

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Palynziq 2,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Palynziq 10 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
Palynziq 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 2,5 mg naplnená injekčná striekačka obsahuje 2,5 mg pegvaliázy (*pegvaliasum*) v 0,5 ml roztoku.

Každá 10 mg naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 mg pegvaliázy (*pegvaliasum*) v 0,5 ml roztoku.

Každá 20 mg naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg pegvaliázy (*pegvaliasum*) v 1 ml roztoku.

Koncentrácia označuje veľkosť podielu fenylalanín amoniak-lyázy (rAvPAL) pegvaliázy bez ohľadu na PEGyláciu.

Liečivom je kovalentný konjugát proteínovej fenylalanín amoniak-lyázy (rAvPAL)* s NHS-metoxypolyetylén glykolom (NHS-PEG).

* *Anabaena variabilis* rAvPAL produkovaná rekombinantnou DNA technológiou v *Escherichia coli*.

Sila tohto lieku sa nesmie porovnávať so žiadnym iným PEGylovaným alebo nePEGylovaným proteínom tej istej terapeutickedy triedy. Viac informácií nájdete v časti 5.1.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Bezfarebný až svetložltý, číry až mierne opaleskujúci roztok s pH 6,6 – 7,4.

2,5 mg naplnená injekčná striekačka:

Osmolalita: 260 – 290 mOsm/kg

10 mg a 20 mg naplnená injekčná striekačka:

Osmolalita: 285 – 315 mOsm/kg, viskózný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Palynziq je indikovaný na liečbu pacientov s fenylketonúriou (PKU) vo veku od 16 rokov s nedostatočnou kontrolou hladiny fenylalanínu v krvi (hladina fenylalanínu v krvi vyššia ako 600 mikromolov/l) napriek predchádzajúcemu riešeniu pomocou dostupných liečebných možností.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Palynziq majú riadiť lekári so skúsenosťami s liečbou fenylketonúrie.

Dávkovanie

Pred zahájením liečby je nutné zistiť hladinu fenylalanínu v krvi. Hladinu fenylalanínu v krvi sa odporúča monitorovať raz za mesiac.

Prijem fenylalanínu obsiahnutého v strave sa nemá zmeniť až do stanovenia udržiavacej dávky.

Dávkovacie režimy

Indukcia

Odporúčaná počiatočná dávka lieku Palynziq je 2,5 mg, podávaná raz za týždeň po dobu 4 týždňov.

Titrácia

Dávka sa má postupne zvyšovať na základe znášateľnosti dennej udržiavacej dávky potrebnej na dosiahnutie hladiny fenylalanínu v krvi vo výške 120 až 600 mikromolov/l na základe tabuľky 1.

Udržiavacia liečba

Udržiavacia dávka sa individualizuje tak, aby sa dosiahla kontrolná hladina fenylalanínu v krvi pacienta (t. j. hladina fenylalanínu od 120 do 600 mikromolov/l), berúc do úvahy pacientovu znášateľnosť lieku Palynziq a príjem bielkoviny obsiahnutej v strave (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Odporúčaný dávkovací režim

	Dávka ¹ podávaná subkutánne	Časové obdobie pred ďalším zvýšením dávky
Indukcia	2,5 mg raz za týždeň	4 týždne ²
Titrácia	2,5 mg dvakrát za týždeň	1 týždeň ²
	10 mg raz za týždeň	1 týždeň ²
	10 mg dvakrát za týždeň	1 týždeň ²
	10 mg štyrikrát za týždeň	1 týždeň ²
	10 mg denne	1 týždeň ²
Udržiavacia liečba ³	20 mg denne	12 týždňov až 24 týždňov ²
	40 mg denne (2 konsekutívne injekcie 20 mg naplnených injekčných striekačiek) ⁴	16 týždňov ²
	60 mg denne (3 konsekutívne injekcie 20 mg naplnených injekčných striekačiek) ⁴	Maximálna odporúčaná dávka

¹ Ak sú hladiny fenylalanínu v krvi nižšie ako 30 mikromolov/l, je potrebné zvýšiť príjem bielkovín v potrave na príslušné hladiny a potom je v prípade potreby nutné znížiť dávku lieku Palynziq (pozri časť 4.4, Hypofenylalaninémia).

² Pred každým zvyšovaním dávky môže byť potrebné predĺžiť čas na základe pacientovej znášateľnosti lieku Palynziq.

³ Udržiavacia dávka sa individualizuje tak, aby sa dosiahli hladiny fenylalanínu v krvi v rozmedzí od 120 do 600 mikromolov/l.

⁴ Ak je v rámci jednej dávky potrebné podať viac injekcií, musia sa podávať v rovnaký čas a miesta vpichu musia byť od seba vzdialené aspoň 5 cm. Dávky sa nesmú rozdeliť na viaceré dávky podané počas dňa (pozri Spôsob podávania).

Úpravy dávky

Počas titrácie a udržiavacej liečby liekom Palynziq môžu pacienti dosiahnuť hladiny fenylalanínu v krvi pod 30 mikromolov/l. Na riešenie hypofenylalaninémie sa má príjem proteínu v strave príslušne zvýšiť a potom, ak je to potrebné, sa má dávka lieku Palynziq znížiť. U pacientov s hypofenylalaninégiou sa napriek adekvátnemu príjmu proteínu očakáva, že najúčinnším spôsobom liečby hypofenylalaninémie bude zníženie dávky (pozri časť 5.2, Vplyv expozície). Pacientov je potrebné sledovať každé 2 týždne, až kým nebudú hladiny fenylalanínu v krvi v klinicky prijateľnom rozmedzí (pozri časť 4.4, Hypofenylalaninémia).

Ak sa hypofenylalaninémia prejaví pred dosiahnutím denného dávkovania, dávka sa môže znížiť na predchádzajúcu titračnú dávku. Ak sa hypofenylalaninémia prejaví po dosiahnutí denného dávkovania, dávka sa môže znižovať v najmenej 10 mg čiastkach, aby sa dosiahli a udržali hladiny fenylalanínu v krvi v klinicky prijateľnom rozmedzí. U pacientov, u ktorých sa vyskytla hypofenylalaninémia pri dávke 10 mg/deň, sa dávka môže znížiť na 5 mg/deň.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Palynziq u pediatrických pacientov od narodenia do veku 16 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

V súčasnosti dostupné údaje o pacientoch vo veku od 16 do 18 rokov sú opísané v časti 4.8 a 5.1. Dávkovanie je u týchto pacientov rovnaké ako u dospelých.

Spôsob podávania

Subkutánne použitie. Každá naplnená injekčná striekačka je určená len na jednorazové použitie.

Vzhľadom na možnosť akútnej systémovej reakcie z precitlivenosti je počas indukcie a titrácie (časové obdobie pred dosiahnutím hladín fenylalanínu v krvi vo výške menej ako 600 mikromolov/l pri stabilnej dávke, pozri časť 4.8) potrebná premedikácia pred podaním každej dávky. Pacienti musia byť poučení, aby premedikovali antagonistom receptora H1, antagonistom receptora H2 a antipyretikom. Počas obdobia udržiavacej liečby sa môže použitie premedikácie pre následné injekcie opätovne zväziť na základe pacientovej znášanlivosti lieku Palynziq.

Počiatkové podávanie injekcie (injekcií) sa musí uskutočniť pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka a pacienti musia byť pod dohľadom po dobu najmenej 60 minút po každej z týchto počiatkových injekcií (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pred prvou dávkou lieku Palynziq má byť pacient oboznámený o prejavoch a príznakoch akútnej systémovej reakcie z precitlivenosti a poučený o tom, že musí v prípade reakcie okamžite vyhľadať lekársku starostlivosť, a o tom, ako správne použiť zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu (autoinjektor alebo naplnená injekčná striekačka/pero).

Pacienti majú byť poučení, aby počas liečby liekom Palynziq mali zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu vždy pri sebe.

Počas prinajmenšom prvých 6 mesiacov liečby, keď si pacient podáva injekciu samostatne (t. j. keď sa podávanie nekoná pod dohľadom zdravotníckeho personálu), musí byť po dobu najmenej 60 minút po každom podaní prítomný pozorovateľ. Pozorovateľ je niekto, kto:

- je s pacientom počas a po podaní lieku Palynziq,
- dokáže rozpoznať prejavy a príznaky akútnej systémovej reakcie z precitlivenosti,
- môže v prípade potreby zavolať núdzovú lekársku pomoc a podať adrenalín.

Po 6 mesiacoch liečby liekom Palynziq môže byť nutnosť prítomnosti pozorovateľa opätovne zvážená.

Pred samostatným podávaním injekcie má zdravotnícky pracovník:

- zaškoliť pacienta a posúdiť jeho spôsobilosť podať liek samostatne,
- zaškoliť pozorovateľa, aby rozpoznal prejavy a príznaky akútnej systémovej reakcie z precitlivosti a v prípade reakcie okamžite vyhľadal lekársku starostlivosť, a aby dokázal správne použiť zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu (autoinjektor alebo naplnená injekčná striekačka/pero).

Opätovné podanie po miernych až stredne závažných akútnych systémových reakciách z precitlivosti: Lekár, ktorý liek predpisuje, má zvážiť riziká a prínosy opätovného podávania lieku po vyriešení prvej miernej až stredne závažnej akútnej systémovej reakcie z precitlivosti (pozri časti 4.3 a 4.4). Opätovné podanie prvej dávky sa musí vykonať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka schopného zvládnuť akútne systémové reakcie z precitlivosti.

Odporúčané miesta vpichu na tele sú: predná strana stehien v prostriedku a spodná časť brucha okrem okruhu 5 cm okolo pupku. Ak injekciu podáva opatrovateľ, vhodné miesta vpichu sú tiež horná časť zadku a zadná strana hornej časti ramien.

Palynziq sa nesmie podávať do materských znamienok, jaziev, modrín, vyrážok alebo do oblastí, kde je koža stvrdnutá, citlivá, červená, poškodená, spálená, zapálená alebo tetovaná. Je potrebné skontrolovať, či na mieste vpichu nie je sčervenanie, opuch alebo či nie je citlivé na dotyk.

Pacientom alebo opatrovateľom sa odporúča, aby miesta pre subkutánne injekcie striedali. Ak je v rámci jednej dávky potrebné podať viac než jednu injekciu, každé miesto vpichu musí byť od ďalšieho miesta vpichu vzdialené aspoň 5 cm.

Palynziq je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý roztok. Rostok sa nemá používať, ak je sfarbený alebo zakalený, alebo ak sú prítomné viditeľné častice.

4.3 Kontraindikácie

Závažná systémová reakcia z precitlivosti alebo recidíva miernej až stredne závažnej akútnej systémovej reakcie z precitlivosti na pegvaliázu, ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo iný PEGylovaný liek (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie z precitlivosti

Reakcie z precitlivosti zahŕňajú skupinu pojmov, ktorá obsahuje akútne systémové reakcie z precitlivosti, iné systémové reakcie z precitlivosti (napr. angioedém a sérová choroba, ktoré môžu mať akútny alebo chronický prejav) a miestne reakcie z precitlivosti (napr. reakcie v mieste vpichu alebo iné kožné reakcie). U pacientov liečených liekom Palynziq boli hlásené reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. Palynziq môže tiež zvýšiť precitlivosť na iné PEGylované injekčné lieky (pozri Účinok lieku Palynziq na iné PEGylované injekčné lieky). Riziko reakcie z precitlivosti je 2,6-násobne vyššie v indukčnej/titračnej fáze v porovnaní s udržiavacou fázou.

Riešenie reakcií z precitlivosti má byť založené na závažnosti reakcie: v klinických štúdiách to zahŕňalo úpravu dávky, prerušenie liečby alebo ukončenie liečby, ďalšie antihistaminiká, antipyretiká, kortikosteroidy, adrenalín a/alebo kyslík (pozri časti 4.2, Spôsob podávania a 4.8).

Akútne systémové reakcie z precitlivosti (typ III)

Základným mechanizmom pre vznik akútnych systémových reakcií z precitlivosti pozorovaných v klinických štúdiách, bola precitlivosť typu III nesprostredkovaná IgE protilátkami (sprostredkovaná imunitným komplexom) (pozri časti 4.3 a 4.8).

Prejavy akútnych systémových reakcií z precitlivosti zahŕňali kombináciu nasledujúcich akútnych prejavov a príznakov: synkopa, hypotenzia, hypoxia, dyspnoe, sipot, nepríjemný pocit na hrudníku/tlak na hrudníku, tachykardia, angioedém (opuch tváre, pier, očí a jazyka), začervenanie, vyrážka, žihľavka, pruritus a gastrointestinálne príznaky (vracanie, nevoľnosť a hnačka). Akútne systémové reakcie z precitlivosti sa považovali za závažné na základe prítomnosti cyanózy alebo miery nasýtenia kyslíkom (SpO₂) do 92 %, hypotenzie (systolický krvný tlak pod 90 mmHg u dospelých) alebo synkopy. Štyria zo 16 (1 %, 4/285) pacientov zaznamenali celkovo 5 epizód akútnych systémových reakcií z precitlivosti, ktoré boli považované za závažné. Riziko výskytu akútnej systémovej reakcie z precitlivosti je 6-násobne vyššie v indukčnej/titračnej fáze než v udržiavacej fáze.

