidică la pacientul diabetic (survenită la 9 luni după tratamentul cu Palynziq și având o durată de 9 luni). Necrobioza lipoidică a pacientului diabetic a fost tratată cu injecții cu steroizi și s-a complicat cu suprainfecția cu *Pseudomonas*. Toate aceste reacții la locul injectării s-au remis. Un pacient a raportat infecție a țesuturilor moi asociată paniculitei mezenterice, în care a fost oprit tratamentul.

Reacții cutanate cu durată ≥ 14 zile (nu sunt limitate la locul injectării)

În studiile clinice 47 % dintre pacienții tratați cu Palynziq au prezentat reacții cutanate (care nu s-au limitat la locul injectării) cu durată de minim 14 zile. Riscul apariției reacțiilor cutanate cu durată de minim 14 zile este de 1,5 ori mai mare în fazele de inducție/titrare a dozei comparativ cu faza de întreținere.

Cele mai frecvente reacții cutanate (prezente la cel puțin 5 % dintre pacienți) au fost pruritul, erupția cutanată tranzitorie, eritemul și urticaria. Printre reacțiile raportate se numără și exfoliere cutanată, erupție generalizată, erupție eritematoasă, erupție maculo-papulară și erupție pruriginoasă. Durata medie (DS) a acestor reacții a fost de 63 (76) de zile și 86 % dintre aceste reacții s-au remis până la finalizarea studiului.

Imunogenitate

Toți pacienții tratați cu Palynziq au dezvoltat un răspuns imun susținut, cu anticorpi totali anti-pegvaliază (TAB), aproape toți pacienții devenind pozitivi până în Săptămâna 4. Titrurile TAB medii au fost susținute pe toată durata tratamentului de lungă durată (peste 3 ani de la inițierea tratamentului). La aproape toți pacienții a fost detectată prezența IgM anti-fenilalanin-amoniac-liază (PAL) la 2 luni de la inițierea tratamentului, cu reducere treptată în timp a incidenței și titrurilor medii. În interval de 4 luni la aproape toți pacienții a fost detectată prezența IgG anti-PAL și titrurile medii au rămas relativ stabile pe parcursul tratamentului pe termen lung. La aproape toți pacienții au

fost detectate IgM și IgG anti-PEG induse de pegvaliază și titrurile au atins valorile maxime la 1 până la 3 luni după inițierea tratamentului și au revenit la valorile de referință în cazul celor mai mulți pacienți, în termen de 6 până la 9 luni de la inițierea tratamentului. La majoritatea pacienților au fost detectați anticorpi neutralizanți (NAb) capabili să inhibe activitatea enzimei PAL după 1 an de la inițierea tratamentului iar titrurile medii au rămas relativ stabile pe parcursul tratamentului pe termen lung.

Toți cei 16 pacienți care au prezentat reacții de hipersensibilitate sistemică acută au obținut rezultate negative la testele pentru IgE specifică pegvaliazei la momentul sau în apropierea momentului în care a survenit episodul de reacție de hipersensibilitate sistemică acută. Aceste reacții au fost tipice pentru hipersensibilitatea de tip III mediată de complexe imune și au fost cel mai frecvente în fazele timpurii ale tratamentului (în perioadele de inducție și titrare a dozei), când răspunsul imun precoce a fost dominat de răspunsuri IgM PEG, IgG PEG și IgM PAL iar valorile C3/C4 se aflau la cel mai redus nivel. Reacțiile de hipersensibilitate au scăzut în timp, pe parcursul perioadei de întreținere, pe măsură ce incidența acestor anticorpi a scăzut și valorile C3/C4 au revenit spre valorile de referință. Prezența titrurilor de anticorpi nu a avut un caracter predictiv pentru reacțiile de hipersensibilitate.

În studiile clinice, s-a observat o corelație directă între expunerea plasmatică la pegvaliază și reducerea valorii concentrației fenilalaninei în sânge. Expunerea plasmatică la pegvaliază a fost determinată în principal de răspunsul imun la pegvaliază. Pacienții cu titruri mai reduse de anticorpi, pentru toți anticorpii analizați, inclusiv NAb, au prezentat concentrații mai mari de pegvaliază din cauza unui clearance redus al pegvaliazei mediat imun. În consecință, acești pacienți au avut un risc mai mare de a dezvolta hipofenilalaninemie. Pacienții cu titruri mai mari de anticorpi au avut nevoie de doze mai mari pentru a depăși clearance-ul și a obține reducerea valorii concentrației fenilalaninei din sânge. Totuși, din cauza variabilității substanțiale a titrurilor de anticorpi la diferiți pacienți, nu s-a stabilit un titru specific de anticorpi, predictiv pentru doza necesară de pegvaliază care să reducă semnificativ fenilalanina în sânge sau să determine apariția hipofenilalaninemiei. În faza timpurie a tratamentului (la mai puțin de 6 luni după administrarea Palynziq), când clearance-ul mediat imun era crescut și dozele administrate erau mici, pacienții cu titruri de anticorpi mai mari au obținut o reducere mai mică a valorii concentrației de fenilalanină din sânge. După maturizarea răspunsului imun timpuriu (la peste 6 luni după administrarea Palynziq) și după ajustarea dozei în vederea abordării controlului valorii concentrației fenilalaninei din sânge, pe parcursul tratamentului pe termen lung, nivelurile medii ale fenilalaninei în sânge au continuat să scadă la pacienții care au continuat tratamentul (vezi pct. 5.1). Titrurile de anticorpi au fost stabile pe parcursul tratamentului pe termen lung și creșterea dozelor nu a fost asociată creșterii titrurilor de anticorpi. Astfel, în contextul tratamentului pe termen lung, s-au putut stabili și valori medii ale dozelor, cu efect terapeutic susținut.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date provenind de la pacienții copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 16 ani.

Doisprezece pacienți (11 pacienți din Studiul 301) cu vârsta între 16 și 18 ani au primit tratament cu Palynziq.

Reacțiile adverse au fost similare ca tip și frecvență cu cele observate la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice au fost explorate doze de pegvaliază de până la 150 mg/zi și nu s-au identificat semne sau simptome specifice după administrarea acestor doze mai mari. Nu s-au observat diferențe la nivelul profilului de siguranță. Pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse, vezi pct. 4.4 și 4.8.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tractul digestiv și metabolism, enzime, codul ATC: A16AB19

Pegvaliaza este rAvPAL conjugată cu NHS-PEG liniară de 20 kDa, la un grad de substituție de 28 până la 44 moli de polimer/mol de proteină. Masa moleculară medie este de aproximativ 1000 kDa, din care fracțiunea proteică reprezintă aproximativ 248 kDa.

Mecanism de acțiune

Pegvaliaza este o enzimă fenilalanin-amoniac-liază recombinantă pegilată care convertește fenilalanina în amoniac și acid *trans*-cinamic, eliminate în principal prin metabolismul hepatic.

Eficacitate și siguranță clinică

Efectele Palynziq în tratamentul fenilketonuriei (PKU) au fost demonstrate la pacienți cu fenilketonurie în Studiul 301, un studiu deschis pentru inițierea tratamentului cu Palynziq, și în Studiul 302, un studiu de continuare pentru evaluarea eficacității.

Studiul 301: Inițierea tratamentului (inducție și stabilire treptată a dozei)

Studiul 301 a fost un studiu deschis, randomizat (1:1), multicentric la pacienți cu PKU, pentru evaluarea siguranței și tolerabilității medicamentului Palynziq auto-administrat, cu schemele terapeutice pentru inducție/titrare a dozei/întreținere. Cei 261 de pacienți înrolați au avut vârsta cuprinsă între 16 și 55 de ani (media: 29 de ani) și o valoare de referință a concentrației fenilalaninei în sânge de 1233 micromoli/l. La momentul inițierii tratamentului, 253 de pacienți (97 %) aveau un control inadecvat asupra concentrației fenilalaninei în sânge (valori ale concentrației fenilalaninei în sânge peste 600 micromoli/l), iar 8 pacienți aveau valori ale concentrației fenilalaninei în sânge mai mici sau egale cu 600 micromoli/l. Pacienților tratați anterior cu sapropterină li s-a cerut să oprească tratamentul cu cel puțin 14 zile înaintea primei doze de Palynziq. La momentul de referință, 149 de pacienți (57 %) obțineau o parte din aportul proteic total din alimente controlate din punct de vedere medical și 41 din 261 de pacienți (16 %) urmau o dietă cu restricție la fenilalanină (definită prin obținerea unui procent mai mare de 75 % din aportul proteic total din alimente controlate din punct de vedere medical). Pacienții au început tratamentul cu Palynziq cu o schemă terapeutică de inducție (2,5 mg, o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni) și doza a fost crescută în trepte (creștere a valorii dozei și a frecvenței de administrare) pentru a atinge doza țintă randomizată proprie, de 20 mg o dată pe zi sau 40 mg o dată pe zi. Durata perioadei de titrare a dozei a variat de la un pacient la altul și s-a bazat pe tolerabilitatea pacientului (până la 30 de săptămâni). Pentru acest studiu, perioada de întreținere a fost definită ca un minim de 3 săptămâni de administrare a dozei la valoarea zilnică randomizată, de 20 mg sau 40 mg o dată pe zi.

Din cei 261 de pacienți înrolați, 195 de pacienți (75 %) au atins doza de întreținere randomizată (103 pacienți în brațul de tratament cu doza de 20 mg o dată pe zi, 92 de pacienți în brațul de tratament cu doza de 40 mg o dată pe zi). Pacienții din brațul de tratament cu doza de 20 mg o dată pe zi au atins doza de întreținere într-un timp median de 10 săptămâni (interval: între 9 și 29 de săptămâni), iar pacienții din brațul de tratament cu doza de 40 mg o dată pe zi au atins doza de întreținere într-un timp median de 11 săptămâni (interval: între 10 și 33 de săptămâni). Dintre cei 261 de pacienți înrolați în Studiul 301, 152 de pacienți au continuat până în perioada de eligibilitate a Studiului 302,

iar 51 de pacienți au continuat direct Studiul 301 cu perioada de extensie pe termen lung a Studiului 302.

