

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KRYSTEXXA 8 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 8 mg пеглотиказа (pegloticase) (8 mg/ml концентрат). Концентрацията показва количеството на уриказната част на пеглотиказата, без да се има предвид пегилирането.

Активното вещество пеглотиказа е ковалентен конюгат на уриказата, получен от генномодифициран щам на *Escherichia coli* и монометоксиполи (етилен гликол).

Действието на този продукт не трябва да се сравнява с това на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър до леко опалесцентен безцветен разтвор с pH 7.3±0.3.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

KRYSTEXXA е показан за лечение на тежка инвалидизираща хронична подагра с тофи при възрастни пациенти, които също могат да имат ерозивни поражения на ставите и при които нивото на пикочната киселина в серума не може да се нормализира при приложение на подходящата максимална доза инхибитори на ксантин оксидазата или при които тези лекарства са противопоказани (вж. точка 4.4).

Решението за лечение с KRYSTEXXA трябва да се основава на текущата оценка на ползите и рисковете за конкретния пациент (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар специалист с опит в диагнозата и лечението на тежка рефрактерна хронична подагра.

Лекарственият продукт трябва да бъде прилаган в лечебно заведение от медицински специалисти, подготвени да се справят с анафилаксия и реакции при инфузия. Изисква се внимателно наблюдение по време на инфузията и най-малко 2 часа след края на инфузията.

Трябва да бъде гарантирано наличие на оборудване за реанимация. Реакции на свръхчувствителност от забавен тип също са били докладвани.

Дозировка

Препоръчаната доза е 8 mg пеглотиказа, прилагана като интравенозна инфузия на всеки две седмици.

Преди инфузията пациентите трябва да получат премедикация, за да се минимализира рискът от свързаните с инфузията реакции, напр. антихистаминов препарат вечерта преди инфузията и

отново около 30 минути преди инфузията, както и парацетамол и кортикостероид непосредствено преди всяка инфузия (вж. точка 4.4).

Преди всяка инфузия се изисква проследяване на серумното ниво на пикочната киселина. KRYSTEXXA не трябва да се прилага, ако два пъти последователно са измерени нива над 6 mg/dl (360 μ mol/L) (вж. точка 4.4).

Преди започване на лечението, и особено преди проследяване на серумните нива на пикочната киселина в кръвта, пациентите трябва да прекъснат пероралното урат-понижаващо лечение и не трябва да започват лечение с перорално урат-понижаващо лекарство, докато се прилага KRYSTEXXA (вж. точка 4.4).

Оптималната продължителност на лечението не е установена (вж. точка 4.4). Продължителността на лечението трябва да се основава на поддържането на отговор (серумни нива на пикочната киселина < 6 mg/dl) и клиничната преценка.

Пациенти с бъбречно увреждане

Въз основа на сходните профили на ефикасност и безопасност на пеглотиказата при пациенти с креатининов клирънс под и над 50 ml/min, не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата за пациенти на 65 години и по-възрастни (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на KRYSTEXXA при деца и юноши под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

След разреждане с 250 ml разтвор на натриев хлорид, 4,5 mg/ml (0,45%) или 9 mg/ml (0,9%), KRYSTEXXA се прилага под формата на интравенозна инфузия в продължение на не по-малко от 2 часа с приблизителна скорост на вливане 2 ml/минута.

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен (G6PD) дефицит или други нарушения на клетъчния метаболизъм, за които се знае, че причиняват хемолиза и метхемоглобинемия. Всички пациенти с висок риск за G6PD дефицит (нар. пациенти от африкански или средиземноморски произход) трябва да бъдат прегледани за G6PD дефицит, преди да започне прилагането на KRYSTEXXA.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съотношението полза/риск трябва да се оценява за всеки отделен пациент постоянно, като се има предвид ефектът върху разнасянето на тофите, както и рискът от реакции, свързани с инфузията, подагрозни пристъпи и потенциално повишен сърдечно-съдов риск. Дългосрочният риск от профилактичното прилагане на лекарства за предотвратяване на реакции, свързани с инфузията, каквито са глюкокортикоидите, трябва също да бъде взет под внимание.

Данните за дългосрочно лечение от контролирани клинични проучвания са ограничени. Това трябва да се има предвид, когато се взема решение за терапия с продължителност повече от 6 месеца.

Реакции, свързани с инфузията/Анафилаксия

KRYSTEXXA може да предизвика тежък алергичен отговор, включително анафилактичен шок със сърдечен арест. Препоръчва се специално внимание при пациенти с предшестващо кардиопулмонално заболяване.

Пациентите трябва да бъдат предварително лекувани с антихистаминови препарати, кортикостероиди и парацетамол, и внимателно да бъдат наблюдавани за начало на нежелани реакции, предполагащи тежки реакции на свръхчувствителност, включващи анафилаксия, за най-малко 1 час след края на инфузията (вж. точка 4.8). Ако настъпи реакция към инфузията по време на приложението, инфузията трябва да се забави или да се спре и да се започне отново с по-бавна скорост на вливане, според преценката на лекаря.