Akútne systémové reakcie z precitlivosti vyžadujú liečbu adrenalínom a okamžitú lekársku starostlivosť. Zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu (autoinjektor alebo naplnená injekčná striekačka/pero) má byť predpísané pacientom užívajúcim tento liek. Pacienti majú byť poučení, aby počas liečby liekom Palynziq mali zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu vždy pri sebe. Pacienti a pozorovatelia majú byť vyškolení, aby rozpoznali prejavy a príznaky akútnych systémových reakcií z precitlivosti, v núdzi vedeli správne použiť zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu, a aby vedeli, že musia okamžite vyhľadať lekársku starostlivosť. Pri predpisovaní lieku Palynziq je potrebné znovu zvážiť riziká spojené s užívaním adrenalínu. Úplné informácie sú uvedené v informáciách o lieku obsahujúcom adrenalín. Pri opakovaní miernej až stredne závažnej akútnej systémovej reakcie z precitlivosti musia pacienti vyhľadať okamžitú lekársku starostlivosť a Palynziq sa musí natrvalo vysadiť (pozri časť 4.3).

Vzhľadom na možnosť akútnych systémových reakcií z precitlivosti je počas indukcie a titrácie potrebná premedikácia pred podaním každej dávky (pozri časť 4.2, Spôsob podávania). Pacienti musia byť poučení, aby premedikovali antagonistom receptora H1, antagonistom receptora H2 a antipyretikom. Počas obdobia udržiavacej liečby sa môže použitie premedikácie pre následné injekcie zvážiť na základe pacientovej znášanlivosti lieku Palynziq. Počas prinajmenšom prvých 6 mesiacov liečby, keď si pacient podáva injekciu samostatne (t. j. keď sa podávanie nekoná pod dohľadom zdravotníckeho personálu), musí byť po dobu najmenej 60 minút po každom podaní prítomný pozorovateľ (pozri časť 4.2, Spôsob podávania).

Iné systémové reakcie z precitlivosti

Pri iných závažných systémových reakciách z precitlivosti (napr. anafylaxia, závažný angioedém, závažná sérová choroba) musia pacienti vyhľadať okamžitú lekársku starostlivosť a Palynziq sa musí natrvalo vysadiť (pozri časť 4.3).

Opätovné podanie lieku po akútnej systémovej reakcii z precitlivosti

Predpisujúci lekár má zvážiť riziká a prínosy opätovného použitia lieku po vyriešení prvej miernej až stredne závažnej akútnej systémovej reakcie z precitlivosti. Pri opätovnom podaní lieku sa musí prvá dávka podať s premedikáciou pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka schopného zvládnuť akútne systémové reakcie z precitlivosti. Predpisujúci lekár má pokračovať v používaní premedikácie alebo jej opätovné používanie zvážiť.

Titračia dávky a čas na dosiahnutie odpovede

Čas do odpovede (dosiahnutie hladín fenylalanínu v krvi vo výške ≤ 600 mikromolov/l) sa u pacientov líši. Čas na dosiahnutie odpovede sa pohyboval od 0,5 do 54 mesiacov. Väčšina pacientov (67 %) dosiahla odpoveď do 18 mesiacov celkovej liečby. Ďalších 8 % pacientov dosiahlo odpoveď na Palynziq po 18 mesiacoch liečby. Ak pacient nedosiahne klinicky významnú redukciu fenylalanínu v krvi po 18 mesiacoch liečby, pokračovanie liečby sa má prehodnotiť. Lekár sa môže s pacientom rozhodnúť, že bude pokračovať v liečbe liekom Palynziq u pacientov, u ktorých sa prejavia ďalšie

priaznivé účinky (napríklad schopnosť zvýšiť príjem proteínov z bežnej stravy alebo zlepšenie neurokognitívnych príznakov).

Účinok lieku Palynziq na iné PEGylované injekčné lieky

PEGylované proteíny majú potenciál vyvolať imunitnú odpoveď. Pretože sa protilátky viažu na časť PEG pegvaliázy, existuje možnosť väzby s inými PEGylovanými liečebnými prostriedkami a zvýšenej precitlivosti na iné PEGylované injekcie. V štúdií, v ktorej bola dospelým pacientom s PKU podaná jednorazová dávka lieku Palynziq, došlo u dvoch pacientov, ktorým bola súčasne podaná injekcia suspenzie medroxyprogesterónacetátu obsahujúca PEG, k reakciám z precitlivosti. Jeden z dvoch pacientov zaznamenal reakciu z precitlivosti v 15. deň po jednorazovej dávke lieku Palynziq, 15 minút po podaní medroxyprogesterónacetátu, a potom následne v 89. deň v priebehu 30 minút po ďalšej dávke injekčnej suspenzie medroxyprogesterónacetátu zaznamenal akútnu systémovú reakciu z precitlivosti. Druhý pacient mal reakciu z precitlivosti v 40. deň po jednorazovej dávke lieku Palynziq v rámci 10 minút po injekčnej suspenzii medroxyprogesterónacetátu. V klinických štúdiách lieku Palynziq sa u väčšiny pacientov po liečbe liekom Palynziq vyvinuli IgM a IgG protilátky proti PEG (pozri časť 4.8). Vplyv protilátok proti PEG na klinické účinky iných liekov obsahujúcich PEG nie je známy.

Hypofenylalaninémia

V klinických štúdiách sa u 46 % pacientov vyvinula hypofenylalaninémia (hladiny fenylalanínu v krvi pod 30 mikromolov/l na dvoch po sebe nasledujúcich meraniach). Riziko výskytu hypofenylalaninémie je 2,1-násobne vyššie v udržiavacej fáze v porovnaní s indukčnou/titračnou fázou (pozri časť 4.8).

Hladinu fenylalanínu v krvi sa odporúča monitorovať raz za mesiac. V prípade hypofenylalaninémie je potrebné zvýšiť príjem bielkovín v potrave na príslušné hladiny a potom je v prípade potreby nutné znížiť dávku lieku Palynziq (pozri časť 4.2). U pacientov s hypofenylalaninémiou sa napriek adekvátnemu príjmu proteínu očakáva, že najúčinnjším spôsobom liečby hypofenylalaninémie bude zníženie dávky. Pacientov, u ktorých sa vyvine hypofenylalaninémia, je potrebné sledovať každé 2 týždne, až kým nebudú hladiny fenylalanínu v krvi v klinicky prijateľnom rozmedzí. Dlhodobé klinické dôsledky chronickej hypofenylalaninémie nie sú známe.

Na základe štúdií na zvieratách môže byť hypofenylalaninémia u gravidných žien s PKU liečených liekom Palynziq spojená s nežiaducimi účinkami na plod (pozri časti 4.6 a 5.3). Hladiny fenylalanínu v krvi sa majú monitorovať častejšie pred a počas gravidity.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na naplnenú injekčnú striekačku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití lieku Palynziq u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali maternálnu reprodukčnú toxicitu, ktorá bola spojená so zníženými koncentráciami fenylalanínu v krvi pod normálnou hladinou (pozri časť 5.3).

Nekontrolované hladiny fenylalanínu v krvi (hyperfenylalaninémia) pred a počas gravidity sú spojené so zvýšeným rizikom potratu, závažnými vrodenými defektmi (vrátane mikrocefálie a závažných srdcových malformácií), intrauterinnou retardáciou rastu plodu a budúcim intelektuálnym postihnutím s nízkym IQ. V prípade hypofenylalaninémie počas gravidity existuje riziko intrauterinnej retardácie rastu plodu. Dodatočné riziko pre nenarodené dieťa spôsobené hypofenylalaninémiou nie je stanovené.

Hladiny fenylalanínu v materskej krvi musia byť prísne kontrolované v rozmedzí 120 až 360 mikromolov/l ako pred, tak aj počas gravidity. Neodporúča sa podávať liek Palynziq počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu pegvaliázou a alternatívne stratégie na kontrolu hladín fenylalanínu boli vyčerpané.

Dojčenie

Nie je známe, či sa pegvaliáza vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie pegvaliázy do mlieka. U mláďat týchto zvierat nebola detegovaná systémová expozícia pegvaliázy. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Vzhľadom na nedostatok údajov o ľudských subjektoch sa má liek Palynziq podávať dojčiacim ženám len vtedy, ak sa predpokladá, že potenciálny prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom pre dojčatá.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o ľudských subjektoch. Po podaní lieku Palynziq sa u normálnych samíc potkanov pozorovali znížené implantácie (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Palynziq má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Reakcie z precitlivenosti, ktoré zahŕňajú príznaky ako je závrat alebo synkopa, môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách sa u väčšiny pacientov vyskytli reakcie v mieste vpichu (93 %), artralgia (86 %) a reakcie z precitlivenosti (75 %). Medzi klinicky najvýznamnejšie reakcie z precitlivenosti patrí akútna systémová reakcia z precitlivenosti (6 %), angioedém (7 %) a sérová choroba (2 %) (pozri časti 4.3 a 4.4).

V klinických štúdiách sa najviac nežiaducich reakcií vyskytlo vo fázach indukcie a titrácie (čas pred dosiahnutím hladín fenylalanínu v krvi pod 600 mikromolov/l pri podávaní stabilnej dávky), čo sa zhodovalo s obdobím, keď boli titry protilátok IgM a anti-PEG najvyššie. S maturáciou imunitnej odozvy sa hodnoty postupne znižovali (pozri časť Popis vybraných nežiaducich reakcií).

Tabuľka so zoznamom nežiaducich reakcií

Tabuľka 2 poskytuje nežiaduce reakcie z klinických štúdií u pacientov liečených liekom Palynziq.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených liekom Palynziq

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia (Nežiaduce reakcie)	Indukcia/Titrácia¹	Udržiavacia liečba
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfadenopatia	Časté (9,8 %)	Veľmi časté (16 %)
Poruchy imunitného systému	Reakcia z precitlivenosti ²	Veľmi časté (65 %)	Veľmi časté (60 %)
	Akútna systémová reakcia z precitlivenosti ³	Časté (4,6 %)	Časté (1,7 %)
	Angioedém ³	Časté (5,6 %)	Časté (2,8 %)
	Sérová choroba ³	Časté (2,1 %)	Menej časté (0,6 %)
	Anafylaxia ⁴	Neznáme	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté (42 %)	Veľmi časté (47 %)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ ²	Veľmi časté (19 %)	Veľmi časté (24 %)
	Dyspnoe ²	Časté (4,2 %)	Časté (7,3 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha ^{2,5}	Veľmi časté (19 %)	Veľmi časté (30 %)
	Nevôľnosť	Veľmi časté (25 %)	Veľmi časté (28 %)
	Vracanie	Veľmi časté (19 %)	Veľmi časté (27 %)
	Hnačka	Veľmi časté (13 %)	Veľmi časté (28 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	Časté (6,7 %)	Veľmi časté (21 %)
	Urtikária	Veľmi časté (25 %)	Veľmi časté (24 %)
	Vyrážka	Veľmi časté (33 %)	Veľmi časté (24 %)
	Svrbenie	Veľmi časté (25 %)	Veľmi časté (23 %)
	Erytém	Veľmi časté (11 %)	Časté (6,7 %)
	Exfoliácia kože	Menej časté (0,4 %)	Časté (1,7 %)
	Makulopapulárna vyrážka	Časté (3,5 %)	Časté (1,79 %)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť kĺbov ³	Veľmi časté (79 %)	Veľmi časté (67 %)
	Myalgia	Veľmi časté (11 %)	Veľmi časté (12 %)
	Opuch kĺbov	Časté (6,0 %)	Časté (3,9 %)
	Muskuloskeletálne stuhnutie	Časté (4,2 %)	Časté (5,6 %)
	Stuhnutosť kĺbov	Časté (6,3 %)	Časté (2,2 %)

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia (Nežiaduce reakcie)	Indukcia/Titrácia ¹	Udržiavacia liečba
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcia v mieste vpichu ³	Veľmi časté (93 %)	Veľmi časté (66 %)
	Únava	Veľmi časté (16 %)	Veľmi časté (24 %)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Hypofenylalaninémia	Veľmi časté (15 %)	Veľmi časté (65 %)
	Znížený faktor C3 komplementu ⁶	Veľmi časté (66 %)	Veľmi časté (73 %)
	Znížený faktor C4 komplementu ⁶	Veľmi časté (64 %)	Veľmi časté (39 %)
	Zvýšená hladina CRP s vysokou citlivosťou ⁷	Veľmi časté (17 %)	Veľmi časté (13 %)

¹ Indukčná a titračná fáza odráža čas pred dosiahnutím hladín fenylalanínu v krvi pod 600 mikromolov/l za podávania stabilnej dávky. Po dosiahnutí hladín fenylalanínu v krvi pod 600 mikromolov/l za podávania stabilnej dávky bolo možné pacientov považovať za spôsobilých na zaradenie do udržiavacej fázy.

² Reakcie z precitlivenosti zahŕňajú skupinu pojmov, vrátane akútnych systémových reakcií z precitlivenosti, a môžu sa prejavovať rôznymi príznakmi vrátane angioedému, závratu, dyspnoe, vyrážky, sérovej choroby a žihľavky.

³ Pozri časť Osobitné upozornenia a opatrenia.

⁴ Frekvenciu anafylaxie po uvedení na trh nie je možné určiť.

⁵ Bolesť brucha zahŕňa nasledujúce pojmy: bolesť brucha, bolesť hornej časti brucha a žalúdočné potiaže.

⁶ Zníženie faktorov C3/C4 komplementu je definované zmenou z normálnej alebo vysokej základnej východiskovej hodnoty komplementu na nízku neskoršiu hodnotu komplementu.

⁷ Odráža hladiny CRP (hsCRP) s vysokou citlivosťou nad hornou hranicou normálu (viac ako 0,287 mg/dl) počas 6 mesiacov.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Artralgia a iné prejavy a príznaky spojené s kĺbmi

V klinických štúdiách zaznamenalo 86 % pacientov epizódy konzistentné s artralgiou (vrátane bolesti chrbta, muskuloskeletálnej bolesti, bolesti končatín a bolesti krku). Artralgia sa vyskytla už pri prvej dávke a môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. Riziko výskytu artralgie je 3,1-násobne vyššie v indukčnej/titračnej fáze než v udržiavacej fáze.