Studiul 302: Evaluarea eficacității

Studiul 302 a fost un studiu de continuare (a Studiului 301) și a inclus: o perioadă deschisă de eligibilitate; o perioadă de studiu dublu-orb, placebo-controlat, randomizat de oprire a tratamentului (Randomised Discontinuation Trial, RDT) și o perioadă deschisă de extensie pe termen lung.

Perioada de eligibilitate

Un total de 164 de pacienți tratați anterior cu Palynziq (152 de pacienți din Studiul 301 și 12 pacienți din alte studii referitoare la Palynziq) au continuat tratamentul timp de până la 13 săptămâni.

Dintre cei 164 de pacienți care au intrat în perioada de eligibilitate a Studiului 302, 86 de pacienți au îndeplinit criteriul de eligibilitate (atingerea unei reduceri medii a valorii concentrației fenilalaninei în sânge de cel puțin 20 % față de valoarea de referință pre-tratament, la doza randomizată, în termen de 13 săptămâni) și au intrat în perioada RDT, la 12 pacienți fiind oprit tratamentul și 57 de pacienți nu au intrat în perioada RDT și au continuat tratamentul cu Palynziq în perioada de extensie pe termen lung a Studiului 302, în care li s-a permis să mărească doza.

Perioada de studiu randomizat de oprire a tratamentului (RDT)

În perioada RDT dublu-orb, placebo-controlat, pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 fie în grupul care a continuat tratamentul cu doza randomizată (20 mg/zi sau 40 mg/zi), fie în grupul la care s-a administrat placebo în cantitate echivalentă, timp de 8 săptămâni.

Criteriul principal de evaluare a fost modificarea valorilor concentrației de fenilalanină în sânge între momentul inițial al RDT și Săptămâna 8 a RDT. La pacienții tratați cu Palynziq s-a menținut reducerea valorilor concentrației de fenilalanină în sânge, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, ale căror valori ale concentrației de fenilalanină în sânge au revenit după 8 săptămâni la valorile de referință de dinainte de tratament ($p < 0,0001$, vezi Tabelul 3).

Tabelul 3: Modificarea medie LS, între concentrația de fenilalanină în sânge (micromoli/l) la momentul inițial al RDT și în Săptămâna 8 a RDT, la pacienți cu PKU (Studiul 302)

Brațul de studiu randomizat	Concentrația de fenilalanină în sânge (micromoli/l)			Modificare medie LS între momentul inițial al RDT din Studiul 302 și Săptămâna 8 (ÎI 95 %)	Diferență tratament în modificare medie LS (ÎI 95 %) Valoarea P ²
	Valoarea de referință de dinainte de tratament ¹	Valoarea de referință pentru RDT Studiul 302	Săptămâna 8 RDT Studiul 302		
Palynziq 20 mg o dată pe zi 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 o dată pe zi 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 o dată pe zi 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 o dată pe zi 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 Nivelul fenilalaninei în sânge anterior inițierii tratamentului cu Palynziq.

² Pe baza metodei model mixt, măsurători repetate (Mixed Model Repeated Measures, MMRM), cu brațul de tratament, vizita și interacțiunea braț de tratament-vizită (profilul cronologic al modificărilor concentrațiilor de fenilalanină în sânge este evaluat separat pentru fiecare braț de tratament) ca factori de ajustare a concentrației de fenilalanină în sânge la valoarea de referință.

³ Nouă pacienți din brațele de tratament cu Palynziq (20 mg/zi sau 40 mg/zi) au fost excluși de la analiza din Săptămâna 8: 4 pacienți care nu au finalizat RDT din cauza evenimentelor adverse (1 pacient a oprit tratamentul și 3 pacienți au făcut tranziția la perioada de extensie pe termen lung) și restul de 5 pacienți care nu au efectuat evaluarea concentrațiilor de fenilalanină în intervalul stabilit pentru Săptămâna 8 (între zilele 43 și 56).

⁴ Cinci pacienți din brațele cu administrare de placebo (20 mg/zi sau 40 mg/zi) au fost excluși de la analiza din Săptămâna 8:

1 pacient care nu a finalizat RDT din cauza unui eveniment advers și a făcut tranziția la perioada de extensie pe termen lung și restul de 4 pacienți care nu au efectuat evaluarea concentrațiilor de fenilalanină în intervalul stabilit pentru Săptămâna 8 (între zilele 43 și 56).

În această perioadă au fost evaluate de asemenea simptome precum deficitul de atenție și tulburările de dispoziție. Nu s-au observat diferențe referitoare la deficitul de atenție și tulburările de dispoziție între pacienții randomizați în grupul cu administrare de placebo și cei randomizați în grupul de tratament cu Palynziq, pe parcursul acestor 8 săptămâni.

Perioada de extensie pe termen lung

Pacienții au continuat tratamentul cu Palynziq în perioada deschisă de extensie pe termen lung, iar doza a fost ajustată de medic (5, 10, 20, 40 și 60 mg/zi) pentru a obține reduceri suplimentare ale concentrațiilor de fenilalanină în sânge și pentru a menține nivelurile de fenilalanină obținute anterior.

Experiența generală de tratament obținută din Studiul 301 și Studiul 302

La momentul finalizării studiilor, 188 dintre cei 261 de pacienți urmaseră tratamentul cel puțin 1 an, 4 finalizaseră tratamentul, iar 69 opriseră tratamentul în primul an. Dintre acești 188 de pacienți, 165 de pacienți urmaseră tratamentul timp de cel puțin 2 ani, 22 de pacienți opriseră tratamentul pe parcursul celui de-al doilea an, în vreme ce 9 pacienți opriseră tratamentul după 2 ani de tratament. Dintre cei 100 de pacienți care opriseră tratamentul, 40 de pacienți îl opriseră din cauza unui eveniment advers, 29 de pacienți îl opriseră în urma deciziei pacientului, 10 pacienți îl opriseră în urma deciziei medicului și 21 de pacienți îl opriseră din alte motive (de exemplu, pierdut la follow-up, sarcină sau deviere de la protocol).

Rezultatele privind eficacitatea în timp sunt prezentate în Tabelul 4 și Figura 1.

Concentrațiile de fenilalanină în timp

Nivelurile medii de fenilalanină în sânge au scăzut de la 1 233 micromoli/l la momentul inițial, la 565 micromoli/l în Luna 12 (n = 164), și 333 micromoli/l în Luna 24 (n = 89), iar aceste scăderi ale valorilor medii ale concentrațiilor de fenilalanină în sânge s-au menținut până în Luna 36 (371 micromoli/l; n = 84) (vezi Tabelul 4 și Figura 1). Modificarea mediană față de momentul inițial a fost de -634 micromoli/l în Luna 12, -968 micromoli/l în Luna 24 și -895 micromoli/l în Luna 36.

Deficitul de atenție tip ADHD și starea de confuzie conform PKU-POMS, în decursul timpului

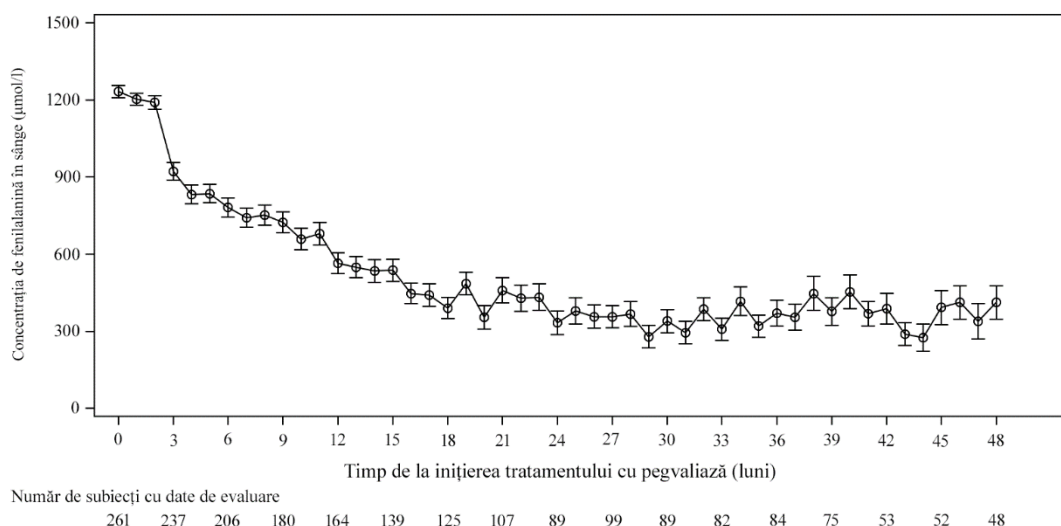
Simptomele deficitului de atenție au fost evaluate cu ajutorul subscalei pentru deficitul de atenție din cadrul Scalei de evaluare a tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție aplicate de investigator (Investigator-rated Attention Deficient Hyperactivity Disorder Rating Scale, ADHD-RS IV). Subscala referitoare la deficitul de atenție din cadrul ADHD-RS IV variază de la 0 la 27, scorurile mai mari indicând un grad mai mare de dizabilitate, iar scorurile sub 9 indicând faptul că pacientul este asimptomatic (adică are un scor situat în intervalul normativ). Rezultatele pe subscala referitoare la deficitul de atenție de tip ADHD în timp sunt prezentate în Tabelul 4. Reducerea medie (care sugerează o ameliorare) față de nivelul de referință al deficitului de atenție conform ADHD-RS s-a situat peste diferența minimă semnificativă clinic (minimally clinically important difference, MCID) pentru adulții cu ADHD (definită ca o reducere cu cel puțin 5,2) în Luna 18 (n = 168; o reducere de 5,3), Luna 24 (n = 159; o reducere de 5,9) și Luna 36 (n = 142; o reducere de 6,6). La pacienții cu scoruri ale deficitului de atenție de tip ADHD > 9 la nivelul de referință (ceea ce sugerează că la nivelul de referință existau simptome de deficit de atenție), reducerea medie a scorului deficitului de atenție de tip ADHD (care sugerează o ameliorare) s-a situat peste MCID estimată pentru adulții cu ADHD în Luna 12 (n = 80; o reducere de 7,8), Luna 18 (n = 78; o reducere de 8,9), Luna 24 (n = 76; o reducere cu 9,6) și Luna 36 (n = 66; o reducere cu 10,7).