Повечето реакции, свързани с инфузията, са наблюдавани, след загуба на терапевтичния отговор поради изработването на антипеглотиказни антитела, т.е. когато стойностите на серумната пикочна киселина са над 6 mg/dl (360 µmol/L). Поради това се изисква проследяване на серумното ниво на пикочната киселина преди всяка инфузия. Прилагането на KRYSTEXXA трябва да се преустанови, ако два пъти последователно са измерени нива над 6 mg/dl.

Тъй като едновременната употреба на перорална урат-понижаваща терапия може потенциално да маскира повишаването на пикочната киселина, свързано със загубата на отговор, пациентите, подложени едновременно на перорална урат-понижаваща терапия, могат да имат повишен риск от реакции, свързани с инфузията, и/или анафилаксия. Поради това се препоръчва да се прекъснат пероралните урат-понижаващи лекарства, преди започване на лечението, и да не се въвеждат урат-понижаващи средства, докато се прилага KRYSTEXXA.

Остри подагрозни атаки (подагрозен пристъп)

При започване на лечението често се наблюдава увеличаване на честотата на подагрозните пристъпи, вероятно в резултата на мобилизиране на урати от тъканните депа. За да се намали възможността за подагрозни пристъпи, след започване на лечението с KRYSTEXXA се препоръчва профилактика с колхицин или с нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС). Препоръчва се това лечение да стартира 1 седмица преди започването на KRYSTEXXA и да продължи най-малко 6 месеца, освен ако има медицински противопоказания или нетолерантност.

Не е необходимо KRYSTEXXA да се прекъсва поради пристъп на подагра, който трябва да бъде овладян едновременно, както е подходящо за конкретния пациент. Продължителното лечение с пеглотиказа намалява честотата и интензивността на подагрозните пристъпи.

Застойна сърдечна недостатъчност

KRYSTEXXA не е проучван официално при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, но малък брой пациенти с предшестващи сърдечно-съдови проблеми, които са лекувани с пеглотиказа в клинични изпитвания, получават влошаване на застойната сърдечна недостатъчност. Трябва да се внимава при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност и пациентите трябва да бъдат наблюдавани отблизо след инфузията.

Хемолиза и/или метхемоглобинемия

Ако настъпи хемолиза и/или метхемоглобинемия при пациенти, получаващи KRYSTEXXA, лечението трябва да бъде незабавно и окончателно преустановено и да се вземат подходящи мерки.

Пациенти с над 100 kg телесно тегло

По-ниска честота на отговор е наблюдавана при пациенти с над 100 kg телесно тегло; въпреки това, поради смущаващи фактори при малък обем на извадката, не е ясно дали при пациентите с над 100 kg телесно тегло дозата е оптимална, за да се постигне ефект. Също така има тенденция по-често да се наблюдават високи титри на антипеглотиказни антитела и реакции,

свързани с инфузията, при по-голяма част от пациентите в групата с такова тегло (вж. точка 4.8).

Повторно лечение с KRYSTEXXA

Съществуват много ограничени данни за повторно лечение след прекъсване на терапията за повече от 4 седмици. Поради имуногенността на KRYSTEXXA при пациентите, получаващи повторно лечение, може да съществува повишен риск от реакции, свързани с инфузията, включително анафилаксия. Затова се препоръчва пациентите, на които се прилагат повторни инфузии KRYSTEXXA след прекъсване на лечението, да се наблюдават внимателно.

Прием на натрий

KRYSTEXXA съдържа 4,2 mg натрий (по-малко от 1 mmol) на доза (практически не съдържа натрий).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Тъй като антипеглотиказни антитела могат да се свързват към PEG съставката на KRYSTEXXA, налице е потенциална възможност за свързване към други пегилирани продукти. Не е известно дали образуването на анти-PEG антитела може да намали ефикасността на други пегилирани лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата при бременни жени. Проучване за ембриофетално развитие при плъхове не показва директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродуктивна токсичност. Не са налични резултати от текущите проучвания за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). KRYSTEXXA не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали пеглотиказа или нейните метаболити се отделят в кърмата. Риск за новородените/кърмачетата не може да бъде изключен. По тази причина KRYSTEXXA не може да бъде използван по време на кърмене, освен в случай че ялната полза за майката надхвърля неизвестния риск за новороденото/кърмачето.