Závažná artralgia (silná bolesť, ktorá obmedzuje aktivity spojené s osobnou starostlivosťou v každodennom živote) sa vyskytla u 5 % pacientov. Epizódy artralgie sa riešili sprievodnými liekmi (napríklad nesteroidovými protizápalovými liekmi, glukokortikoidmi a/alebo antipyretikom), znížením dávky, prerušením liečby, vysadením liečby a 97 % epizód artralgie sa vyriešilo pred ukončením štúdie.

Pretrvávajúca artralgia (trvajúca najmenej 6 mesiacov) sa vyskytla u 7 % pacientov. Dávka sa nezmenila pri 96 % epizód a všetky epizódy pretrvávajúcej artralgie sa vyriešili bez následkov.

Reakcie v mieste vpichu

Reakcie v mieste vpichu boli hlásené u 93 % pacientov. Najčastejšie reakcie v mieste vpichu (vyskytujúce sa minimálne u 10 % pacientov) boli reakcia, erytém, podliatina, pruritus, bolesť, opuch, vyrážka, zatvrdnutie a žihľavka. Riziko reakcií v mieste vpichu je 5,2-násobne vyššie v indukčnej/titračnej fáze než v udržiavacej fáze.

Reakcie v mieste vpichu sa vyskytli už pri prvej dávke a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. Priemerná dĺžka reakcií v mieste vpichu bola 10 dní a 99 % reakcií v mieste vpichu sa vyriešilo pred ukončením štúdie.

Zaznamenali sa tri reakcie v mieste vpichu, ktoré boli v súlade s granulomatóznymi kožnými léziami (každá reakcia sa vyskytla u jedného pacienta): granulomatózna dermatitída (vyskytla sa 15 mesiacov po liečbe liekom Palynziq a trvala 16 dní), xantogranulóm (vyskytol sa 12 mesiacov po liečbe liekom Palynziq a trval 21 mesiacov) nekrobióza lipidica diabetorum (vyskytla sa 9 mesiacov po liečbe liekom Palynziq a trvala 9 mesiacov). Nekrobióza lipidica diabetorum bola liečená steroidovými injekciami a skomplikovala ju *Pseudomonasova* infekcia. Všetky reakcie v mieste vpichu boli vyriešené. Jeden pacient hlásil infekciu mäkkých tkanív spojenú s mezenterickou pannikulitídou, ktorá viedla k ukončeniu liečby.

Kožné reakcie (nie sú obmedzené na miesto vpichu) s trvaním \geq 14 dní

V klinických štúdiách malo 47 % pacientov liečených liekom Palynziq kožné reakcie (ktoré sa neobmedzujú len na miesto vpichu) trvajúce najmenej 14 dní. Riziko kožných reakcií trvajúcich najmenej 14 dní je 1,5-násobne vyššie v indukčnej/titračnej fáze než v udržiavacej fáze.

Najčastejšie hlásené kožné reakcie (prinajmenešom 5 % pacientov) boli pruritus, vyrážka, erytém a žihľavka. Ďalšie hlásené reakcie zahŕňali exfoliáciu kože, generalizovanú vyrážku, erytematóznu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku a pruritickú vyrážku. Priemerná (ŠO) dĺžka týchto reakcií bola 63 (76) dní a 86 % týchto reakcií sa vyriešilo pred ukončením štúdie.

Imunogenicita

Všetci pacienti liečení liekom Palynziq vyvinuli trvalú celkovú odpoveď protilátok proti pegvaliáze (TAb), pričom takmer všetci pacienti sa stali pozitívnymi do 4. týždňa. Priemerné titre TAb sa udržiavali dlhodobou liečbou (viac ako 3 roky po začiatku liečby). U takmer všetkých pacientov sa zistili protilátky triedy IgM proti fenylalanín amoniak-lyáze (PAL) do 2 mesiacov po začiatku liečby, pričom prítomnosť a priemerné titre sa časom postupne znižovali. Protilátky triedy IgM proti PAL sa zistili u takmer všetkých pacientov do 4 mesiacov a priemerné titre boli počas dlhohodobej liečby relatívne stabilné. U takmer všetkých pacientov sa zistila odpoveď na protilátky triedy IgM a IgG proti PEG indukované pegvaliázou a priemerné titre dosiahli maximálnu hodnotu 1 až 3 mesiace po začiatku liečby a u väčšiny pacientov sa vrátili na východiskovú úroveň 6 až 9 mesiacov po začiatku liečby. Neutralizačné protilátky (NAb) schopné inhibovať aktivitu enzýmu PAL sa zistili u väčšiny pacientov jeden rok po začiatku liečby a priemerné titre boli relatívne stabilné dlhodobou liečbou.

Všetci 16 pacienti, u ktorých sa vyskytli akútne systémové reakcie z precitlivenosti, mali počas alebo krátko po epizódach akútnej systémovej reakcie z precitlivenosti negatívne výsledky testov na Ige špecifickú pre pegvaliázu. Tieto reakcie boli v súlade s mechanizmom precitlivenosti III. typu sprostredkovaného imunitným komplexom a najčastejšie sa vyskytovali v počiatočných fázach liečby (počas obdobia indukcie a titrácie), keď v prvotnej imunitnej odpovedi dominovali odpovede na PEG IgM, PEG IgG a PAL IgM, pričom boli hladiny C3/C4 najnižšie. Počet reakcií z precitlivenosti sa počas udržiavacej fázy časom znížil, pretože výskyt týchto protilátok klesol a hladina C3/C4 sa vrátila na východiskovú hodnotu. Prítomnosť titrov protilátok nepredikovala reakcie z precitlivenosti.

V klinických štúdiách bola pozorovaná priama korelácia medzi plazmatickou expozíciou pegvaliázy a redukciou fenylalanínu v krvi. Plazmatická expozícia pegvaliázy bola primárne riadená imunitnou odpoveďou na pegvaliázu. Pacienti s nižšími titrami protilátok pre všetky analytické protilátky vrátane NAb mali vyššie koncentrácie pegvaliázy v dôsledku zníženia imunologicky sprostredkovaného klírensu pegvaliázy. Preto bola u týchto pacientov vyššia pravdepodobnosť vzniku hypofenylalaninémie. Pacienti s vyššími titrami protilátok vyžadovali vyššie dávky na prekonanie klírensu a na zníženie hladiny fenylalanínu v krvi. Avšak vzhľadom na značnú variabilitu titrov protilátok medzi pacientmi nebol žiadny špecifický titer protilátok prediktívny ohľadne dávky pegvaliázy potrebnej na dosiahnutie podstatnej redukcie fenylalanínu v krvi alebo ohľadne vzniku hypofenylalaninémie. Na začiatku liečby (menej ako 6 mesiacov po podaní lieku Palynziq), keď bol imunologicky sprostredkovaný klírens vysoký a dávky boli nízke, dosiahli pacienti s vyššími titrami protilátok menšiu redukciu fenylalanínu v krvi. Po dosiahnutí skorej imunitnej odpovede (viac ako 6 mesiacov po podaní lieku Palynziq) a úprave dávky na kontrolu hladiny fenylalanínu v krvi pri dlhohodobej liečbe pokračoval pokles hladín fenylalanínu v krvi u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe (pozri časť 5.1). Titre protilátok boli pri dlhohodobej liečbe stabilné a zvyšovanie dávky nebolo spojené

so zvýšeným titrom protilátok. Takže priemerné dávkové hladiny sa tiež stabilizovali pomocou dlhodobej liečby s trvalým terapeutickým účinkom.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje u pediatrických pacientov mladších ako 16 rokov.

Dvanásť pacientov (11 pacientov zo štúdie 301) vo veku 16 až 18 rokov bolo liečených liekom Palynziq. Nežiaduce reakcie boli typom a frekvenciou podobné reakciám u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúškach sa skúmali dávky pegvaliázy až do 150 mg/deň a po týchto vyšších dávkach sa nezistili žiadne špecifické prejavy alebo príznaky. Nezistili sa žiadne rozdiely v bezpečnostnom profile. Spôsob zvládania nežiaducich reakcií nájdete v častiach 4.4 a 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, enzýmy, ATC kód: A16AB19

Pegvaliáza je rAvPAL konjugovaná s lineárnym 20 kDa NHS PEG s pomerom substitúcie 28 až 44 molov polyméru/mol proteínu. Priemerná molekulová hmotnosť je približne 1 000 kDa, z čoho proteínová časť tvorí približne 248 kDa.

Mechanizmus účinku

Pegvaliáza je PEGylovaný rekombinantný enzým fenylalanín amoniak-lyázy, ktorý premieňa fenylalanín na amoniak a *trans*-škoricovú kyselinu, ktoré sú primárne eliminované metabolizmom pečene.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinky lieku Palynziq na liečbu PKU boli preukázané u pacientov s fenylketonúriou v štúdiu 301, otvorenej štúdiu na zahájenie liečby liekom Palynziq a v štúdiu 302, doplnkovej štúdiu na vyhodnotenie účinnosti.

Štúdia 301: Zahájenie liečby (indukcia a titrácia)

Štúdia 301 bola otvorená randomizovaná (1:1) multicentrická štúdia pacientov s PKU s cieľom posúdiť bezpečnosť a znášanosť samotného lieku Palynziq v indukčnom/titračnom/udržiavacom dávkovom režime. 261 zaradených pacientov bolo vo veku 16 až 55 rokov (priemer: 29 rokov) s priemernou východiskovou hladinou fenylalanínu v krvi vo výške 1 233 mikromolov/l. Pri zahájení liečby bola u 253 (97 %) pacientov nedostatočná kontrola fenylalanínu v krvi (hladiny fenylalanínu v krvi nad 600 mikromolov/l) a 8 pacientov malo hladiny fenylalanínu v krvi do 600 mikromolov/l. Pacienti, ktorí boli predtým liečení sapropterínom museli ukončiť liečbu najmenej 14 dní pred prvou dávkou lieku Palynziq. Na začiatku prijímalo 149 (57 %) pacientov časť celkového proteínu z lekárskeho potravín a 41 z 261 (16 %) pacientov bolo na diéte s obmedzeným obsahom fenylalanínu (definované ako príjem viac ako 75 % proteínu z lekárskeho potravín). Pacienti zahájili liečbu liekom

Palynziq indukčným režimom (2,5 mg raz týždenne počas 4 týždňov) a postupne boli titrovaní (zvýšená dávka a frekvencia) s cieľom dosiahnuť randomizovanú cieľovú dávku 20 mg raz denne alebo 40 mg raz denne. Čas trvania titrácie sa u pacientov líšil a bol založený na znášanlivosti pacientov (až do 30 týždňov). Pre túto štúdiu bolo udržiavacie obdobie definované ako dávkovanie v randomizovaných dávkach 20 mg alebo 40 mg raz denne po dobu najmenej 3 týždňov.

Z 261 zaradených pacientov dosiahlo 195 (75 %) pacientov randomizovanú udržiavaciu dávku (103 pacientov v ramene s dávkou 20 mg raz denne, 92 pacientov v ramene s dávkou 40 mg raz denne). Stredná hodnota času, za ktorý pacienti v randomizovanom ramene s dávkou 20 mg raz denne dosiahli udržiavaciu dávku bola 10 týždňov (rozsah: 9 až 29 týždňov) a stredná hodnota času, za ktorý pacienti v randomizovanom ramene s dávkou 40 mg raz denne dosiahli udržiavaciu dávku bola 11 týždňov (rozsah: 10 až 33 týždňov). Z 261 pacientov zaradených do štúdie 301 pokračovalo 152 pacientov do kvalifikačného štádia zaradenia do štúdie 302 a 51 pacientov prešlo zo štúdie 301 priamo do dlhodobého predĺženého obdobia štúdie 302.

Štúdia 302: Hodnotenie účinnosti

Štúdia 302 bola doplnkovou štúdiou (zo štúdie 301) a zahŕňala: otvorené kvalifikačné obdobie; dvojito zaslepené, placebo kontrolované randomizované skúšobné obdobie vysadenia lieku (RDT) a dlhodobé otvorené predĺžené obdobie.

Kvalifikačné obdobie

Celkovo 164 pacientov, ktorí boli predtým liečení liekom Palynziq (152 pacientov zo štúdie 301 a 12 pacientov z iných klinických štúdií lieku Palynziq), pokračovalo v liečbe po dobu do 13 týždňov.

Zo 164 pacientov, ktorí vstúpili do kvalifikačného obdobia štúdie 302, spĺňalo 86 pacientov kvalifikačné kritérium (dosiahlo minimálne 20 % priemerné zníženie hladiny fenylalanínu v krvi na základe porovnania východiskových údajov pred liečbou s údajmi po 13 týždňoch randomizovaných dávok) a pokračovalo v RDT, 12 pacientov liečbu vysadilo a 57 pacientov nevstúpilo do RDT a pokračovalo v liečbe liekom Palynziq v dlhodobom predĺženom období štúdie 302, kde im bola umožnené zvýšiť dávku.