Simptomele tulburării de dispoziție (stare de confuzie, fatigabilitate, depresie, tensiune psihică-anxietate, vigoare și mânie) au fost evaluate cu ajutorul scalei de evaluare a Profilului Stărilor afective (Profile of Mood States, POMS), modificat pentru referire specifică la PKU (PKU-POMS). Subscala pentru starea de confuzie a scalei PKU-POMS (cu o variație între 0 și 12 puncte, unde scorurile mari indică un grad mai mare de dizabilitate) a fost considerată cea mai sensibilă la modificările nivelurilor de fenilalanină în sânge. Rezultatele obținute pe scala referitoare la starea de confuzie în cadrul PKU-POMS în decursul timpului sunt prezentate în Tabelul 4. Modificarea medie față de nivelul de referință pe scala pentru starea de confuzie în cadrul PKU-POMS (care sugerează o ameliorare) s-a situat peste MCID (definită ca o reducere cu cel puțin 1) în Luna 12 (n = 130; o reducere cu 1,6), Luna 18 (n = 123; o reducere cu 2), Luna 24 (n = 116, o reducere cu 2,2) și Luna 36 (n = 103; o reducere cu 2,2).

Modificări ale aportului proteic provenind din alimente complete în timp

Aportul proteic median din alimente complete a crescut în Luna 12 (creștere cu 4 g față de momentul inițial), Luna 24 (creștere cu 14 g față de nivelul de referință) și Luna 36 (creștere cu 20 g față de momentul inițial).

Figura 1: Nivelurile medii (ES) de fenilalanină în timp



Tabelul 4: Rezultatele eficacității în Luna 12, Luna 18, Luna 24 și Luna 36 la pacienții tratați cu Palynziq

	Nivelul de referință	Luna 12	Luna 18	Luna 24	Luna 36
Concentrația fenilalaninei în sânge¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Valoare medie (DS) a fenilalaninei în sânge (micromoli/l)	1 233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Modificare față de momentul inițial (micromoli/l)					
Media (DS)	-	-662 (588)	-883 (565)	-882 (563)	-911 (563)
Mediana		-634	-920	-968	-895

	Nivelul de referință	Luna 12	Luna 18	Luna 24	Luna 36
Subscala ADHD³ referitoare la deficitul de atenție (aplicată de investigator)					
N	253	178	175	166	147
Scorul mediu (DS) al deficitului de atenție	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Modificare a scorului deficitului de atenție față de momentul inițial (n) ⁴	-	n = 172	n = 168	n = 159	n = 142
Media (DS)		-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,6 (6,1)
Mediana		-4	-5	-5	-5
Subscala ADHD³ referitoare la deficitul de atenție (aplicată de investigator) pentru scorul la nivelul de referință > 9					
N	116	80	78	76	66
Scorul mediu (DS) al deficitului de atenție	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Modificare a scorului deficitului de atenție față de momentul inițial (n) ⁴	-	n = 80	n = 78	n = 76	n = 66
Media (DS)		-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,7 (6,0)
Mediana		-7	-9	-10	-12
Subscala referitoare la starea de confuzie din cadrul PKU-POMS³ (autoevaluare)					
N	170	181	178	168	152
Scorul mediu (DS) al stării de confuzie	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Modificare a scorului stării de confuzie față de momentul inițial (n) ⁴	-	n = 130	n = 123	n = 116	n = 103
Media (DS)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Mediana		-1	-2	-2	-2
Aportul proteic din alimente complete (g)					
N	250	160	111	83	80
Media (DS)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Modificare a aportului proteic față de momentul inițial (n) ⁴	-	n = 154	n = 106	n = 80	n = 78
Media (DS)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Mediana		4	9	14	20

¹ Valorile fenilalaninemiei după momentul inițial au fost reprezentate în funcție de cea mai apropiată vizită lunară (altfel spus, în interval de 1 lună).

² Reflectă numărul de pacienți care au atins reperul cronologic (Luna 12/Luna 18/Luna 24/Luna 36) al tratamentului în momentul încetării colectării datelor și care au avut o evaluare programată a nivelului fenilalaninemiei la reperul cronologic respectiv.

³ Valorile deficitului de atenție de tip ADHD/confuziei conform PKU-POMS după momentul inițial au fost reprezentate în funcție de cea mai apropiată vizită la 3 luni (altfel spus, în interval de 3 luni).

⁴ Modificarea față de momentul inițial s-a bazat pe datele de la subiecți cu măsurători disponibile pentru ambele repere cronologice. Nu pentru toți subiecții s-a evaluat scorul deficitului de atenție de tip ADHD și a stării de confuzie conform POMS la momentul inițial, la începutul studiului.

Dintre cei 253 de pacienți care aveau un control inadecvat asupra concentrației fenilalaninei în sânge (valori ale concentrației fenilalaninei în sânge peste 600 micromoli/l) la momentul inițial al Studiului 301:

- 54 % dintre pacienți, 69 % dintre pacienți și 72 % dintre pacienți au atins o valoare a concentrației fenilalaninei în sânge ≤ 600 micromoli/l în termen de 12 luni, 24 de luni și, respectiv, 36 de luni;
- 44 % dintre pacienți, 62 % dintre pacienți și 67 % dintre pacienți au atins o valoare a concentrației fenilalaninei în sânge ≤ 360 micromoli/l în termen de 12 luni, 24 de luni și, respectiv, 36 de luni.

Impactul reducerii concentrației fenilalaninei în sânge asupra deficitului de atenție de tip ADHD și a stării de confuziei conform PKU-POMS

O analiză a subscalelor referitoare la deficitul de atenție de tip ADHD și a stării de confuzie conform PKU-POMS în funcție de cuartilele de modificare a nivelului fenilalaninei în sânge față de momentul inițial a arătat că pacienții cu cele mai mari reduceri ale nivelului fenilalaninei în sânge au prezentat cele mai mari ameliorări pe subscalele referitoare la deficitul de atenție de tip ADHD și starea de confuzie conform PKU-POMS.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani.

Dintre cei 261 de pacienți din Studiul 301, 11 pacienți au avut vârsta între 16 și 18 ani la momentul înrolării. Toți cei 11 pacienți aveau un control inadecvat al valorii concentrației fenilalaninei în sânge (valori ale concentrației fenilalaninei în sânge peste 600 micromoli/l) la momentul inițial. Acești pacienți au urmat aceleași scheme terapeutice de inducție/titrare a dozei/întreținere ca și pacienții cu vârsta de 18 ani sau peste din acest studiu. Modificarea medie (DS) față de momentul inițial a fost de 20 (323) micromoli/l în Luna 12 (n = 9), -460 (685) micromoli/l în Luna 24 (n = 5) și -783 (406) micromoli/l în Luna 36 (n = 5). Dintre cei 11 pacienți înrolați inițial în Studiul 301, 3 pacienți au atins valori ale concentrației fenilalaninei în sânge ≤ 600 micromoli/l în termen de 12 luni, 7 pacienți au atins acest prag în termen de 24 de luni, iar 8 pacienți au atins acest prag în termen de 36 de luni.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Palynziq la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru tratarea hiperfenilalaninemiei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pegvaliaza este fenilalanin-amoniac-liază recombinantă (rAvPAL) pegilată, derivată din cianobacteria *Anabaena variabilis* exprimată în *Escherichia coli*. Scopul pegilării rAvPAL este acela de a reduce recunoașterea imunitară a proteinei bacteriene rAvPAL și de a crește timpul de înjumătățire.

Farmacocinetica pegvaliazei prezintă o variabilitate mare inter-pacient și intra-pacient din cauza eterogenității răspunsului imunitar la pacienții adulți cu PKU. Răspunsul imun afectează clearance-ul și timpul până la atingerea stării de echilibru. Răspunsul imunitar se stabilizează pe parcursul a 6 până la 9 luni de tratament complet.

Absorbție

După administrarea subcutanată a unei doze unice (0,01, 0,03 sau 0,1 mg/kg), pegvaliaza se absoarbe lent cu un t_{max} median de 3,5 până la 4 zile (interval individual de la 2,5 la 7 zile). Biodisponibilitatea nu este influențată de diferitele locuri de injectare la nivelul corpului (vezi pct. 4.2).

Biodisponibilitatea absolută la om nu este cunoscută.

Distribuție

Media (DS) pentru volumul aparent de distribuție (V_z/F) la starea de echilibru, după administrarea de doze de 20 mg și 40 mg a fost de 26,4 l (64,8 l) și, respectiv, 22,2 l (19,7 l).

Metabolizare

După asimilarea celulară, metabolizarea fenilalanin-amoniac-liazei (PAL) este de așteptat să se realizeze pe căi catabolice, urmând o fază de degradare în peptide mici și aminoacizi; molecula PEG este stabilă metabolic și este de așteptat să se separe de proteina PAL și să fie eliminată în principal prin filtrare renală.

Eliminare

Pegvaliaza este eliminată în principal prin mecanisme mediate imun după administrarea de doze repetate. În studiile clinice, anticorpul anti-PAL, anti-PEG și anti-pegvaliază au fost identificați în principal sub formă de IgG și IgM. Au fost observate și titruri relativ scăzute de IgE. În faza de întreținere a tratamentului, starea de echilibru este de așteptat să apară la 4 până la 24 de săptămâni după începerea administrării dozelor de întreținere. Media (DS) a timpului de înjumătățire plasmatică după administrare de doze de 20 mg și 40 mg a fost de 47,3 ore (41,6 ore) și, respectiv, 60,2 ore (44,6 ore). Valorile individuale ale timpului de înjumătățire plasmatică variază între 14 și 132 de ore. Molecula PEG este de așteptat să fie eliminată în principal prin filtrare renală.

Liniaritate/Non-liniaritate

În timpul perioadei de creștere a dozei de la 20 mg/zi la 40 mg/zi și de la 40 mg/zi la 60 mg/zi, s-a observat o creștere a expunerii proporțională cu creșterea dozei.

Grupe speciale de pacienți

Analiza datelor privind concentrația pegvaliazei din studiile clinice a indicat faptul că greutatea corporală, sexul și vârsta nu au avut un efect notabil asupra farmacocineticii pegvaliazei. Nu s-au realizat studii clinice pentru a evalua efectul insuficienței renale sau insuficienței hepatice asupra farmacocineticii pegvaliazei.

Efect de expunere

O analiză de farmacocinetică/farmacodinamie, în care s-au utilizat datele din faza 3 de cercetare, a demonstrat că există o relație de inversă proporționalitate între expunerea la pegvaliază și răspunsul fenilalaninei, care ar putea fi influențată de aportul alimentar de fenilalanină. La concentrații minime de pegvaliază în plasmă (C_{trough}) mai reduse, $< 10\,000$ ng/ml, pacienții cu un aport alimentar mai mare de fenilalanină au avut tendința de a prezenta valori mai mari ale concentrațiilor de fenilalanină în sânge decât pacienții cu aceeași concentrație C_{trough} și un aport alimentar mai mic de fenilalanină, ceea ce sugerează saturația enzimei (adică rAvPAL). La concentrații C_{trough} de pegvaliază mari, $\geq 10\,000$ ng/ml, majoritatea valorilor concentrațiilor fenilalaninei în sânge (97 %) sunt ≤ 30 micromoli/l, chiar și atunci când aportul alimentar de fenilalanină este mare. Prin urmare, trebuie avută în vedere o reducere a dozei de pegvaliază la pacienții care prezintă hipofenilalaninemie în ciuda valorilor adecvate asigurate prin aport proteic (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii de toxicologie cu doză unică și doză repetată de pegvaliază, precum și în studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării, a fost observată reducerea, dependentă de doză, a creșterii în greutate atribuită nivelului plasmatic scăzut al fenilalaninei la valori sub cele normale întâlnite la animalele sănătoase (maimuțe, șobolani și iepuri). Scăderea concentrației fenilalaninei în plasmă și reducerea creșterii în greutate au fost reversibile după încetarea tratamentului.

În studiile de toxicologie cu doză repetată cu o durată de 4 și 39 de săptămâni efectuate la macaci s-a observat inflamația arterială, cu incidență și severitate dependente de doză, într-o gamă largă de organe și țesuturi, la expuneri relevante clinic. Inflamația arterială observată în aceste studii a afectat arterele mici și arteriolele dintr-o gamă largă de organe și țesuturi, precum și la locurile de injectare subcutanată. Arterita a fost atribuită răspunsului mediat imun asociat administrării cronice a unei proteine străine la animale. Inflamația vasculară observată în aceste studii a fost reversibilă la încetarea tratamentului.

La șobolani, însă nu și la macaci, s-a observat vacuolizarea dependentă de doză în multiple organe și țesuturi, atribuită tratamentului cu pegvaliază, la expuneri relevante clinic, în studiile de toxicitate cu doză repetată, cu o durată de 4 și 26 de săptămâni, efectuate la șobolani. Nu s-a observat vacuolizare la nivelul creierului. Vacuolele din toate țesuturile, cu excepția rinichiului, au fost corectate sau au fost ameliorate până la finalul perioadei de recuperare, ceea ce sugerează o reversibilitate parțială. Conform analizelor biochimice/analizei urinei și analizelor histopatologice, vacuolizarea observată în aceste studii nu s-a soldat cu toxicitate asupra niciunui organ. Semnificația clinică a acestor constatări și consecințele funcționale nu sunt cunoscute.

Efectele adverse ale pegvaliazei asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării la șobolani și iepuri au fost dependente de doză și au inclus frecvența redusă a implantării, reducerea numărului de pui născuți vii, greutatea fetale mai mici și modificări fetale mai numeroase. La iepuri s-au constatat, de asemenea, creșterea numărului de avorturi, malformații fetale și creșterea mortalității embrionare/fetale. Aceste constatări au apărut în prezența toxicității materne (greutăți corporale scăzute, greutate ovariene scăzute și consum alimentar redus) și s-au asociat unei concentrații marcat scăzute a fenilalaninei în sângele matern, sub valorile normale pentru animale fără PKU. Contribuția epuizării fenilalaninei materne la incidența efectelor asupra dezvoltării embrionare/fetale nu a fost evaluată.

În studiile peri/postnatale, pegvaliaza a redus greutatea puilor, numărul de pui născuți vii și supraviețuirea puilor în timpul alăptării și a întârziat maturizarea sexuală a puilor, atunci când a fost administrată subcutanat la șobolani, la doze de 20 mg/kg. Efectele asupra puilor au fost asociate toxicității materne.

Nu s-au realizat studii pe termen lung la animale, destinate evaluării potențialului carcinogen și nici studii destinate evaluării potențialului mutagen ale pegvaliazei. Pe baza mecanismului său de acțiune, nu este de așteptat ca pegvaliaza să fie tumorigenă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Trometamol
Clorhidrat de trometamol
Clorură de sodiu
Acid *trans*-cinamic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Palynziq poate fi păstrat în tava sa sigilată, în afara frigiderului (sub 25 °C) o singură dată timp de 30 de zile, protejat de surse de căldură. După ce este scos din frigider, medicamentul nu trebuie reintrodus în frigider.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

Vezi pct. 6.3 pentru informații suplimentare privind păstrarea în afara frigiderului (sub 25 °C).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută de 1 ml, fabricată din sticlă borosilică de tip I, prevăzută cu ac din oțel inoxidabil de calibrul 26 G, dispozitiv de protecție pentru ac, tijă de piston din polipropilenă și dop pentru seringă din cauciuc clorobutilic sau bromobutilic cu înveliș fluoropolimeric. Protecția automată pentru ac este alcătuită dintr-o protecție pentru ac din policarbonat transparent și un arc din oțel inoxidabil amplasat în interiorul protecției pentru ac. După injectare, arcul se extinde, asigurând acoperirea acului cu protecția pentru ac.

Seringă preumplută de 2,5 mg (piston alb)

Fiecare cutie conține 1 seringă preumplută.

Seringă preumplută de 10 mg (piston verde)

Fiecare cutie conține 1 seringă preumplută.

Seringă preumplută de 20 mg (piston albastru)

Fiecare cutie conține 1 sau 10 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. După injectare, acul este retras automat în protecția pentru ac, care acoperă acul în siguranță.

Instrucțiunile pentru prepararea și administrarea Palynziq se găsesc în prospect.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1362/001 1 x seringă preumplută de 2,5 mg

EU/1/19/1362/002 1 x seringă preumplută de 10 mg

EU/1/19/1362/003 1 x seringă preumplută de 20 mg

EU/1/19/1362/004 10 x seringi preumplute de 20 mg

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 mai 2019

Data ultimei reînnoiri a autorizației: martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

03/2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC
ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU
ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive
Novato
CA 94949
Statele Unite ale Americii

sau

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de punerea pe piață a Palynziq în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să cadă de acord cu Autoritatea Națională Competentă asupra conținutului și formatului programului educativ, inclusiv asupra mijloacelor de comunicare, a modalităților de distribuție și a altor aspecte ale programului.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare Stat Membru în care se comercializează Palynziq, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților, îngrijitorilor și observatorilor care ar putea să prescrie, să utilizeze sau să supravegheze administrarea Palynziq li se furnizează următorul pachet educativ:

- material educativ pentru medici și
- pachet cu informații pentru pacient.
- **Materialul educativ pentru medici** trebuie să conțină:
 - o Rezumatul caracteristicilor produsului și
 - o Ghidul adresat profesioniștilor din domeniul sănătății.
- **Ghidul adresat profesioniștilor din domeniul sănătății** trebuie să conțină următoarele elemente cheie:
 - o Informații privind riscul de reacții de hipersensibilitate sistemice acute și detalii privind măsurile de reducere la minimum a riscului necesare pentru reducerea la minimum a riscului (adică premedicație, observator instruit, prescrierea dispozitivului de injectare a adrenalinei);
 - o Abordarea terapeutică a reacțiilor de hipersensibilitate sistemice acute și informații privind reluarea tratamentului;
 - o Mesaje cheie care trebuie transmise și elemente care trebuie discutate înainte ca pacientul să se injecteze singur, în special:
 - o instruirea pacienților pentru a putea recunoaște semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate sistemice acute și măsurile care trebuie luate în cazul în care survine o astfel de reacție,
 - o prescrierea dispozitivului de injectare a adrenalinei și instruire cu privire la utilizarea acestuia,
 - o cerințe privind premedicația,
 - o furnizarea unor instrucțiuni corespunzătoare cu privire la auto-administrarea de pegvaliază,
 - o evaluarea competenței pacientului de a se injecta singur,
 - o obligativitatea prezenței unui observator instruit cel puțin pe parcursul primelor 6 luni de tratament,
 - o instruirea observatorului pentru a putea să recunoască semnele și simptomele unei reacții de hipersensibilitate sistemică acută, să solicite asistență medicală de urgență dacă survine o reacție și să administreze corespunzător adrenalina cu ajutorul dispozitivului de injectare a adrenalinei,
 - o furnizarea Ghidului pentru pacienți și observatori instruiți și a Cardului de avertizare al pacientului;
 - o Informații cu privire la studiul observațional pentru evaluarea siguranței pe termen lung și importanța contribuției la un astfel de studiu, dacă este cazul.