Randomizované skúšobné obdobie vysadenia lieku (RDT)

V dvojito zaslepenom, placebo kontrolovanom RDT boli pacienti randomizovaní v pomere 2:1, a buď pokračovali v prijímaní randomizovanej dávky (20 mg/deň alebo 40 mg/deň), alebo dostávali zodpovedajúce placebo po dobu 8 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena hladín fenylalanínu v krvi z východiskovej hodnoty v RDT na hodnotu v 8. týždni RDT. Pacienti liečení liekom Palynziq boli schopní udržať zníženie fenylalanínu v krvi v porovnaní s pacientmi s placebo, ktorých hladiny fenylalanínu v krvi sa po 8 týždňoch vrátili na východiskové hodnoty pred liečbou ($p < 0,0001$, pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3: Stredná zmena koncentrácie fenylalanínu v krvi (mikromol/l) podľa metódy najmenších štvorcov z východiskovej hodnoty v RDT na hodnotu v 8. týždni RDT u pacientov s PKU (štúdia 302)

Randomizované rameno štúdie	Koncentrácia fenylalanínu v krvi (mikromol/l) Stredná hodnota (ŠO)			Stredná zmena podľa metódy najmenších štvorcov od východiskovej hodnoty v RDT v štúdiu 302 do 8. týždňa (95 % CI)	Rozdiel medzi liečbami vyjadrený ako stredná zmena podľa metódy najmenších štvorcov (95 % CI) P-hodnota ²
	Východiskové hodnoty pred liečbou ¹	Východiskové hodnoty v RDT v štúdiu 302	8. týždeň v RDT v štúdiu 302		
Palynziq 20 mg raz za deň ³	1 450,2 (310,5) n = 29	596,8 (582,8) n = 29	553,0 (582,4) n = 26	-23,3 (-156,2; 109,7)	-973,0 (-1 204,2; -741,9)

Randomizované rameno štúdie	Koncentrácia fenylalanínu v krvi (mikromol/l) Stredná hodnota (ŠO)			Stredná zmena podľa metódy najmenších štvorcov od východiskovej hodnoty v RDT v štúdiu 302 do 8. týždňa (95 % CI)	Rozdiel medzi liečbami vyjadrený ako stredná zmena podľa metódy najmenších štvorcov (95 % CI) P-hodnota ² p < 0,0001
	Východiskové hodnoty pred liečbou ¹	Východiskové hodnoty v RDT v štúdiu 302	8. týždeň v RDT v štúdiu 302		
Placebo 20 mg raz za deň ⁴	1 459,1 (354,7) n = 14	563,9 (504,6) n = 14	1 509,0 (372,6) n = 13	949,8 (760,4; 1 139,1)	
Palynziq 40 mg raz za deň ³	1 185,8 (344,0) n = 29	410,9 (440,0) n = 29	566,3 (567,5) n = 23	76,3 (-60,2; 212,8)	-588,5 (-830,1; -346,9)
Placebo 40 mg raz za deň ⁴	1 108,9 (266,8) n = 14	508,2 (363,7) n = 14	1 164,4 (343,3) n = 10	664,8 (465,5; 864,1)	p < 0,0001

¹ Hladina fenylalanínu v krvi pred zahájením liečby liekom Palynziq.

² Založené na zmiešanom modeli s opakovanými meraniami (MMRM), kde sú liečebné rameno, návšteva a interakcia na základe liečebného ramena (časový profil fenylalanínu v krvi sa posudzuje oddelene pre každé liečebné rameno) faktormi prispôsobujúcimi sa východiskovej koncentrácii fenylalanínu v krvi.

³ Deväť pacientov z liečebných ramien lieku Palynziq (20 mg/deň alebo 40 mg/deň) bolo vylúčených z analýzy v 8. týždni: 4 pacienti nedokončili RDT kvôli nežiaducim udalostiam (1 pacient ukončil liečbu a 3 pacienti prešli do dlhodobej predĺženej fázy) a 5 pacienti nedokončili hodnotenie fenylalanínu v časovom okne pre 8. týždeň (43. až 56. deň).

⁴ Päť pacientov zo skupín s placebom (20 mg/deň alebo 40 mg/deň) bolo vylúčených z analýzy v 8. týždni:

1 pacient nedokončil RDT z dôvodu nežiaducej udalosti a prešiel do dlhodobej predĺženej fázy a 4 pacienti nedokončili hodnotenie fenylalanínu v časovom okne pre 8. týždeň (43. až 56. deň).

Počas tohto obdobia sa tiež hodnotili príznaky nepozornosti a nálady. Počas 8 týždňov nebol pozorovaný žiadny rozdiel medzi nepozornosťou a náladou pacientov randomizovaných do skupiny s placebom a pacientov randomizovaných do skupín s liekom Palynziq.

Dlhodobé predĺžené obdobie

Pacienti pokračovali v liečbe liekom Palynziq v dlhodobom otvorenom predĺženom období a dávka bola upravená (5, 10, 20, 40 a 60 mg/deň) lekárom, aby sa dosiahlo ďalšie zníženie hladiny fenylalanínu v krvi a aby sa zachovali predtým dosiahnuté hladiny fenylalanínu.

Celková skúsenosť s liečbou zo štúdie 301 a štúdie 302

V čase ukončenia štúdií bolo 188 z 261 pacientov liečených najmenej 1 rok, 4 pacienti dokončili liečbu a 69 pacientov ukončilo liečbu v prvom roku. Z týchto 188 pacientov bolo 165 pacientov liečených najmenej 2 roky, 22 pacientov liečbu ukončilo pred druhým rokom liečby a 9 pacientov ju ukončilo po 2 rokoch liečby. Zo 100 pacientov, ktorí liečbu ukončili, ju 40 pacientov ukončilo kvôli nežiaducej udalosti, 29 pacientov kvôli rozhodnutiu pacienta, 10 pacientov kvôli rozhodnutiu lekára a 21 pacientov liečbu ukončilo z iných dôvodov (napr. pacienti nedostupní pre spätnú väzbu, gravidita alebo odchýlka od protokolu).

Výsledky účinnosti v priebehu času sú uvedené v tabuľke 4 a na obrázku 1.

Hladiny fenylalanínu v priebehu času

Priemerné hladiny fenylalanínu v krvi sa znížili z východiskovej hodnoty 1 233 mikromolov/l na 565 mikromolov/l v 12. mesiaci (n = 164) a 333 mikromolov/l v 24. mesiaci (n = 89). Tieto znížené hodnoty priemerných hladín fenylalanínu v krvi sa udržali do 36. mesiaca (371 mikromolov/l; n = 84) (pozri tabuľku 4 a obrázok 1). Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote bola -634 mikromolov/l v 12. mesiaci, -968 mikromolov/l v 24. mesiaci a -895 mikromolov/l v 36. mesiaci.

Nepozornosť spojená s ADHD a zmätenosť meraná pomocou pomocnej škály PKU-POMS v priebehu času

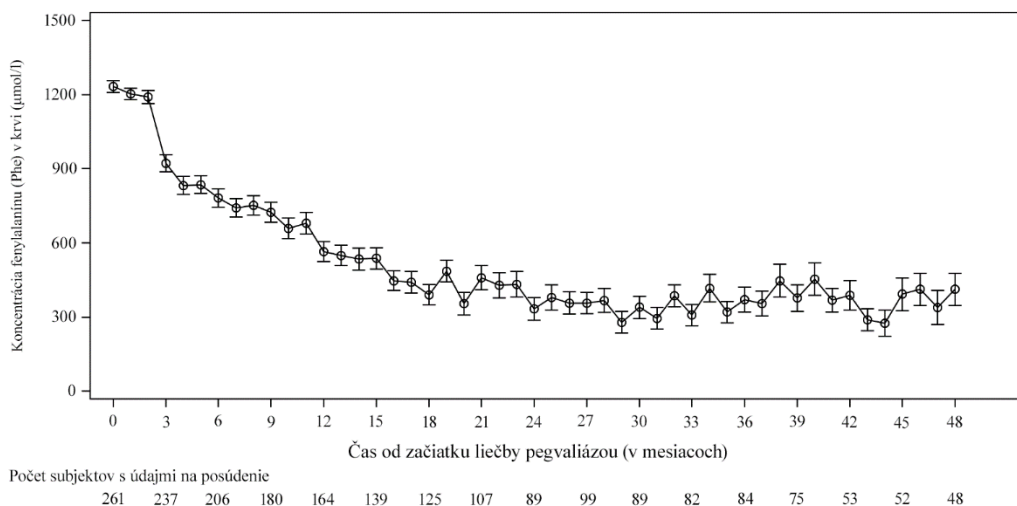
Príznaky nepozornosti boli hodnotené pomocou doplnkovej stupnice hodnotiacej nepozornosť v rámci hodnotiacej stupnice ADHD (ADHD-RS IV), pomocou ktorej skúšajúci lekár hodnotí stupeň nepozornosti. Doplnková stupnica hodnotiaca nepozornosť sa pohybuje v rozmedzí od 0 do 27, vyššie skóre znamená vyšší stupeň postihnutia a skóre pod 9 znamená, že pacient je asymptomatický (t. j. má skóre, ktoré je v normatívnom rozmedzí). Výsledky hodnotenia nepozornosti pomocou doplnkovej stupnice hodnotiacej nepozornosť spojenú s ADHD v priebehu času sú uvedené v tabuľke 4. Priemerné zníženie hodnôt (naznačujúce zlepšenie) oproti východiskovým výsledkom hodnotenia pomocou ADHD RS bolo väčšie než minimálne klinicky významný rozdiel (MCID) u dospelých s ADHD (definované ako zníženie o najmenej 5,2) v 18. mesiaci (n = 168, zníženie o 5,3), 24. mesiaci (n = 159, zníženie o 5,9) a 36. mesiaci (n = 142, zníženie o 6,6). U pacientov s východiskovými hodnotami hodnotenia nepozornosti spojenej s ADHD > 9 (čo naznačuje príznaky nepozornosti na začiatku liečby) bolo priemerné zníženie hodnôt (naznačujúce zlepšenie) oproti východiskovým výsledkom hodnotenia pomocou ADHD RS väčšie než minimálne klinicky významný rozdiel (MCID) u dospelých s ADHD v 12. mesiaci (n = 80, zníženie o 7,8), v 18. mesiaci (n = 78, zníženie o 8,9), 24. mesiaci (n = 76, zníženie o 9,6) a 36. mesiaci (n = 66, zníženie o 10,7).

Príznaky nálady (domény zmätku, únavy, depresie, napätia spojeného s úzkosťou, vysokej energie a hnevu) boli hodnotené pomocou nástroja Profile of Mood States (POMS), ktorý bol upravený tak, aby bol špecifický pre PKU (PKU-POMS). Pomocná škála na meranie zmätenosti PKU-POMS (v rozmedzí od 0 do 12 bodov, pričom vyššie skóre označuje vyšší stupeň postihnutia) bola považovaná za najcitlivejšiu na zmeny hladín fenylalanínu v krvi. Výsledky získané pomocou pomocnej škály na meranie zmätenosti PKU-POMS v priebehu času sú uvedené v tabuľke 4. Priemerné zníženie hodnôt (naznačujúce zlepšenie) oproti východiskovým výsledkom hodnotenia pomocou pomocnej škály na meranie zmätenosti PKU-POMS bolo väčšie MCID (definované ako zníženie o aspoň jeden bod) v 12. mesiaci (n = 130; zníženie o 1,6), 18. mesiaci (n = 123, zníženie o 2), 24. mesiaci (n = 116, zníženie o 2,2) a 36. mesiaci (n = 103, zníženie o 2,2).

Zmeny v príjme proteínov z bežnej stravy v priebehu času

Stredný príjem proteínov z bežnej stravy sa zvýšil do 12. mesiaca (zvýšenie o 4 g oproti východiskovej hodnote), 24. mesiaca (nárast o 14 g oproti východiskovej hodnote) a 36. mesiaca (zvýšenie o 20 g oproti východiskovej hodnote).

Obrázok 1: Stredná hodnota (ŠCH) hladín fenylalanínu v priebehu času



Tabuľka 4: Výsledky účinnosti u pacientov liečených liekom Palynziq v 12. mesiaci, 18. mesiaci, 24. mesiaci a 36. mesiaci

	Východiskové hodnoty	12. mesiac	18. mesiac	24. mesiac	36. mesiac
Fenylalanín v krvi¹					
N	261	164 ²	125 ²	89 ²	84 ²
Stredná hodnota (ŠO) fenylalanínu v krvi (mikromol/l)	1 233 (386)	565 (531)	390 (469)	333 (441)	371 (459)
Zmena v porovnaní s východiskovými hodnotami (mikromol/l)					
Stredná hodnota (ŠO)	-	-662 (588)	-883, (565)	-882 (563)	-911 (563)
Medián		-634	-920	-968	-895
Nepozornosť spojená s ADHD³, pomocná škála (hodnotenie vykonané skúšajúcim)					
N	253	178	175	166	147
Stredná hodnota (ŠO) hodnotenia nepozornosti	9,8 (6,1)	5 (4,9)	4,6 (4,7)	4,3 (4,6)	3,4 (4,5)
Zmena v porovnaní s východiskovými hodnotami hodnotenia nepozornosti (n) ⁴	-	n = 172	n = 168	n = 159	n = 142
Stredná hodnota (ŠO)		-4,7 (5,6)	-5,3 (5,9)	-5,9 (6,1)	-6,6 (6,1)
Medián		-4	-5	-5	-5
Nepozornosť spojená s ADHD³, pomocná škála (hodnotenie vykonané skúšajúcim) s východiskovou hodnotou > 9					
N	116	80	78	76	66
Stredná hodnota (ŠO) hodnotenia nepozornosti	15,3 (4,1)	7,6 (4,9)	6,6 (5)	5,9 (4,9)	4,9 (5,3)
Zmena v porovnaní s východiskovými hodnotami hodnotenia nepozornosti (n) ⁴	-	n = 80	n = 78	n = 76	n = 66
Stredná hodnota (ŠO)		-7,8 (5,5)	-8,9 (5,8)	-9,6 (5,9)	-10,7 (6,0)
Medián		-7	-9	-10	-12
Zmätenosť meraná pomocou pomocnej škály PKU-POMS³ (samohodnotené)					
N	170	181	178	168	152
Stredná hodnota (ŠO) hodnotenia zmätenosti	4 (2,7)	2,4 (2,1)	2,1 (2,2)	2 (2,1)	1,9 (2,1)
Zmena v porovnaní s východiskovými hodnotami hodnotenia zmätenosti (n) ⁴	-	n = 130	n = 123	n = 116	n = 103
Stredná hodnota (ŠO)		-1,6 (2,5)	-2 (2,8)	-2,2 (2,7)	-2,2 (3,0)
Medián		-1	-2	-2	-2
Príjem proteínov z bežnej stravy (g)					
N	250	160	111	83	80
Stredná hodnota (ŠO)	39 (28)	47 (29)	50 (27)	55 (27)	66 (27)
Zmena v porovnaní s východiskovými hodnotami príjmu proteínu (n) ⁴	-	n = 154	n = 106	n = 80	n = 78
Stredná hodnota (ŠO)		9 (25)	12 (25)	16 (27)	24 (31)
Medián		4	9	14	20

¹ Hodnoty fenylalanínu po východiskovej hodnote boli mapované na najbližšiu mesačnú návštevu (t. j. v rámci mesačného okna).