- **Pachetul cu informații pentru pacient** trebuie să conțină:
 - Prospectul cu informații pentru pacient,
 - Ghidul pentru pacienți și observatori instruiți și
 - Cardul de avertizare al pacientului.

- **Ghidul pentru pacienți și observatori instruiți** trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:
 - Descrierea semnelor și simptomelor reacțiilor alergice severe;
 - Informații cu privire la măsurile care trebuie luate de pacient și/sau observatorul instruit în cazul în care survine o reacție alergică severă;
 - Descrierea măsurilor de reducere la minimum a riscului necesare pentru a reduce la minimum riscul de reacții alergice severe, în special:
 - cerințe privind premedicația,
 - obligația de a purta întotdeauna asupra lor dispozitivul de injectare a adrenalinei,
 - obligativitatea prezenței unui observator instruit cel puțin pe parcursul primelor 6 luni de tratament;
 - Necesitatea de a contacta persoana care a prescris tratamentul în cazul în care survine o reacție alergică severă, înainte de a continua tratamentul;
 - Importanța de a purta asupra lor Cardul de avertizare al pacientului.

- **Cardul de avertizare al pacientului** trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:
 - Un mesaj de avertizare adresat profesioniștilor din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, referitor la faptul că pacientul utilizează Palynziq și că acest medicament a fost asociat unor reacții alergice severe;
 - Semnele și simptomele reacțiilor alergice severe și măsuri care trebuie luate în cazul în care survine o astfel de reacție;
 - Importanța ca pacientul să poarte asupra sa întotdeauna dispozitivul de injectare a adrenalinei și Cardul de avertizare al pacientului;
 - Detaliile persoanei de contact pentru situații de urgență a pacientului și datele de contact ale persoanei care a prescris tratamentul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE 2,5 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Palynziq 2,5 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegvaliasum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține pegvaliasum 2,5 mg în 0,5 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: trometamol, clorhidrat de trometamol, clorură de sodiu, acid *trans*-cinamic, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Poate fi păstrat în afara frigiderului (sub 25 °C) pentru o singură perioadă de 30 de zile.

Data scoaterii din frigider: ____/____/____

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1362/001 seringă preumplută de 2,5 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Palynziq 2,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

FOLIE DE PROTECȚIE PENTRU TAVĂ DE 2,5 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palynziq 2,5 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegvaliasum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BioMarin International Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare subcutanată.

Data scoaterii din frigider: ____/____/____

Detașați aici

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 2,5 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Palynziq 2,5 mg injecție
pegvaliasum
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE 10 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Palynziq 10 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegvaliasum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține pegvaliasum 10 mg în 0,5 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: trometamol, clorhidrat de trometamol, clorură de sodiu, acid *trans*-cinamic, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Poate fi păstrat în afara frigiderului (sub 25 °C) pentru o singură perioadă de 30 de zile.

Data scoaterii din frigider: ____/____/____

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1362/002 seringă preumplută de 10 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Palynziq 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

FOLIE DE PROTECȚIE PENTRU TAVĂ DE 10 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palynziq 10 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegvaliasum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BioMarin International Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare subcutanată.

Data scoaterii din frigider: ____/____/____

Detașați aici

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 10 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Palynziq 10 mg injecție
pegvaliasum
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE 20 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Palynziq 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegvaliasum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține pegvaliasum 20 mg în 1 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: trometamol, clorhidrat de trometamol, clorură de sodiu, acid *trans*-cinamic, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută
10 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Poate fi păstrat în afara frigiderului (sub 25 °C) pentru o singură perioadă de 30 de zile.

Data scoaterii din frigider: ____/____/____

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1362/003 1 x seringă preumplută de 20 mg
EU/1/19/1362/004 10 x seringi preumplute de 20 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Palynziq 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

FOLIE DE PROTECȚIE PENTRU TAVĂ DE 20 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Palynziq 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegvaliasum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BioMarin International Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare subcutanată.

Data scoaterii din frigider: ____/____/____

Detașați aici

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 20 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Palynziq 20 mg injecție
pegvaliasum
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Palynziq 2,5 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Palynziq 10 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Palynziq 20 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

pegvaliază
(pegvaliasum)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Palynziq și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Palynziq
3. Cum să utilizați Palynziq
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Palynziq
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Palynziq și pentru ce se utilizează

Palynziq conține substanța activă pegvaliază, o enzimă care poate să descompună o substanță din corpul dumneavoastră numită fenilalanină. Palynziq este un tratament pentru pacienții cu vârsta de cel puțin 16 ani cu fenilketonurie (phenylketonuria, PKU), o boală moștenită rară, care provoacă acumularea în corp a fenilalaninei provenite din proteinele din alimente. Persoanele cu fenilketonurie au valori mari de fenilalanină, ceea ce le poate cauza probleme grave de sănătate. Palynziq reduce valorile de fenilalanină din sângele pacienților cu fenilketonurie ale căror valori de fenilalanină din sânge nu pot fi menținute sub nivelul de 600 micromoli/l prin alte mijloace, de exemplu, prin dietă.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Palynziq

Nu utilizați Palynziq

- dacă aveți o alergie severă la pegvaliază sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6), sau la alte medicamente care conțin polietilenglicol (PEG).

Atenționări și precauții

Înainte de a utiliza Palynziq, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Reacții alergice

Atunci când sunteți tratat(ă) cu Palynziq este posibil să aveți reacții alergice. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să abordați reacțiile alergice în funcție de severitatea reacției și vă va prescrie medicamente suplimentare pentru rezolvarea reacției.

Înainte de a utiliza Palynziq, spuneți-i medicului dacă nu puteți utiliza sau nu doriți să utilizați un dispozitiv de injectare a adrenalinei pentru tratarea unei reacții alergice severe la Palynziq.

Palynziq poate cauza reacții alergice severe, care vă pot pune viața în pericol, iar acestea pot să apară oricând după o injecție cu Palynziq.

- ***Oprii injecțiile cu Palynziq dacă apar oricare dintre următoarele simptome:***
 - Umflare a feței, ochilor, buzelor, gurii, gâtului, limbii, mâinilor și/sau picioarelor,
 - probleme cu respirația sau respirație șuierătoare,
 - spasm la nivelul gâtului sau senzație de sufocare,
 - dificultăți de înghițire sau probleme de vorbire,
 - senzația de amețeală sau leșin,
 - pierdere a controlului asupra urinei ori scaunelor,
 - bătăi rapide ale inimii,
 - urticarie (o erupție cu umflături și mâncărimi) care se extinde repede,
 - înroșire bruscă a feței,
 - crampe severe la nivelul stomacului sau durere, vărsături sau diaree.
- ***Utilizați dispozitivul de injectare a adrenalinei așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră și solicitați asistență medicală de urgență.***

Medicul dumneavoastră vă va prescrie un dispozitiv de injectare a adrenalinei pentru utilizare în reacția alergică severă. Medicul dumneavoastră vă va instrui pe dumneavoastră și persoana care vă ajută cu privire la momentul și modul în care să utilizați adrenalina. Păstrați întotdeauna dispozitivul de injectare a adrenalinei la dumneavoastră.

Cel puțin 6 luni de la începerea tratamentului va fi nevoie să fiți însoțit(ă) de o persoană, atunci când vă injectați singur(ă) cu Palynziq. Această persoană trebuie să rămână cu dumneavoastră cel puțin 1 oră după injecție pentru a urmări dacă apar semnele și simptomele unei reacții alergice severe și, dacă este cazul, pentru a vă injecta adrenalină și a solicita asistență medicală de urgență.

Dacă aveți o reacție alergică severă, nu continuați să utilizați Palynziq înainte de a vă adresa medicului care vă prescrie Palynziq. Spuneți-i medicului că ați avut o reacție alergică severă. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă puteți continua tratamentul cu Palynziq.

Timpul necesar pentru a vă reduce valorile de fenilalanină în sânge

Medicul dumneavoastră vă va prescrie inițial o doză mică de Palynziq și apoi vă va crește lent doza. Va dura o perioadă până când acesta va stabili doza care funcționează cel mai bine pentru a vă reduce valorile de fenilalanină în sânge. Majoritatea persoanelor reacționează în decurs de 18 luni, însă, uneori, poate să dureze până la 30 de luni.

Injectarea cu alte medicamente care conțin PEG pe parcursul utilizării Palynziq

Palynziq include o componentă numită polietilenglicol (PEG). Dacă vă injectați Palynziq în același timp cu un alt medicament care conține PEG, cum ar fi acetatul de medroxiprogesteron pegilat, este posibil să aveți o reacție alergică. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vă injectați, v-ați injectat recent sau s-ar putea să vă injectați alte medicamente.

Valori prea mici ale fenilalaninei în sânge

Atunci când utilizați Palynziq, este posibil să aveți valori prea mici de fenilalanină în sânge. Medicul dumneavoastră vă va verifica lunar valorile de fenilalanină în sânge. Dacă valorile de fenilalanină din sânge sunt prea mici, medicul dumneavoastră poate să vă ceară să vă modificați dieta și/sau să reduceți doza de Palynziq. Medicul dumneavoastră vă va verifica valorile fenilalaninei din sânge la interval de 2 săptămâni, până când valorile fenilalaninei din sânge revin la normal.