² Odráža počet pacientov, ktorí dosiahli časový bod (mesiac 12/mesiac 18/mesiac 24/mesiac 36) v rámci liečby v čase ukončenia zbierania údajov a mali v tomto časovom bode plánované hodnotenie fenylalanínu.

³ Hodnoty nepozornosti spojenej s ADHD/zmätenosti meranej pomocou pomocnej škály PKU-POMS boli mapované na najbližšiu trojmesačnú návštevu (t. j. v rámci trojmesačného okna).

⁴ Zmena oproti východiskovej hodnote bola založená na subjektoch s dostupnými výsledkami meraní v oboch časových bodoch. Nie všetky subjekty mali na začiatku štúdie zaznamenané východiskové skóre nepozornosti spojenej s ADHD a skóre zmätenosti merané pomocou POMS.

Z 253 pacientov s nedostatočnou kontrolou fenylalanínu v krvi (hladiny fenylalanínu v krvi nad 600 mikromolov/l) na začiatku štúdie 301:

- 54 % pacientov, 69 % pacientov a 72 % pacientov dosiahlo hladinu fenylalanínu v krvi \leq 600 mikromolov/l o 12 mesiacov, 24 mesiacov a 36 mesiacov;
- 44 % pacientov, 62 % pacientov a 67 % pacientov dosiahlo hladinu fenylalanínu v krvi \leq 360 mikromolov/l o 12 mesiacov, 24 mesiacov a 36 mesiacov.

Vplyv zníženia hladiny fenylalanínu v krvi na nepozornosť spojenú s ADHD a zmätenosť meraná pomocou pomocnej škály PKU-POMS

Analýza stupníc nepozornosti spojenej s ADHD a zmätenosti meranej pomocou pomocnej škály PKU-POMS podľa zmeny hladiny fenylalanínu v krvi z východiskových kvartilov ukázali, že pacienti s najväčším znížením hladiny fenylalanínu zaznamenali najväčšie zlepšenie nepozornosti spojenej s ADHD a zmätenosti meranej pomocou pomocnej škály PKU-POMS.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje u pediatrických pacientov mladších ako 16 rokov.

Z 261 pacientov v štúdiu 301 bolo pri zaradovaní 11 pacientov vo veku 16 až 18 rokov.

Všetkých 11 pacientov malo na začiatku liečby nedostatočnú kontrolu fenylalanínu v krvi (hladiny fenylalanínu v krvi nad 600 mikromolov/l). Títo pacienti boli v tejto štúdiu zaradení do rovnakého režimu indukcie/titrácie/udržiavania ako pacienti vo veku 18 rokov a starší. Priemerná (ŠO) zmena oproti východiskovej hodnote bola 20 (323) mikromolov/l v 12. mesiaci (n = 9), -460 (685) mikromolov/l v 24. mesiaci (n = 5) a -783 (406) mikromolov/l v (n = 5) v 36. mesiaci. Z 11 pacientov úvodne zaradených do štúdie 301 dosiahli 3 pacienti hladiny fenylalanínu v krvi \leq 600 mikromolov/l do 12 mesiacov, 7 pacientov dosiahlo túto hodnotu do 24 mesiacov a 8 pacientov ju dosiahlo do 36 mesiacov.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Palynziq v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu hyperfenylalaninémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pegvaliáza je PEGylovaná rekombinantná fenylalanín amoniak-lyáza (rAvPAL), odvodená od cyanobaktérie *Anabaena variabilis* exprimovaná v *Escherichia coli*. Účelom PEGylácie rAvPAL je zníženie imunitného rozpoznania bakteriálneho proteínu rAvPAL a predĺženie biologického polčasu.

Farmakokinetika pegvaliázy vykazuje vysokú variabilitu u rôznych pacientov, ako aj u jedného pacienta v dôsledku heterogénnosti imunitnej odpovede u dospelých pacientov s PKU. Imunitná odpoveď ovplyvňuje klírens a čas na dosiahnutie rovnovážneho stavu. Imunitná odpoveď sa stabilizuje po 6 až 9 mesiacoch celkovej liečby.

Absorpcia

Po podaní jednej subkutánnej dávky (0,01, 0,03 alebo 0,1 mg/kg) sa pegvaliáza pomaly absorbuje s mediánom t_{max} 3,5 až 4 dní (individuálny interval 2,5 až 7 dní). Biologická dostupnosť nie je ovplyvnená rôznymi miestami vpichu na tele (pozri časť 4.2). Absolútna biologická dostupnosť u ľudí nie je známa.

Distribúcia

Priemerná hodnota (ŠO) pre zdanlivý distribučný objem (Vz/F) v rovnovážnom stave po dávkach 20 mg a 40 mg bola 26,4 l (64,8 l) a 22,2 l (19,7 l) v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Po bunkovom vychytávaní sa predpokladá, že metabolizmus fenylalanín amoniak-lyázy (PAL) sa prejaví katabolickými cestami a degraduje sa na malé peptidy a aminokyseliny; molekula PEG je metabolicky stabilná a očakáva sa, že bude oddelená od proteínu PAL a primárne eliminovaná filtráciou obličkami.

Eliminácia

Pegvaliáza sa po opakovanom podávaní primárne vylučuje imunitne sprostredkovanými mechanizmami. V klinických štúdiách sa protilátky proti PAL, PEG a pegvaliáze identifikovali hlavne ako IgG a IgM. Pozorovali sa tiež pomerne nízke titre IgE. V udržiavacej fáze liečby sa ustálený stav očakáva 4 až 24 týždňov po začiatku podávania udržiavacej dávky. Priemerný biologický polčas (ŠO) pri dávke 20 mg a 40 mg bol 47,3 hodín (41,6 hodín) a 60,2 hodín (44,6 hodín). Jednotlivé hodnoty pre biologický polčas sa pohybujú od 14 do 132 hodín. Očakáva sa, že molekula PEG bude primárne eliminovaná filtráciou obličkami.

Linearita/nelinearita

Počas zvyšovania dávky z 20 mg/deň na 40 mg/deň a zo 40 mg/deň na 60 mg/deň sa pozorovalo zvýšenie expozície primerané dávke.

Špecifické populácie

Analýza údajov o koncentrácii pegvaliázy z klinických štúdií ukázala, že telesná hmotnosť, pohlavie a vek nemali významný vplyv na farmakokinetiku pegvaliázy. Neboli vykonané žiadne klinické štúdie na vyhodnotenie účinku poškodenia obličiek alebo pečene na farmakokinetiku pegvaliázy.

Vplyv expozície

Analýza PK/PD za použitia údajov z fázy III preukázala inverzný vzťah expozície pegvaliázy a odpovede na fenylalanín, ktorý by mohol byť ovplyvnený príjmom fenylalanínu zo stravy. Pri nižších hladinách plazmatickej koncentrácie Ctrough pegvaliázy < 10 000 ng/ml majú, pacienti s vyšším príjmom fenylalanínu v strave tendenciu mať vyššie hladiny fenylalanínu v krvi v porovnaní s pacientmi s rovnakou koncentráciou Ctrough a nižším príjmom fenylalanínu zo stravy, čo naznačuje saturáciu enzýmu (t. j. rAvPAL). Pri vysokých koncentráciách pegvaliázy Ctrough \geq 10 000 ng/ml je väčšina hladín fenylalanínu v krvi (97 %) \leq 30 mikromolov/l, aj keď je príjem fenylalanínu v strave vysoký. Z tohto dôvodu sa má zvážiť zníženie dávky pegvaliázy u pacientov, ktorí majú hypofenylalaninému napriek zodpovedajúcim hladinám príjmu proteínov (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity pegvaliázy s jednorazovou a opakovanou dávkou, ako aj v štúdiách vývojovej a reprodukčnej toxicity pegvaliázy sa pozorovalo zníženie prírastku telesnej hmotnosti spôsobené hladinou fenylalanínu v plazme zníženou pod normálnu hladinu u normálnych zvierat (opice, potkany a králiky). Znížený fenylalanín v plazme a znížený prírastok telesnej hmotnosti boli po ukončení liečby reverzibilné.

U opíc cynomolgus (makak javský) bol výskyt a závažnosť arteriálneho zápalu závislý od dávky a bol pozorovaný na širokej škále orgánov a tkanív pri klinicky relevantných expozíciách v štúdiách toxicity po 4 a 39 týždňoch opakovanej dávky. Arteriálny zápal pozorovaný v týchto štúdiách zahŕňal malé tepny a arterioly v širokej škále orgánov a tkanív a v miestach podkožného podania injekcie. Arteritída

bola pripísaná imunitne sprostredkovanej reakcii spojenej s chronickým podávaním cudzorodého proteínu zvieratám. Cievny zápal pozorovaný v týchto štúdiách bol reverzibilný po ukončení liečby.

U potkanov bola pri klinicky relevantných expozíciách v štúdiách toxicity po 4 a 26 týždňoch opakovanej dávky pozorovaná vakuolácia vo viacerých orgánoch a tkanivách závislá od dávky pripisovaná liečbe pegvaliázou, nebola však pozorovaná u opíc cynomolgus. V mozgu sa vakuolácia nepozorovala. Vakuoly vo všetkých tkanivách, s výnimkou obličiek, sa vyriešili alebo zmenšili do konca obdobia zotavovania, čo naznačuje čiastočnú reverzibilitu. Vakuolácia pozorovaná v týchto štúdiách nebola spojená s toxicitou súvisiacou s orgánmi, čo bolo stanovené klinickým chemickým rozborom/analýzou moču a histopatologickou analýzou. Klinický význam týchto zistení a funkčných dôsledkov nie je známy.

Nežiaduce reprodukčné a vývojové účinky pegvaliázy u potkanov a králikov boli závislé od dávky a zahŕňali zníženú rýchlosť implantácie, menšiu veľkosť vrhu, nižšiu hmotnosť plodu a zvýšené množstvo zmien plodu. Ďalšie zistenia u králikov zahŕňali zvýšené potraty, malformácie plodu a úmrtnosť embrya/plodu. Tieto zistenia sa vyskytli v dôsledku materskej toxicity (znížená telesná hmotnosť, znížená hmotnosť vaječníkov a znížená spotreba potravy) a boli spojené s výrazne zníženou hladinou fenylalanínu v krvi matky, nižšou než je normálna hladina u zvierat bez PKU. Vplyv deplécie fenylalanínu u matky na výskyt embryonálnych vývojových účinkov nebol hodnotený.

V peri/postnatálnej štúdiu pegvaliáza znížila hmotnosť mláďat, veľkosť vrhu a schopnosť prežitia mláďat počas laktácie a oneskorené pohlavné dozrievanie mláďat u potkanov pri denných subkutánných dávkach 20 mg/kg. Účinky u mláďat boli spojené s maternálnou toxicitou.

Dlhodobé štúdie na zvieratách na hodnotenie karcinogénneho potenciálu, či štúdie na hodnotenie mutagénneho potenciálu sa s pegvaliázou neuskutočnili. Na základe mechanizmu účinku sa neočakáva, že pegvaliáza bude mať karcinogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Trometamol
Chlorid trometamolu
Chlorid sodný
trans-škoricová kyselina
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Palynziq sa môže uchovávať v uzavretom zásobníku mimo chladničky (pri teplote do 25 °C) po dobu do 30 dní, pričom musí byť chránený pred zdrojmi tepla. Po vybratí z chladničky tento liek nesmiete do chladničky vrátiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C) Neuchovávajú v mrazničke.

Ďalšie informácie o skladovaní mimo chladničky (pri teplote do 25 °C) nájdete v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml naplnená injekčná striekačka vyrobená z borosilikátového skla typu I vybavená nerezovou ihlou veľkosti 26 G, bezpečnostným chráničom ihly, polypropylénovým piestom a zátkou na injekčnú striekačku z chlórbutylovej alebo brómbutylovej gumy s fluórpolyomérovým poťahom. Automatický kryt na ihlu sa skladá z polykarbonátového priehľadného krytu na ihlu a pružiny z nehrdzavejúcej ocele vo vnútri krytu na ihlu. Po injekcii sa pružina natiahne, v dôsledku čoho ihlu zakryje kryt ihly.

Naplnená injekčná striekačka 2,5 mg (biely piest):

Každá škatuľa obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku.

Naplnená injekčná striekačka 10 mg (zelený piest):

Každá škatuľa obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku.

Naplnená injekčná striekačka 20 mg (modrý piest):

Každá škatuľa obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku alebo 10 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Po injekcii sa ihla automaticky zatiahne do krytu ihly, ktorý ju bezpečne zakryje.

Pokyny na prípravu a podanie lieku Palynziq sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írsko
P43 R298

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/19/1362/001 1 x 2,5 mg naplnená injekčná striekačka
EU/1/19/1362/002 1 x 10 mg naplnená injekčná striekačka
EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg naplnená injekčná striekačka
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg naplnené injekčné striekačky

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03. mája 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/YYYY

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive
Novato
CA 94949
USA

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvoľnením lieku Palynziq v každom z členských štátov musí MAH odsúhlasiť obsah a formát vzdelávacieho programu vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek ďalších aspektov programu s kompetentným národným úradom.

MAH musí zaistiť, aby v každom z členských štátov, kde je Palynziq uvedený na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti, opatrovatelia či pozorovatelia, u ktorých sa očakáva, že budú Palynziq predpisovať, používať alebo dohliadať na jeho podávanie, prístup k nasledujúcemu vzdelávaciemu balíčku alebo ho dostanú:

- vzdelávací materiál pre lekára,
- informačný balíček pre pacienta.
- **Vzdelávací materiál pre lekára** má obsahovať:
 - súhrn charakteristických vlastností lieku,
 - návod pre zdravotníckych pracovníkov.
- **Návod pre zdravotníckych pracovníkov** má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:
 - informácie o riziku akútnych systémových reakcií z precitlivenosti a podrobnosti o opatreniach na minimalizáciu rizika potrebných na minimalizáciu tohto rizika (t. j. premedikácia, vyškolený pozorovateľ, predpísanie zariadenia na injekčné podávanie adrenalínu),
 - manažment akútnych systémových reakcií z precitlivenosti a informácie o opätovnej liečbe,
 - hlavné správy, ktoré je nutné sprostredkovať pacientovi, a prvky, ktoré je nutné spomenúť pred podaním injekcie samostatne pacientom, najmä:
 - školenie pacientov ohľadom rozpoznania prejavov a príznakov akútnych systémových reakcií z precitlivenosti a činnosti, ktorú treba vykonať, ak sa takáto reakcia vyskytne,
 - predpísanie zariadenia na injekčné podávanie adrenalínu a školenie ohľadom jeho použitia,
 - požiadavky na premedikáciu,
 - poskytnutie príslušných pokynov ohľadom podania injekcie pegvaliázy samostatne,
 - hodnotenie kompetencie ohľadom podania injekcie samostatne pacientom,
 - požiadavku ohľadom školeného pozorovateľa na aspoň prvých 6 mesiacov liečby,
 - školenie pozorovateľa ohľadom rozpoznania prejavov a príznakov akútnych systémových reakcií z precitlivenosti, vyhľadania okamžitej lekárskej starostlivosti, ak sa reakcia vyskytne, a spôsobu správneho použitia zariadenia na injekčné podávanie adrenalínu,
 - poskytnutie návodu pre pacientov a školených pozorovateľov a bezpečnostnú kartičku pacienta,
 - informácie ohľadom observačnej štúdie na hodnotenie dlhodobej bezpečnosti a dôležitosť prispievania k tejto štúdii, keď sa to vzťahuje.
- **Informačný balíček pre pacienta** má obsahovať:
 - informačný leták pre pacienta,
 - návod pre pacientov a školených pozorovateľov,
 - bezpečnostnú kartičku pacienta.
- **Návod pre pacientov a školených pozorovateľov** má obsahovať nasledujúce kľúčové správy:
 - popis prejavov a príznakov závažných alergických reakcií,
 - informácie o činnosti, ktorú má pacient a/alebo školený pozorovateľ vykonať v prípade výskytu závažnej alergickej reakcie,

- popis opatrení na minimalizáciu rizika potrebných na minimalizáciu rizika závažných alergických reakcií, najmä:
 - požiadavky na premedikáciu,
 - požiadavka na neustále nosenie zariadenia na injekčné podávanie adrenalínu,
 - požiadavka na školeného pozorovateľa aspoň počas prvých 6 mesiacov liečby,
 - potreba kontaktovať predpisujúceho lekára v prípade závažnej alergickej reakcie pred pokračovaním v liečbe,
 - dôležitosť nosenia bezpečnostnej kartičky pacienta.
- **Bezpečnostná kartička pacienta** má obsahovať nasledujúce kľúčové správy:
 - varovnú správu pre zdravotníckych pracovníkov liečiacich pacienta o tom, že pacient používa Palynziq a s týmto liekom boli spojené závažné alergické reakcie,
 - prejavy alebo príznaky závažných alergických reakcií a činnosť, ktorú treba vykonať v prípade takejto reakcie,
 - dôležitosť neustáleho nosenia zariadenia na injekčné podávanie adrenalínu a bezpečnostnej kartičky pacienta,
 - pohotovostné kontaktné údaje pre pacienta a kontaktné údaje predpisujúceho lekára.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

2,5 MG ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Palynziq 2,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
pegvaliasum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 2,5 mg pegvaliasum v 0,5 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: trometamol, chlorid trometamolu, chlorid sodný, *trans*-škoricová kyselina, voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Iba na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.

Po dobu do 30 dní sa môže uchovávať mimo chladničky (pri teplote do 25 °C).

Dátum vybratia z chladničky: ____ / ____ / ____

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írsko
P43 R298

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1362/001 2,5 mg naplnená injekčná striekačka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Palynziq 2,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

10 MG ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Palynziq 10 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
pegvaliasum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 mg pegvaliasum v 0,5 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: trometamol, chlorid trometamolu, chlorid sodný, *trans*-škoricová kyselina, voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Iba na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.

Po dobu do 30 dní sa môže uchovávať mimo chladničky (pri teplote do 25 °C).

Dátum vybratia z chladničky: ____ / ____ / ____

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írsko
P43 R298

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1362/002 10 mg naplnená injekčná striekačka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Palynziq 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

20 MG ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Palynziq 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
pegvaliasum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg pegvaliasum v 1 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: trometamol, chlorid trometamolu, chlorid sodný, *trans*-škoricová kyselina, voda na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

10 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Iba na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke. Neuchovávajúce v mrazničke.

Po dobu do 30 dní sa môže uchovávať mimo chladničky (pri teplote do 25 °C).

Dátum vybratia z chladničky: ____ / ____ / ____

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írsko
P43 R298

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

EU/1/19/1362/003 1 x 20 mg naplnená injekčná striekačka
EU/1/19/1362/004 10 x 20 mg naplnené injekčné striekačky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Palynziq 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

2,5 MG KRYT ZÁSOBNÍKA

1. NÁZOV LIEKU

Palynziq 2,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
pegvaliasum

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BioMarin International Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Subkutánne použitie

Dátum vybratia z chladničky: ____/____/____

Tu odlúpnite

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

10 MG KRYT ZÁSOBNÍKA

1. NÁZOV LIEKU

Palynziq 10 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
pegvaliasum

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BioMarin International Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Subkutánne použitie

Dátum vybratia z chladničky: ____ / ____ / ____

Tu odlúpnite

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

20 MG KRYT ZÁSOBNÍKA

1. NÁZOV LIEKU

Palynziq 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
pegvaliasum

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BioMarin International Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Subkutánne použitie

Dátum vybratia z chladničky: ____ / ____ / ____

Tu odlúpnite

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
2,5 MG NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Palynziq 2,5 mg injekcia
pegvaliasum
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
10 MG NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Palynziq 10 mg injekcia
pegvaliasum
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
20 MG NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Palynziq 20 mg injekcia
pegvaliasum
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Palynziq 2,5 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Palynziq 10 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Palynziq 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

pegvaliáza
(*pegvaliasum*)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Palynziq a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Palynziq
3. Ako používať Palynziq
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Palynziq
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Palynziq a na čo sa používa

Palynziq obsahuje liečivo pegvaliázu, enzým, ktorý v tele dokáže rozložiť látku nazývanú fenylalanín. Palynziq je liečba pre pacientov vo veku 16 a viac rokov s fenylketonúriou (PKU), zriedkavou dedičnou poruchou, v dôsledku ktorej sa v tele vytvorí hladina fenylalanínu z proteínov v strave. Ľudia s PKU majú vysoké hladiny fenylalanínu, čo môže viesť k vážnym zdravotným problémom. Palynziq znižuje hladiny fenylalanínu v krvi u pacientov s PKU, u ktorých sa hladiny fenylalanínu v krvi nedajú udržiavať pod 600 mikromolov/l inými spôsobmi, ako napríklad diétou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Palynziq

Nepoužívajte Palynziq

- ak máte závažnú alergiu na pegvaliázu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6), alebo na iný liek, ktorý obsahuje polyetylénglykol (PEG).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Palynziq, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Alergické reakcie

Počas liečby liekom Palynziq môžete mať alergické reakcie. Váš lekár vám povie, ako zvládnuť alergické reakcie podľa ich závažnosti, a predpíše vám ďalšie lieky na zvládnutie reakcie.

Ak nemôžete alebo nechcete používať zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu na liečbu závažnej alergickej reakcie na liek Palynziq, oznámte to svojmu lekárovi pred použitím lieku Palynziq.

Palynziq môže spôsobiť závažné alergické reakcie, ktoré môžu byť život ohrozujúce a môže k nim dôjsť kedykoľvek po podaní injekcie Palynziq.

- ***Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, prestaňte Palynziq podávať.***
 - Opuch tváre, očí, pier, úst, hrdla, jazyka, rúk a/alebo nôh
 - Problémy s dýchaním alebo sipot
 - Zovretie v krku alebo pocit dusenia
 - Problémy s prehĺtaním alebo rozprávaním
 - Pocit závratu alebo mdloby
 - Strata kontroly nad močom alebo stolicou
 - Rýchly tep srdca
 - Žihľavka (ako je svrbíaca, hrudkovitá kožná vyrážka), ktorá sa rýchlo šíri
 - Začervenanie
 - Závažné žalúdočné krče alebo bolesť, vracanie alebo hnačka

- ***Použite zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu podľa pokynov lekára a vyhľadajte okamžitú lekársku pomoc.***

Lekár vám na liečbu závažnej alergickej reakcie predpíše zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu. Váš lekár zaučí vás, ako aj osobu, ktorá vám bude pomáhať, aby ste vedeli kedy a ako používať adrenalín. Zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu majte vždy pri sebe.

Minimálne počas prvých 6 mesiacov liečby musí byť niekto s vami, keď si budete injekčne podávať Palynziq. Táto osoba musí s vami zostať aspoň 1 hodinu po injekcii, aby sledovala, či nebudete mať prejavy a príznaky závažnej alergickej reakcie, a aby vám v prípade potreby podala injekciu adrenalínu a zavolała núdzovú lekársku pomoc.

V prípade závažnej alergickej reakcie prestaňte používať Palynziq, až kým sa neporadíte s lekárom, ktorý vám ho predpísal. Oznámte svojmu lekárovi, že ste mali závažnú alergickú reakciu. Váš lekár vám povie, či s liečbou liekom Palynziq môžete pokračovať.

Čas potrebný na zníženie hladín fenylalanínu v krvi

Váš lekár vám najprv zadá nízku dávku lieku Palynziq a pomaly ju bude zvyšovať. Potrvá to nejaký čas, kým sa nájde najvhodnejšia dávka na zníženie hladín fenylalanínu v krvi. Väčšina ľudí reaguje do 18 mesiacov, niekedy to však môže trvať až 30 mesiacov.

Injekčné podávania iných liekov, ktoré obsahujú PEG, počas používania lieku Palynziq

Palynziq obsahuje zložku nazývanú polyetylén glykol (PEG). Ak si injekčne podáte Palynziq s iným injekčným liekom, ktorý obsahuje PEG, ako je PEGylovaný medroxyprogesterón acetát, môžete mať alergickú reakciu. Ak si teraz injekčne podávate, alebo ste si v poslednom čase podávali, či si práve budete podávať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Príliš nízke hladiny fenylalanínu v krvi

Pri používaní lieku Palynziq je možné, že máte príliš nízke hladiny fenylalanínu v krvi. Váš lekár vám bude mesačne kontrolovať hladiny fenylalanínu v krvi. Ak sú hladiny fenylalanínu v krvi príliš nízke, lekár vás môže požiadať, aby ste zmenili stravu a/alebo znížili dávku lieku Palynziq. Váš lekár vám bude kontrolovať hladiny fenylalanínu v krvi každé 2 týždne, kým sa hladiny fenylalanínu v krvi nevrátia do normálu.

Deti a dospelávajúci

Nie je známe, či je Palynziq bezpečný a účinný u detí a dospelávajúcich do 16 rokov s PKU, a preto sa nemá používať u ľudí vo veku do 16 rokov.

Iné lieky a Palynziq

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Používanie lieku Palynziq sa neodporúča počas tehotenstva, pokiaľ váš stav nevyžaduje liečbu liekom Palynziq a iné spôsoby kontroly hladiny fenylalanínu v krvi nefungujú. Ak máte počas tehotenstva príliš vysoké alebo príliš nízke hladiny fenylalanínu, môže to ublížiť vám alebo vášmu dieťaťu. Vy a váš lekár rozhodnete o tom, akým spôsobom by bolo najlepšie riešiť vaše hladiny fenylalanínu v krvi. Udržiavanie hladín fenylalanínu pod kontrolou je pred a počas tehotenstva veľmi dôležité.

Nie je známe, či Palynziq prechádza do materského mlieka alebo či ovplyvní vaše dieťa. Ak používate Palynziq, poraďte sa so svojim poskytovateľom zdravotnej starostlivosti o najlepšom spôsobe kŕmenia vášho dieťaťa.

Nie je známe, či má Palynziq vplyv na plodnosť. Štúdie na zvieratách naznačujú, že ženy môžu mať ťažkosti s otehotnením, ak sú ich hladiny fenylalanínu nezvyčajne nízke.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Palynziq môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje v prípade, že máte závažnú alergickú reakciu.

Palynziq obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na naplnenú injekčnú striekačku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Palynziq

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Palynziq sa podáva ako injekcia pod kožu (subkutánna injekcia).