Copii și adolescenți

Nu se știe dacă Palynziq este sigur și eficient la copiii și adolescenții cu vârsta sub 16 ani cu fenilcetonurie și, prin urmare, medicamentul nu trebuie utilizat la persoane cu vârsta sub 16 ani.

Palynziq împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Palynziq nu este recomandat pe parcursul sarcinii, cu excepția cazului în care starea dumneavoastră impune tratamentul cu Palynziq și celelalte metode de a vă controla valorile fenilalaninei din sânge nu funcționează. Dacă valorile de fenilalanină în sângele dumneavoastră sunt prea mici pe parcursul sarcinii, acest lucru este posibil să îi dăuneze copilului dumneavoastră. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide care este cea mai bună metodă de a controla valorile fenilalaninei din sânge. Este foarte important să mențineți valorile fenilalaninei sub control înainte și în timpul sarcinii.

Nu se știe dacă Palynziq trece în laptele de sân și nici dacă vă va afecta copilul. Adresați-vă furnizorului de servicii medicale pentru a afla care este cea mai bună metodă de a vă hrăni copilul atunci când utilizați Palynziq.

Nu se știe dacă Palynziq are un efect asupra fertilității. Studiile la animale sugerează că femeile ar putea rămâne gravide mai greu dacă valorile lor de fenilalanină sunt anormal de reduse.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Palynziq vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje dacă aveți o reacție alergică severă.

Palynziq conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Palynziq

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Palynziq se administrează sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată).

Doza

- Veți începe tratamentul cu Palynziq la cea mai redusă doză. Veți utiliza seringă de 2,5 mg o dată pe săptămână, cel puțin pentru primele 4 săptămâni. Seringa de 2,5 mg are piston alb.
- Apoi, medicul dumneavoastră vă va crește lent doza și/sau frecvența injectării Palynziq. Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp să rămâneți la fiecare doză. Creșterea lentă a dozei în timp îi permite corpului dumneavoastră să se adapteze la acest medicament.
- Obiectivul este să ajungeți la o doză zilnică care vă reduce valorile de fenilalanină din sânge la un nivel situat în intervalul țintă, de 120 până la 600 micromoli/l, fără a provoca prea multe reacții adverse. De regulă, pacienții au nevoie de o doză zilnică de 20 mg, 40 mg sau 60 mg pentru a atinge nivelul țintă de fenilalanină în sânge.

Exemple de pași până la atingerea valorii țintă de fenilalanină în sânge

Doza de Palynziq și cât de des să o luați	Culoarea seringii
2,5 mg o dată pe săptămână	Piston alb
2,5 mg de două ori pe săptămână	
10 mg o dată pe săptămână	Piston verde
10 mg de două ori pe săptămână	
10 mg de patru ori pe săptămână	
10 mg pe zi	
20 mg pe zi	Piston albastru
40 mg pe zi (2 injecții cu seringi preumplute de 20 mg) ¹	
60 mg pe zi (3 injecții cu seringi preumplute de 20 mg) ¹	

¹ Dacă aveți nevoie de mai mult decât o injecție pentru a ajunge la doza zilnică, toate injecțiile trebuie făcute în același moment al zilei și locurile de injectare trebuie să se situeze la cel puțin 5 centimetri distanță unul de altul. Nu împărțiți doza zilnică de-a lungul zilei.

- Medicul dumneavoastră va continua să vă verifice valorile de fenilalanină în sânge pe parcursul tratamentului și poate să vă ajusteze doza de Palynziq sau să vă ceară să vă modificați dieta.
- Este necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice lunar valorile de fenilalanină în sânge pentru a vedea dacă acest medicament funcționează pentru dumneavoastră.

Începerea tratamentului cu Palynziq

- O persoană din domeniul sănătății vă va face injecția cu Palynziq până când dumneavoastră (sau persoana care are grijă de dumneavoastră) o veți putea face singur(ă).
- Medicul dumneavoastră vă va prescrie medicamente pe care să le luați înaintea injecției cu Palynziq, de exemplu, paracetamol, fexofenadină și/sau ranitidină. Aceste medicamente contribuie la reducerea simptomelor reacțiilor alergice.
- O persoană din domeniul sănătății vă va monitoriza timp de cel puțin 1 oră după ce vi se administrează Palynziq pentru a observa semnele și simptomele unei reacții alergice.
- De asemenea, medicul dumneavoastră vă va prescrie un dispozitiv de injectare a adrenalinei pe care să îl utilizați în cazul oricărei reacții alergice severe. O persoană din domeniul sănătății vă va spune și ce semne și simptome trebuie să vă atragă atenția și ce să faceți dacă aveți o reacție alergică severă.
- Medicul dumneavoastră vă va arăta cum și când să utilizați dispozitivul de injectare a adrenalinei. Păstrați-l la dumneavoastră întotdeauna.

Continuarea tratamentului cu Palynziq

- Medicamentul este disponibil în seringi preumplute cu 3 concentrații diferite (2,5 mg – piston alb, 10 mg – piston verde sau 20 mg – piston albastru). Poate fi necesar să utilizați mai multe seringi preumplute pentru a ajunge la doza prescrisă. O persoană din domeniul sănătății vă va spune ce seringă sau ce combinație de seringi să utilizați și vă va arăta dumneavoastră (sau persoanei care are grijă de dumneavoastră) cum să vă injectați Palynziq.
- Secțiunea „Instrucțiuni de utilizare” (pct. 7 al acestui prospect) vă arată:
 - cum să preparați și să injectați Palynziq și
 - cum să aruncați corespunzător seringile cu Palynziq după ce le utilizați.
- Medicul dumneavoastră vă va spune cât să continuați să luați medicamente ca paracetamol, fexofenadină și/sau ranitidină înainte să luați Palynziq.
- Cel puțin în primele 6 luni de tratament cu Palynziq, trebuie să aveți o persoană care să vă însoțească atunci când vă injectați Palynziq și cel puțin timp de 1 oră după injecție, pentru a urmări semnele și simptomele unei reacții alergice severe și, dacă este cazul, pentru a vă face o injecție cu adrenalină și a solicita asistență medicală de urgență.
 - Medicul dumneavoastră va instrui persoana respectivă să recunoască semnele și simptomele unei reacții alergice severe și să vă facă o injecție cu adrenalină.
 - Medicul dumneavoastră vă va spune dacă aveți nevoie de un observator pe o perioadă mai lungă de 6 luni.
- Nu vă modificați consumul de proteine decât dacă medicul dumneavoastră vă cere acest lucru.

Dacă utilizați mai mult Palynziq decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Palynziq decât trebuie, spuneți-i medicului dumneavoastră. Consultați pct. 4 pentru detalii despre ce trebuie să faceți, în funcție de simptome.

Dacă uitați să utilizați Palynziq

Dacă uitați o doză, luați următoarea doză la momentul obișnuit. Nu luați două doze de Palynziq pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Palynziq

Dacă opriți tratamentul cu Palynziq este posibil ca nivelurile dumneavoastră de fenilalanină în sânge să crească. Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a opri tratamentul cu Palynziq.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile alergice apar foarte frecvent (*pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane*) și variază ca și gravitate. Simptomele reacției alergice pot include erupție pe piele, mâncărime, umflare a capului sau feței, mâncărime sau scurgeri la nivelul ochilor, tuse, dificultăți de respirație, respirație șuierătoare și senzație de amețeală. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să abordați orice reacții alergice în funcție de severitatea acestora și vă va prescrie medicamente suplimentare pentru controlul reacției alergice. Unele dintre aceste reacții alergice pot fi mai grave, așa cum este descris mai jos, și vor trebui tratate imediat.

Printre reacțiile adverse grave se numără:

- Reacții alergice severe care apar brusc: (*Frecvente – pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane*). Oprii injectarea Palynziq dacă observați orice semne grave apărute brusc ale unei alergii sau combinații ale semnelor enumerate mai jos:
 - o Umflare a feței, ochilor, buzelor, gurii, gâtului, limbii, mâinilor și/sau picioarelor,
 - o probleme cu respirația sau respirație șuierătoare,
 - o spasme la nivelul gâtului sau o senzație de sufocare,
 - o dificultăți la înghițire sau probleme de vorbire,
 - o senzație de amețală sau leșin,
 - o pierdere a controlului asupra urinei ori scaunelor,
 - o bătăi rapide ale inimii,
 - o urticarie (erupție pe piele cu umflături și mâncărime) care se extinde repede,
 - o înroșire bruscă a feței,
 - o crampe severe la nivelul stomacului sau durere, vărsături sau diaree.

Utilizați dispozitivul de injectare a adrenalinei așa cum vă indică medicul dumneavoastră și solicitați asistență medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va prescrie un dispozitiv de injectare a adrenalinei pe care să îl utilizați în cazul unei reacții alergice severe. Medicul dumneavoastră vă va instrui și informa atât pe dumneavoastră, cât și pe o persoană care vă ajută, cu privire la momentul și modul în care să utilizați adrenalina. Păstrați întotdeauna dispozitivul de injectare a adrenalinei la dumneavoastră.

Adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele:

- un tip de reacție alergică numită boala serului, care include o combinație de febră (temperatură mare), erupție trecătoare pe piele, durere la nivelul mușchilor și articulațiilor (*Frecvență – poate afecta până la 1 din 10 persoane*)

Alte reacții adverse

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- înroșire a pielii, umflare, vânătăie, sensibilitate sau durere în locul în care ați injectat Palynziq,
- durere la nivelul articulațiilor,
- scădere a valorilor proteinelor factori ai complementului C3 și C4 (care aparțin sistemului dumneavoastră imunitar) la analizele de sânge,
- reacție alergică,
- valori prea mici ale fenilalaninei la analizele de sânge,
- durere de cap,
- erupție pe piele,
- durere la nivelul stomacului,
- senzație de rău (denumită și greață),
- vărsături,
- urticarie (o erupție cu umflături și mâncărime pe piele),
- mâncărime,
- subțiere sau cădere a părului,
- tuse,
- creștere a valorii proteinei C-reactive (PCR) la analizele de sânge (PCR este o proteină care indică faptul că este prezentă o inflamație),
- mărirea de volum a ganglionilor de la nivelul gâtului, subrațului sau zonei inghinale,
- înroșire a pielii,
- durere la nivelul mușchilor
- diaree,
- fatigabilitate (stare de oboseală marcată).