Dávka

- Palynziq začnete používať pri najnižšej dávke. Budete používať 2,5 mg injekčnú striekačku raz týždenne po dobu minimálne prvých 4 týždňov. 2,5 mg injekčná striekačka má biely piest.
- Váš lekár vám potom bude pomaly zvyšovať dávku a/alebo frekvenciu injekčného podávania lieku Palynziq. Váš lekár vám povie, ako dlho zostať pri každej dávke. Pomalé zvyšovanie dávky v priebehu času umožní, aby si vaše telo na tento liek zvyklo.
- Cieľom je dosiahnuť dennú dávku, ktorá znižuje hladiny fenylalanínu v krvi v rámci cieľového rozsahu 120 až 600 mikromolov/l a nespôsobuje príliš veľa vedľajších účinkov. Pacienti zvyčajne potrebujú dennú dávku 20 mg, 40 mg alebo 60 mg na dosiahnutie cieľovej hladiny fenylalanínu v krvi.

Príklad krokov na dosiahnutie cieľovej hladiny fenylalanínu v krvi

Dávka lieku Palynziq a ako často ju používať	Farba injekčnej striekačky
2,5 mg raz za týždeň 2,5 mg dvakrát za týždeň	Biely piest
10 mg raz za týždeň 10 mg dvakrát za týždeň 10 mg štyrikrát za týždeň 10 mg denne	Zelený piest
20 mg denne 40 mg denne (2 injekcie 20 mg naplnených injekčných striekačiek) ¹ 60 mg denne (3 injekcie 20 mg naplnených injekčných striekačiek) ¹	Modrý piest

¹ Ak je v rámci dennej dávky potrebné podať viac injekcií, všetky injekcie sa musia podávať v rovnaký čas a miesta vpichu musia byť od seba vzdialené aspoň 5 centimetrov. Dennú dávku nerozdeľujte na viaceré dávky počas dňa.

- Váš lekár vám bude počas liečby naďalej kontrolovať hladiny fenylalanínu v krvi a môže vám upraviť dávku lieku Palynziq alebo vás požiadať o zmenu stravovania.
- Váš lekár vám bude musieť mesačne kontrolovať hladinu fenylalanínu v krvi aby zistil, či pre vás tento liek funguje.

Počiatkové používanie lieku Palynziq

- Váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vám injekciu Palynziq bude podávať dovtedy, kým to vy (alebo váš opatrovateľ) nedokážete sám (sama).
- Váš lekár vám predpíše lieky, ktoré budete užívať pred podaním injekcie Palynziq, ako paracetamol, fexofenadín a/alebo ranitidín. Tieto lieky pomáhajú znížiť výskyt príznakov alergickej reakcie.
- Poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vás bude sledovať aspoň 1 hodinu po tom, čo dostanete Palynziq, pre prípad prejavov a príznakov alergickej reakcie.
- Váš lekár vám tiež predpíše zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu, ktoré sa používa pri akýchkoľvek závažných alergických reakciách. Váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vám tiež povie, na ktoré prejavy a príznaky sa máte zamerať a čo máte robiť v prípade závažnej alergickej reakcie.
- Váš lekár vám ukáže, ako a kedy používať zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu. Majte ho vždy pri sebe.

Pokračovanie podávania lieku Palynziq

- Tento liek sa dodáva v naplnených injekčných striekačkách s 3 rôznymi koncentraciami (2,5 mg s bielym piestom, 10 mg so zeleným piestom alebo 20 mg s modrým piestom). Je možné, že na predpísanú dávku budete potrebovať viac ako jednu naplnenú injekčnú striekačku. Váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vám povie, ktorú injekčnú striekačku alebo kombináciu injekčných striekačiek budete používať a ukáže vám (alebo vášmu opatrovateľovi), ako Palynziq podávať.
- „Pokyny na použitie“ (časť 7 tejto písomnej informácie pre používateľa) vám ukážu:
 - ako pripraviť a podať Palynziq a
 - ako správne injekčné striekačky Palynziq po ich použití zlikvidovať

- Váš lekár vám povie, ako dlho máte pred použitím lieku Palynziq užívať lieky ako je paracetamol, fexofenadín a/alebo ranitidín.
- Minimálne počas prvých 6 mesiacov liečby liekom Palynziq musíte mať pri podávaní lieku Palynziq niekoho pri sebe aspoň 1 hodinu po podaní injekcie, aby táto osoba sledovala, či nemáte prejavy a príznaky závažnej alergickej reakcie, a aby vám v prípade potreby podala injekciu adrenalínu a zavolała núdzovú lekársku pomoc.
 - Váš lekár túto osobu zaškolí, aby rozoznala prejavy a príznaky závažnej alergickej reakcie a vedela ako podať injekciu adrenalínu.
 - Váš lekár vám dá vedieť, či pozorovateľa potrebujete po dobu dlhšiu ako 6 mesiacov.
- Nemeňte príjem proteínov, pokiaľ vás o to nepožiadá váš lekár.

Ak použijete viac lieku Palynziq, ako máte

Ak použijete viac lieku Palynziq, ako máte, oznámte to svojmu lekárovi. Pozrite si časť 4, ktorá vám poskytne podrobnosti o tom, čo robiť na základe vašich príznakov.

Ak zabudnete použiť Palynziq

Ak vynecháte dávku, použijete ďalšiu dávku v pravidelnom čase. Nepoužívajte dvojnásobnú dávku lieku Palynziq, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Palynziq

Ak prestanete používať Palynziq, zvýšia sa pravdepodobne vaše hladiny fenylalanínu v krvi. Pred ukončením liečby liekom Palynziq sa poraďte so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Alergické reakcie sa vyskytujú veľmi často (*môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí*) a majú rôznu závažnosť. Príznaky alergickej reakcie môžu zahŕňať kožnú vyrážku, svrbenie, opuch hlavy alebo tváre, svrbenie alebo výtok z očí, kašeľ, problémy s dýchaním, sipot a pocit závratu. Váš lekár vám povie, ako zvládnuť akékoľvek alergické reakcie na základe ich závažnosti a predpíše vám ďalšie lieky na zvládnutie reakcie. Niektoré z týchto alergických reakcií môžu byť závažné, ako je to opísané nižšie, a budú vyžadovať okamžitú pozornosť.

Medzi závažné vedľajšie účinky patrí:

- Náhle závažné alergické reakcie: (*časté - môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí*). Prestaňte podávať injekciu lieku Palynziq, ak spozorujete akékoľvek náhle závažné prejavy alergie alebo kombináciu prejavov uvedených nižšie.
 - Opuch tváre, očí, pier, úst, hrdla, jazyka, rúk a/alebo nôh
 - Problémy s dýchaním alebo sipot
 - Zovretie v krku alebo pocit dusenia
 - Problémy s prehĺtaním alebo rozprávaním
 - Pociť závratu alebo mdloby
 - Strata kontroly nad močom alebo stolicou
 - Rýchly tep srdca
 - Žihľavka (ako je svrbiaca, hrudkovitá kožná vyrážka), ktorá sa rýchlo šíri
 - Začervenanie
 - Závažné žalúdočné kŕče alebo bolesť, vracanie alebo hnačka

Použite zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu podľa pokynov lekára a vyhľadajte okamžitú lekársku pomoc. Lekár vám na liečbu závažnej alergickej reakcie predpíše zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu. Váš lekár zaškolí a poučí vás, ako aj osobu, ktorá vám bude pomáhať, aby ste vedeli kedy a ako používať adrenalín. Zariadenie na injekčné podávanie adrenalínu majte vždy pri sebe.

Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak máte nasledovné:

- typ alergickej reakcie nazývanej sérová choroba, ktorá zahŕňa kombináciu horúčky (vysokéj teploty), vyrážky, bolesti svalov a kĺbov (*časté - môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí*)

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí

- začervenanie kože, opuch, podliatina, citlivosť alebo bolesť na mieste vpichu lieku Palynziq
- bolesť kĺbov
- zníženie faktorov C3 a C4 komplementu proteínov (ktoré sú súčasťou vášho imunitného systému) v krvnom obraze
- alergická reakcia
- príliš nízke hladiny fenylalanínu v krvnom obraze
- bolesť hlavy
- kožná vyrážka
- bolesť brucha
- nevoľnosť, tiež nazývaná nauzea
- vracanie
- žihľavka (vyvýšená svrbivá vyrážka na koži)
- svrbenie
- vypadávanie alebo strata vlasov
- kašeľ
- zvýšenie c-reaktívneho proteínu (CRP) v krvnom obraze (CRP je proteín, ktorý naznačuje, že máte zápal)
- opuchnuté žľazy v oblasti krku, podpazušia alebo slabín
- začervenanie kože
- bolesť svalov
- hnačka
- únava

Časté: môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí

- problémy s dýchaním
- stuhnutosť kĺbov
- opuch kĺbov
- stuhnutosť svalov
- kožná vyrážka s malými hrbolcami
- pľuzgierie alebo odlupovanie vonkajšej vrstvy kože

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Palynziq

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej striekačky, na kryte zásobníka a na škatuli po "EXP". Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C) Neuchovávajte v mrazničke.

V prípade potreby sa môže Palynziq uchovávať v uzavretom zásobníku mimo chladničky (pri teplote do 25 °C) po dobu do 30 dní, pričom musí byť mimo zdrojov tepla. Zaznamenajte dátum, kedy ste liek vybrali z chladničky, na jeho neotvorený zásobník. Ak sa tento liek uchováva mimo chladničky, do chladničky ho nesmiete vrátiť.

Nepoužívajte tento liek, ak je naplnená injekčná striekačka poškodená, alebo si všimnete, že roztok je sfarbený, zakalený alebo ak vidíte častice.

Pri likvidácii injekčných striekačiek postupujte podľa bezpečnostných pokynov. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Palynziq obsahuje

- Liečivo je pegvaliáza.
Každá 2,5 mg naplnená injekčná striekačka obsahuje 2,5 mg pegvaliázy v 0,5 ml roztoku.
Každá 10 mg naplnená injekčná striekačka obsahuje 10 mg pegvaliázy v 0,5 ml roztoku.
Každá 20 mg naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg pegvaliázy v 1 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú trometamol, chlorid trometamolu, chlorid sodný (ďalšie informácie môžete nájsť v časti 2), *trans*-škoricová kyselina, voda na injekcie.

Ako vyzerá Palynziq a obsah balenia

Palynziq injekčný roztok (injekcia) je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až svetložltý roztok. Naplnená injekčná striekačka obsahuje automatický kryt ihly.

Naplnená injekčná striekačka 2,5 mg (biely piest):

Každá škatuľa obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku s obsahom 2,5 mg.

Naplnená injekčná striekačka 10 mg (zelený piest):

Každá škatuľa obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku s obsahom 10 mg.

Naplnená injekčná striekačka 20 mg (modrý piest):

Každá škatuľa obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku alebo 10 naplnených injekčných striekačiek s obsahom 20 mg.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írsko
P43 R298

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/YYYY.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

7. Pokyny na použitie

PREDTÝM AKO ZAČNETE

Predtým, ako začnete používať naplnenú injekčnú striekačku Palynziq, a zakaždým, keď vám bude nanovo predpísaná, si prečítajte tieto pokyny na použitie. Môžu obsahovať nové informácie. Takisto sa so svojím poskytovateľom zdravotnej starostlivosti porozprávajte o vašom zdravotnom stave, či liečbe.

Pri používaní lieku Palynziq pozorne dodržiavajte tieto pokyny. Ak váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti rozhodne, že vy alebo váš ošetrovateľ môžete podať injekciu Palynziq doma, pred prvým podaním injekcie Palynziq vám alebo vášmu ošetrovateľovi ukáže, ako si ho máte podať. **Nepodávajte** Palynziq skôr, než vám alebo vášmu ošetrovateľovi poskytovateľ zdravotnej starostlivosti neukáže, ako Palynziq podať.

Porozprávajte sa so svojím poskytovateľom zdravotnej starostlivosti, ak máte otázky o tom, ako správne podať Palynziq.

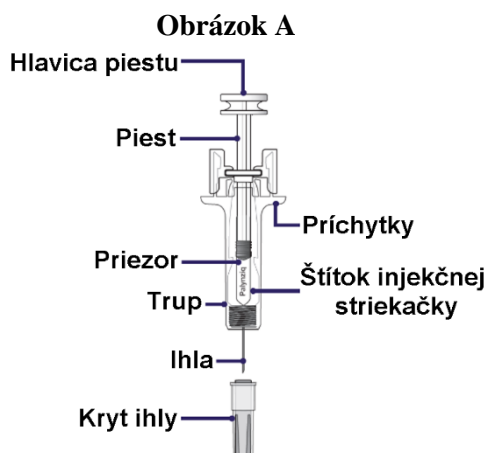
Vaše naplnené injekčné striekačky s nikým nezdieľajte.

Pokyny na uchovávanie nájdete v časti 5 „Ako uchovávať Palynziq“ v tejto písomnej informácii.

Dôležité informácie, ktoré máte vedieť o používaní vašej naplnenej injekčnej striekačky Palynziq:

- Každú naplnenú injekčnú striekačku Palynziq použite len raz. **Nepoužívajte** injekčnú striekačku Palynziq viac než raz.
- Piest **nikdy** nevyťahujte späť.
- **Neodstraňujte** kryt ihly dotedy, kým nie ste pripravení podať injekciu.

Obrázok A nižšie znázorňuje, ako vyzerá naplnená injekčná striekačka pred použitím.



Vyberte naplnenú (naplnené) injekčnú (injekčné) striekačku (striekačky) Palynziq vhodnú (vhodné) pre vašu dávku:

Keď dostanete naplnenú (naplnené) injekčnú (injekčné) striekačku (striekačky) Palynziq, skontrolujte, či je na krabičke (krabičkách) názov „Palynziq“.