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- dificultăți de respirație
- rigiditate la nivelul articulațiilor,
- umflare la nivelul articulațiilor,
- rigiditate a mușchilor,
- erupție pe piele cu mici umflături,
- formare de vezicule sau desprindere a stratului superficial al pielii,

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Palynziq

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta seringii, folia de protecție a tăvii și cutie, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

Dacă este necesar, puteți păstra Palynziq în tava sa sigilată, în afara frigiderului (sub 25 °C) numai o singură dată timp de 30 de zile, la distanță de surse de căldură. Notați data scoaterii din frigider pe tava nedeschisă a medicamentului. După ce a fost păstrat în afara frigiderului, medicamentul nu trebuie reintrodus în frigider.

Nu utilizați acest medicament dacă seringă preumplută este deteriorată sau dacă observați că soluția prezintă modificări de culoare, este tulbure sau puteți vedea particule.

Utilizați procedurile sigure de eliminare pentru seringi. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Palynziq

- Substanța activă este pegvaliază.
Fiecare seringă preumplută de 2,5 mg conține 2,5 mg de pegvaliază în 0,5 ml de soluție.
Fiecare seringă preumplută de 10 mg conține 10 mg de pegvaliază în 0,5 ml de soluție.
Fiecare seringă preumplută de 20 mg conține 20 mg de pegvaliază în 1 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt trometamol, clorhidrat de trometamol, clorură de sodiu (vezi pct. 2 pentru informații suplimentare), acid *trans*-cinamic, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Palynziq și conținutul ambalajului

Palynziq soluție injectabilă (injecție) este o soluție transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal. Seringa preumplută include o protecție automată pentru ac.

Seringă preumplută de 2,5 mg (piston alb)

Fiecare cutie de 2,5 mg conține 1 seringă preumplută.

Seringă preumplută de 10 mg (piston verde)

Fiecare cutie de 10 mg conține 1 seringă preumplută.

Seringă preumplută de 20 mg (piston albastru)

Fiecare cutie de 20 mg conține 1 sau 10 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda
P43 R298

Acest prospect a fost revizuit în 03/2024.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

7. Instrucțiuni de utilizare

ÎNAINTE SĂ ÎNCEPEȚI

Citiți aceste instrucțiuni de utilizare înainte să începeți să utilizați seringă preumplută cu Palynziq și de fiecare dată când primiți o nouă rețetă. Este posibil să apară informații noi. De asemenea, adresați-vă unei persoane din domeniul sănătății cu privire la afecțiunea dumneavoastră sau cu privire la tratament.

Urmați cu grijă aceste instrucțiuni atunci când utilizați Palynziq. Dacă o persoană din domeniul sănătății decide că dumneavoastră sunteți în măsură să vă administrați sau persoana care are grijă de dumneavoastră este în măsură să vă administreze injecțiile de Palynziq la domiciliu, o persoană din domeniul sănătății vă va arăta dumneavoastră cum să vă injectați Palynziq sau persoanei care are grijă de dumneavoastră cum să vă injecteze Palynziq, înainte de a administra medicamentul pentru prima dată. **Nu** vă injectați Palynziq înainte ca o persoană din domeniul sănătății să vă fi arătat dumneavoastră sau persoanei care are grijă de dumneavoastră cum să injectați Palynziq.

Adresați-vă unei persoane din domeniul sănătății dacă aveți întrebări despre cum să injectați Palynziq corect.

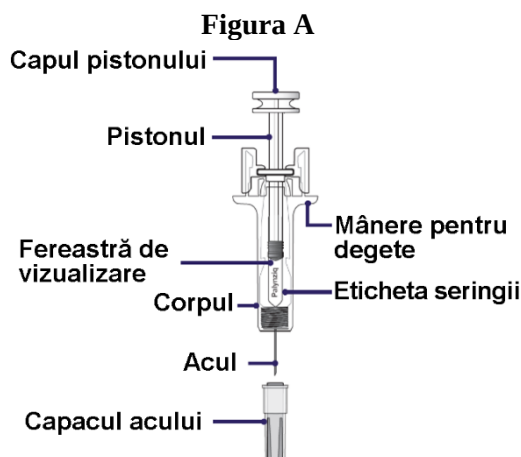
Nu folosiți seringile dumneavoastră preumplute la comun cu alte persoane.

Pentru instrucțiuni privind păstrarea, consultați pct. 5, „Cum se păstrează Palynziq”, în acest prospect.

Aspecte importante de știut cu privire la utilizarea seringii preumplută cu Palynziq:

- Utilizați fiecare seringă preumplută Palynziq o singură dată. **Nu** utilizați o seringă Palynziq de mai multe ori.
- **Nu** trageți niciodată pistonul înapoi.
- **Nu** îndepărtați capacul acului decât atunci când sunteți pregătit(ă) pentru injectare.

Figura A de mai jos ilustrează cum arată seringă preumplută înaintea utilizării.



Selectați seringă sau seringile preumplute cu Palynziq pentru doza dumneavoastră:

Atunci când primiți seringă sau seringile preumplute cu Palynziq, verificați dacă numele „Palynziq” apare pe cutie/cutii.

- Seringile preumplute cu Palynziq se găsesc în 3 concentrații diferite: 2,5 mg, 10 mg și 20 mg.
- Poate fi necesar să utilizați mai multe seringi preumplute pentru a ajunge la doza prescrisă. O persoană din domeniul sănătății vă va spune ce seringă sau ce combinație de seringi să utilizați. Adresați-vă unei persoane din domeniul sănătății dacă aveți orice întrebări.
- Înainte să vă injectați Palynziq, verificați fiecare cutie și fiecare seringă, pentru a vă asigura că aveți seringă preumplută corectă pentru doza care v-a fost prescrisă.

Figura B

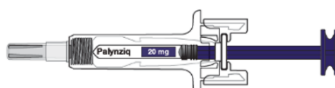
Concentrație de 2,5 mg



Concentrație de 10 mg



Concentrație de 20 mg



PREGĂTIREA PENTRU INJECTARE

Pasul 1: Strângeți materialele necesare:

Adunați materialele necesare pentru injectare și așezați-le pe o suprafață plată și curată. Scoateți din frigider numărul de cutii necesar pentru doza dumneavoastră.

Materiale de care veți avea nevoie pentru injecția cu Palynziq:

- Seringa sau seringile preumplute cu Palynziq în tava sau tăvile sigilate. Fiecare tavă conține 1 seringă.
- tampon din tifon sau vată
- 1 tampon îmbibat în alcool
- 1 bandaj
- 1 recipient pentru eliminarea materialelor ascuțite sau rezistent la înțepare

Pasul 2: Scoateți tava sau tăvile cu Palynziq din cutie și verificați data de expirare:

- Scoateți din frigider cutiile necesare pentru doza dumneavoastră. Verificați data de expirare de pe cutie. Dacă data de expirare a trecut, nu utilizați seringă preumplută din cutie.
- Deschideți fiecare cutie și scoateți tava sigilată de care aveți nevoie pentru doza dumneavoastră.
- Așezați fiecare tavă sigilată pe o suprafață plată și curată, departe de copii și animale de companie.
- Așezați cutia cu restul tăvilor înapoi în frigider. Dacă nu aveți la dispoziție un frigider, consultați pct. 5 „Cum se păstrează Palynziq”, în acest prospect.

Pasul 3: Lăsați tava sau tăvile cu Palynziq să stea la temperatura camerei timp de 30 de minute înainte de deschidere:

Lăsați tava sau tăvile sigilate să stea la temperatura camerei timp de **cel puțin 30 de minute**. Poate fi neplăcut să vă injectați Palynziq rece.

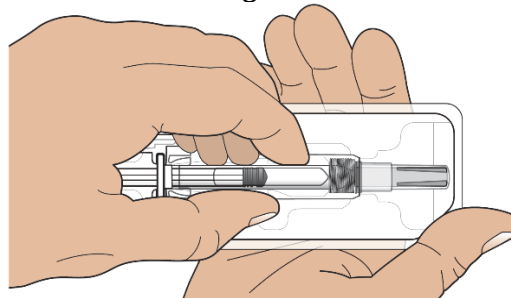
- **Nu** încălziți în niciun alt mod seringă preumplută. **Nu** utilizați cuptorul cu microunde și nu așezați seringă în apă fierbinte.

Pasul 4: Îndepărtați seringă din tavă:

Detașați folia de protecție de pe tavă. Apucați corpul seringii preumplute în porțiunea din mijloc și scoateți seringă preumplută din tavă (vezi Figura C).

- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă arată deteriorată sau uzată. Utilizați o nouă seringă preumplută pentru injectare.
- **Nu** îndepărtați capacul acului de pe seringă preumplută.
- **Nu** agitați și nu rulați seringă între palme.

Figura C

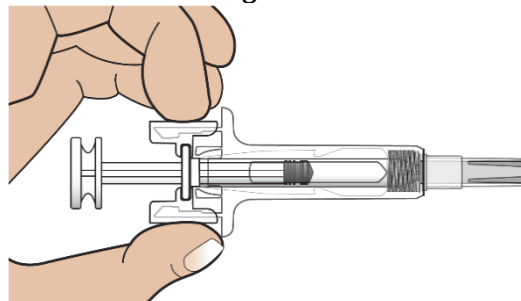


Pasul 5: Verificați concentrația seringii și verificați dacă sunt prezente particule:

Verificați eticheta seringii pentru a vă asigura că aveți concentrația corectă pentru doza care v-a fost prescrisă. Uitați-vă la lichid prin fereastra de vizualizare (vezi Figura D). Lichidul trebuie să arate transparent și incolor până la galben pal. Este normal să observați o bulă de aer.