- Naplnené injekčné striekačky Palynziq sa dodávajú v 3 rôznych koncentráciách: 2,5 mg, 10 mg a 20 mg.
- Je možné, že na predpísanú dávku budete potrebovať viac ako jednu naplnenú injekčnú striekačku. Váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vám povie, ktorú injekčnú striekačku alebo kombináciu injekčných striekačiek máte použiť. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.
- Pred podaním injekcie Palynziq skontrolujte každú škatuľku a injekčnú striekačku a uistite sa, že máte správnu naplnenú injekčnú striekačku na predpísanú dávku.

Obrázok B

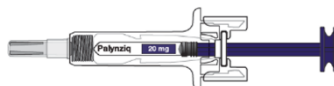
koncentrácia 2,5 mg



koncentrácia 10 mg



koncentrácia 20 mg



PRÍPRAVA NA PODANIE INJEKCIE

Krok 1: Pripravte si tieto pomôcky:

Pripravte si pomôcky potrebné na injekciu a umiestnite ich na čistý rovný povrch. Z chladničky vyberte toľko krabíc, koľko na dávku potrebujete.

Pomôcky, ktoré budete potrebovať na injekciu Palynziq:

- naplnená (naplnené) injekčná (injekčné) striekačka (striekačky) Palynziq v uzatvorenom zásobníku (zásobníkoch). Každý zásobník obsahuje 1 injekčnú striekačku;
- gázový tampón alebo vata;
- 1 alkoholový tampón;
- 1 obväz;
- 1 nádoba na likvidáciu ostrých predmetov alebo odolná proti prepichnutiu.

Krok 2: Odstráňte zásobník (zásobníky) Palynziq zo škatuľky a skontrolujte dátum expirácie:

- Z chladničky vyberte škatuľky potrebné na dávku. Skontrolujte dátum expirácie na škatuľke. Po uplynutí dátumu expirácie naplnenú injekčnú striekačku z tejto škatuľky nepoužívajte.
- Otvorte každú škatuľku a vyberte uzavretý zásobník potrebný na dávku.
- Umiestnite každý uzavretý zásobník na čistý, rovný povrch mimo dosahu detí a domácich zvierat.
- Škatuľku so zostávajúcimi zásobníkmi vráťte naspäť do chladničky. Ak nemáte k dispozícii chladničku, pozrite si časť 5 „Ako uchovávať Palynziq“ v tejto písomnej informácii.

Krok 3: Pred otvorením nechajte zásobník (zásobníky) Palynziq pri izbovej teplote po dobu 30 minút:

Uzavretý zásobník (zásobníky) nechajte pri izbovej teplote **po dobu najmenej 30 minút**. Podanie studenej injekcie lieku Palynziq môže byť nepríjemné.

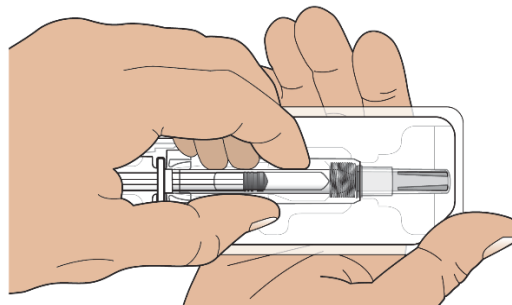
- **Nezohrievajte** naplnenú injekčnú striekačku žiadnym iným spôsobom. **Nepoužívajte** mikrovlnnú rúru a nedávajte ju do horúcej vody.

Krok 4: Injekčnú striekačku vyberte zo zásobníka:

Odlúpnite kryt zo zásobníka. Naplnenú injekčnú striekačku uchopíte v stredovej časti trupu a vyberte ju zo zásobníka (pozri obrázok C).

- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak vyzerá, že je poškodená alebo použitá. Na podanie injekcie použite novú naplnenú injekčnú striekačku.
- **Neodstraňujte** kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky.
- **Nepretrepávajte ani nekrúťte** injekčnú striekačku v rukách.

Obrázok C

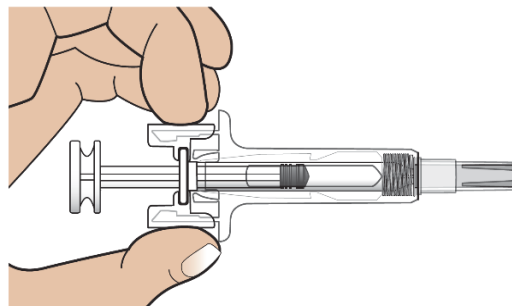


Krok 5: Skontrolujte koncentráciu v injekčnej striekačke a skontrolujte prítomnosť častíc:

Skontrolujte štítok injekčnej striekačky, aby ste sa uistili, že máte správnu koncentráciu pre predpísanú dávku. Cez prieszor sa pozrite na kvapalinu (pozri obrázok D). Kvapalina má byť číra a bezfarebná až svetložltá. Je normálne vidieť vzduchovú bublinu.

- **Netúkajte** na injekčnú striekačku a nesnažte sa bublinu vytlačiť.
- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak je kvapalina zakalená, sfarbená alebo sa v nej nachádzajú hrčky alebo častice. Na podanie injekcie použite novú naplnenú injekčnú striekačku.

Obrázok D



PODÁVANIE INJEKCIE PALYNZIQ

Krok 6: Vyberte miesto vpichu injekcie.

Odporúčané miesta vpichu sú:

- stredná časť prednej strany stehien,
- spodná časť brucha, s výnimkou oblasti do 5 cm okolo pupku.

Ak injekciu podáva opatrovatel', vhodné miesta vpichu sú tiež horná časť zadku a zadná strana hornej časti ramien (pozri obrázok E).

Poznámka:

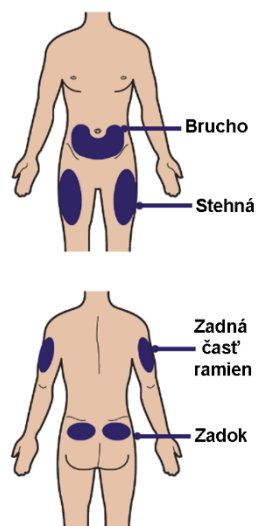
- **Nepodávajte** injekciu do materských znamienok, jaziev, modrín, vyrážok alebo do oblastí, kde je koža stvrdnutá, citlivá, červená, poškodená, spálená, zapálená alebo tetovaná.
- Ak je v rámci dennej dávky potrebné podať viac než 1 injekciu, miesta vpichu musia byť od seba vzdialené aspoň 5 cm (pozri obrázky E a F).
- Každý deň meňte (striedajte) miesta vpichu. Vyberte miesto vpichu, ktoré je od predchádzajúceho miesta vpichu vzdialené najmenej 5 centimetrov. Môže byť na rovnakej alebo inej časti tela (pozri obrázky E a F).

Krok 7: Poriadne si umyte ruky mydlom a vodou (pozri obrázok G).

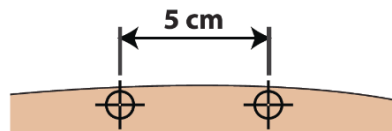
Krok 8: Vyčistite vybrané miesto vpichu alkoholovým tampónom. Pred podaním injekcie nechajte kožu vyschnúť na vzduchu aspoň 10 sekúnd (pozri obrázok H).

- **Nedotýkajte** sa očisteného miesta vpichu.
- **Neodstraňujte** kryt ihly, kým nie ste pripravení použiť Palynziq.
- Pred podaním injekcie skontrolujte, či nie je ihla poškodená alebo ohnutá.

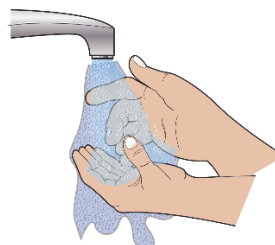
Obrázok E



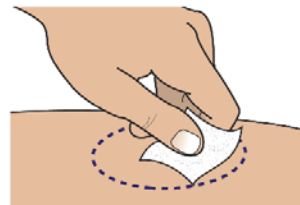
Obrázok F
Miesta vpichu musia byť od seba vzdialené minimálne 5 cm



Obrázok G



Obrázok H

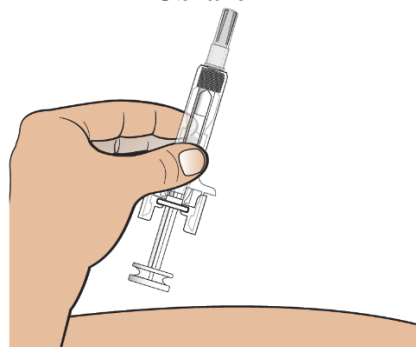


Injekčné podanie lieku Palynziq

Krok 9: Trup naplnenej injekčnej striekačky držte jednou rukou tak, aby bola ihla odvrátená smerom od vás (pozri obrázok I).

- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak vám spadla. Na podanie injekcie použite novú naplnenú injekčnú striekačku.

Obrázok I

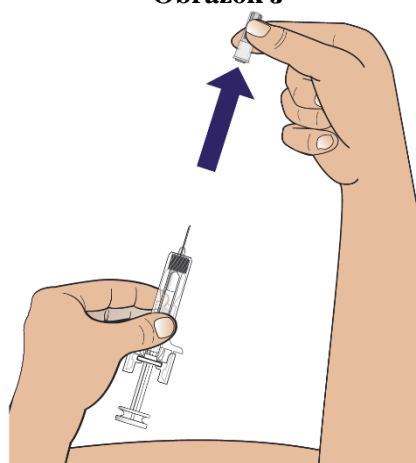


Krok 10: Rovným pohybom odstráňte z ihly kryt ihly (pozri obrázok J).

- **Netočte** krytom ihly počas odstraňovania.
- **Nedržte** naplnenú injekčnú striekačku za piest ani za hlavicu piestu pri odstraňovaní krytu.

Na špičke ihly môžete vidieť kvapku kvapaliny. Tento jav je normálny. **Nezotierajte** ju. Kryt ihly vyhod'te do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov alebo odolnej voči prepichnutiu.

Obrázok J



Krok 11: Držte trup naplnenej injekčnej striekačky v jednej ruke medzi palcom a ukazovákom. Druhou rukou zachyťte kožu okolo miesta vpichu. Kožu držte pevne (pozri obrázok K).

- **Nedotýkajte** sa hlavice piestu pri zasúvaní ihly do kože.

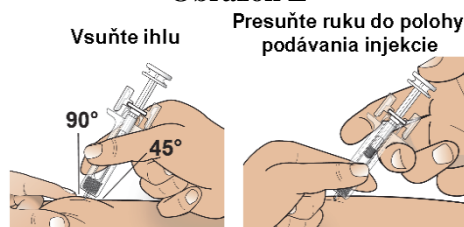
Obrázok K



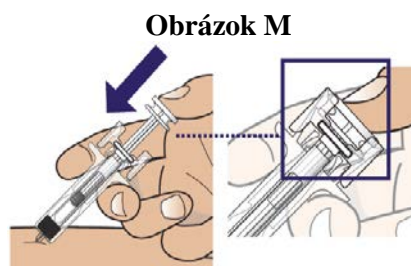
Krok 12: Rýchlym pohybom zasuňte celú ihlu do zovretej kože pod 45 až 90 stupňovým uhlom (pozri obrázok L).

Uvoľnite zovretú kožu. Touto rukou pevne držte spodnú časť injekčnej striekačky. Umiestnite palec druhej ruky na hlavicu piestu (pozri obrázok L).

Obrázok L



Krok 13: Palcom pomaly a rovnomerne stláčajte piest až na doraz, aby ste podali celý obsah lieku (pozri obrázok M). Pri koncentráciách 10 mg a 20 mg môže byť potrebný väčší tlak na podanie celého obsahu lieku.



Krok 14: Palec pomaly zdvíhajte, aby ste uvoľnili piest a umožnili tak automatické zakrytie ihly do trupu injekčnej striekačky (pozri obrázok N).



Ošetríte miesto vpichu

Krok 15: Ošetríte miesto vpichu (ak je to potrebné).

Ak na mieste vpichu vidíte kvapky krvi, pritlačte na miesto vpichu sterilnú vatú alebo gázu na približne 10 sekúnd. Ak je to potrebné, môžete prelepiť miesto vpichu náplastou.

Ak je potrebná viac ako jedna injekčná striekačka:

Krok 16: Ak vám poskytovateľ zdravotnej starostlivosti povie, že vaša dávka vyžaduje viac ako jednu injekčnú striekačku, opakujte kroky 4 až 15 uvedené vyššie pre každú injekčnú striekačku, ktorú použijete.

- **Poznámka: Nepodávajte** viaceré injekcie na tom istom mieste. Miesta vpichu musia byť od seba vzdialené aspoň 5 centimetrov. Pozri krok 6 pre výber miesta vpichu.
- Ak potrebujete na podanie jednej dávky použiť viacero injekčných striekačiek, injekcie máte podať v rovnakom čase. Dávky sa nemajú deliť a podávať po častiach v priebehu dňa.

Ak vaša dávka vyžaduje viac ako jednu injekčnú striekačku, ihneď opakujte kroky 4 až 15 uvedené vyššie pre každú injekčnú striekačku, ktorú použijete.

PO PODANÍ INJEKCIE

Zlikvidujte použité injekčné striekačky

Použité ihly a injekčné striekačky vyhodte ihneď po použití do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov alebo odolnej proti prepichnutiu. Poradte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, akým spôsobom nádobu správne zlikvidovať. Pri likvidácii injekčných striekačiek postupujte podľa bezpečnostných pokynov.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre pegvaliázu dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Z hľadiska dostupných údajov o hnačke a únava z klinických štúdií, literatúry a spontánných hlásení, vrátane niektorých prípadov s úzkou časovou súvislosťou považuje spravodajca výboru PRAC kauzálnu súvislosť medzi pegvaliázou a hnačkou a únavu za prinajmenšom opodstatnenú možnosť. Spravodajca výboru PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku v prípade liekov obsahujúcich pegvaliázu sa majú príslušne upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre pegvaliázu je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) pegvaliázu je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).