- **Nu** loviți seringă și nu încercați să împingeți afară bula de aer.
- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă lichidul este tulbure, prezintă modificări de culoare sau are depuneri ori particule înăuntru. Utilizați o nouă seringă preumplută pentru injectare.

Figura D



INJECTAREA PALYNZIQ

Pasul 6: Alegeți locul de injectare.

Locurile de injectare recomandate sunt:

- Mijlocul zonei din față a coapselor.
- Partea de jos a abdomenului, cu excepția unei zone aflate la 5 centimetri de jur împrejurul buricului.

Dacă o persoană vă administrează injecția, partea de sus a feselor și partea din spate a brațelor pot fi utilizate, de asemenea, pentru injectare (vezi Figura E).

Notă:

- **Nu** injectați în alunițe, cicatrice, semne din naștere, vânătăi, zone cu erupții sau zone în care pielea este dură, sensibilă, înroșită, rănită, arsă, inflamată sau acoperită de tatuaje.
- Dacă aveți nevoie de mai mult de 1 injecție pentru doza zilnică, locurile de injectare trebuie să se afle la cel puțin 5 centimetri distanță unul de altul (vezi Figurile E și F).
- În fiecare zi, schimbați (folosiți prin rotație) locurile de injectare. Alegeți un loc de injectare aflat la cel puțin 5 centimetri distanță de locul sau locurile de injectare utilizat(e) în ziua anterioară. Acesta se poate afla pe aceeași parte componentă a corpului sau pe o alta (vezi Figurile E și F).

Pasul 7: Spălați-vă bine mâinile cu apă și săpun (vezi Figura G).

Pasul 8: Curățați locul ales cu un tampon umezit în alcool. Lăsați pielea să se usuce la aer timp de cel puțin 10 secunde înainte de injectare (vezi Figura H).

- **Nu** atingeți locul de injectare curățat.
- **Nu** îndepărtați capacul acului decât atunci când sunteți pregătit(ă) pentru injectarea Palyntiq.
- Înainte de injectare, verificați pentru a vă asigura că acul nu este deteriorat și nici îndoit.

Figura E

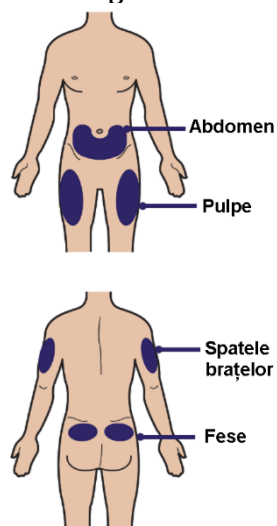


Figura F

Injectați la distanță de cel puțin 5 cm

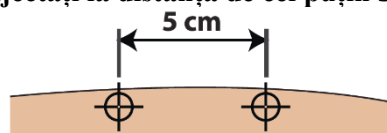
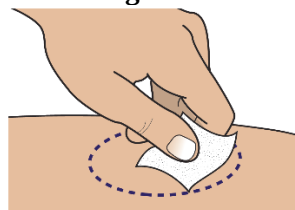


Figura G



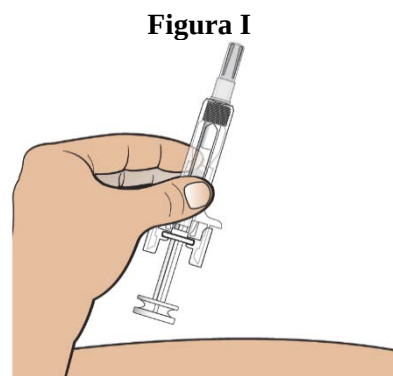
Figura H



Injectați Palynziq

Pasul 9: Țineți corpul seringii preumplute cu o mână, cu acul îndreptat în direcție opusă dumneavoastră (vezi Figura I).

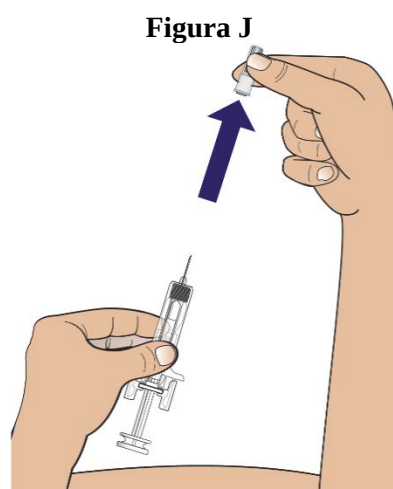
- **Nu** utilizați seringă preumplută dacă v-a scăpat din mână. Utilizați o nouă seringă preumplută pentru injectare.



Pasul 10: Scoateți capacul acului drept, dintr-o mișcare (vezi Figura J).

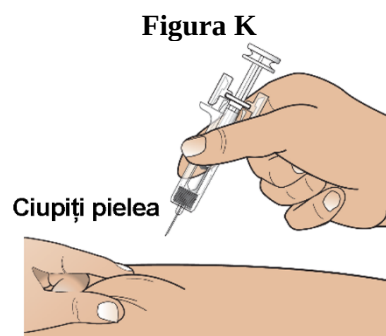
- **Nu** rotiți capacul acului în timpul îndepărtării.
- **Nu** țineți seringă preumplută de piston sau de capul pistonului atunci când scoateți capacul acului.

Este posibil să vedeți o picătură de lichid pe vârful acului. Acest lucru este normal. **Nu** ștergeți picătura. Aruncați capacul acului într-un recipient pentru eliminarea materialelor ascuțite sau rezistent la înțepare.



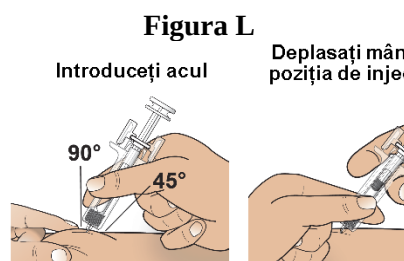
Pasul 11: Țineți corpul seringii preumplute în 1 mână, între degetul mare și degetul arătător. Utilizați cealaltă mână pentru a ciupi pielea din jurul locului de injectare. Țineți ferm pielea (vezi Figura K).

- **Nu** atingeți capul pistonului în timp ce inserați acul în piele.

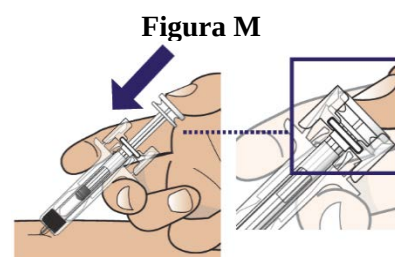


Pasul 12: Utilizați o mișcare rapidă pentru a insera complet acul în pielea ciupită, la un unghi între 45 și 90 de grade (vezi Figura L).

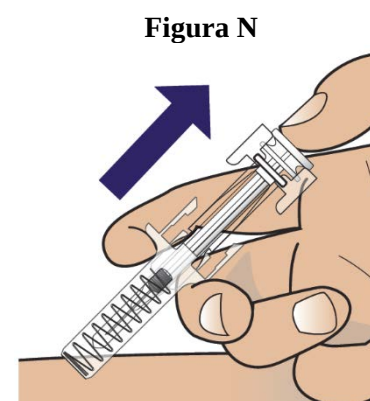
Eliberați pielea ciupită. Utilizați acea mână pentru a ține fix partea de jos a seringii. Așezați degetul mare al celeilalte mâini pe capul pistonului (vezi Figura L).



Pasul 13: Utilizați degetul mare pentru a împinge lent și uniform pistonul până la capăt pentru a injecta în întregime medicamentul (vezi Figura M). Poate fi necesară mai multă presiune pentru a injecta întreg medicamentul pentru concentrațiile de 10 mg și 20 mg.



Pasul 14: Deplasați lent degetul mare pentru a elibera pistonul, permițând acului să fie acoperit automat de corpul seringii (vezi Figura N).



Tratați locul de injectare

Pasul 15: Tratați locul de injectare (dacă este necesar).

Dacă vedeți picături de sânge la locul de injectare, apăsați un tampon steril de vată sau tifon pe locul de injectare și țineți apăsat timp de aproximativ 10 secunde. Puteți acoperi locul de injectare cu un bandaj adeziv, dacă este necesar.

Dacă sunt necesare mai multe seringi:

Pasul 16: Dacă persoana din domeniul sănătății vă spune să utilizați mai multe seringi pentru doza dumneavoastră, repetați pașii de la 4 la 15 enumerați mai sus pentru fiecare seringă utilizată.

- **Notă:** Nu injectați mai multe injecții în același loc. Locurile de injectare trebuie să se afle la cel puțin 5 centimetri distanță unul de altul. Vezi Pasul 6 pentru alegerea unui loc de injectare.
- Dacă sunt necesare mai multe seringi pentru o singură doză, trebuie să vă injectați în același moment al zilei. Dozele nu trebuie distribuite pe parcursul zilei.

Dacă pentru doza dumneavoastră este nevoie de mai multe seringi, repetați imediat pașii de la 4 la 15 pentru fiecare seringă utilizată.

DUPĂ INECȚIE

Aruncați seringile uzate

Imediat după utilizare, puneți acele și seringile uzate într-un recipient pentru eliminarea materialelor ascuțite sau rezistent la înțepare. Întrebați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală care este modalitatea corectă de a arunca recipientul. Utilizați procedurile sigure de eliminare pentru seringi.