Фертилитет

Ефектът върху фертилитета на мъжа и жената не е проучван.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

KRYSTEXXA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите почувстват свързани с лечението симптоми, влияещи на способността им да се концентрират и да реагират (т.е. главоболие или замаяване), се препоръчва да не шофират или използват машини, докато ефектът отзвучи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В контролирани клинични изпитвания най-често съобщаваните сериозни нежелани лекарствени реакции са анафилаксия, която настъпва с честота от 6,5% (8/123) при пациенти, лекувани с 8 mg на всеки 2 седмици; реакции, свързани с инфузията, които настъпват с честота от 26% и подагрозни пристъпи, които са по-чести през първите 3 месеца от лечението.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Използвана е следната конвенция за класификация на нежеланите лекарствени реакции, съобщени във фаза 3 клинични изпитвания (вж. Таблица 1 по-долу): много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяко групиране по честота и системо-органен клас нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести: Хипергликемия Нечести: Хиперкалиемия
Сърдечни нарушения	Нечести: Влошаване на застойна сърдечна недостатъчност
Стомашно-чревни нарушения	Много чести: Гадене Чести: Повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести: Дерматит, уртикария, сърбеж, дразнене на кожата, сухота на кожата Нечести: Целулит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести: Пристъп на подагра Чести: Подуване на ставите
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота: Хемолиза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести: Реакция, свързана с инфузията Чести: Анафилаксия, грипоподобно състояние

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, може да настъпят след започване на всяка инфузия, въпреки че пациентите са получили премедикация с перорално антихистаминово средство, интравенозен кортикостероид и/или парацетамол, в повечето случаи по време на или до 1 час след завършване на инфузията. Първата реакция, свързана с инфузията, обикновено настъпва след 2^{та} до 4^{та} инфузия.

Най-честите признаци и симптоми на локални реакции, свързани с инфузията, са: еритем, сърбеж и обрив. Най-честите признаци и симптоми на системни реакции, свързани с инфузията, са: уртикария, диспнея, зачервяване на лицето, хиперхидроза, гръден дискомфорт или болка, втрисане и хипертония.

Анафилаксия (характеризираща се със стридор, хрипове, периорален оток/оток на езика или хемодинамична нестабилност, със или без обрив или уртикария) настъпва при 14 (5,1%) от общо 273 пациенти, лекувани с KRYSTEXXA в клинични проучвания. Един пациент, лекуван с KRYSTEXXA 8 mg всеки 4 седмици, е преживял реакция на свръхчувствителност от забавен тип.

В клинични изпитвания 91% от пациентите, които са получили реакция, свързана с инфузията, са имали ниво на серумната пикочна киселина над 6 mg/dl (360 $\mu\text{mol/L}$), поради образуването на антипеглотиказни антитела.

Реакциите, свързани с инфузията, показват тенденция да се появяват при по-голяма част от пациентите с телесно тегло над 100 kg. Такива реакции са съобщавани съответно при 54% от пациентите в групата с тегло 70 до ≤ 100 kg, при 70% от пациентите в групата с тегло > 100 до ≤ 120 kg и при 75% от пациентите в групата с тегло > 120 kg.

Много реакции, свързани с инфузията, отзвучават след забавяне или спиране на инфузията, преди рестартиране на инфузията с по-бавна скорост на вливане. Други реакции се овладяват чрез поддържащо лечение с интравенозно вливане на течности, допълнително приложение на глюкокортикоиди или антихистаминови средства, или след прекратяване на инфузията и с адреналин при анафилактични реакции.

В постмаркетингови условия, са съобщени тежки анафилактични реакции, включително загуба на съзнание, циркулаторен колапс и сърдечен арест, които са изисквали транспортиране в спешно отделение.

Подагрозни пристъпи

Честотата на подагрозни пристъпи може да се увеличи след започване на лечението с KRYSTEXXA, въпреки профилактиката на подагрозни пристъпи с колхицин или НСПВС, но честотата и тежестта на подагрозните пристъпи намаляват след 3 месеца терапия с KRYSTEXXA.

В клинични изпитвания процентът на пациентите, които са имали пристъпи през първите 3 месеца, е 75% при пациенти, лекувани с KRYSTEXXA 8 mg на всеки 2 седмици, в сравнение с 54% при пациентите, лекувани с плацебо. Това е сравнимо с честота на пристъпите от 41% и 67% в същите групи през следващите 3 месеца, а подагрозните пристъпи при пациенти, които са получили 8 mg пеглотиказа на всеки 2 седмици за повече от една година са редки.

Имуногенност

При клинични изпитвания антипеглотиказни антитела (IgM и IgG) се образуват при 89% от пациентите, лекувани с 8 mg KRYSTEXXA всеки 2 седмици, и при 15% в плацебо групата. Анти-PEG антитела също се образуват при 41% от пациентите, лекувани с 8 mg KRYSTEXXA всеки 2 седмици.

Високите титри на антипеглотиказни антитела се свързват с неуспех за поддържане на нормализирането на пикочната киселина (<6 mg/dl).

Също така при пациентите с високи титри на антипеглотиказни антитела има по-висока честота на реакции, свързани с инфузията: 46% (18 от 39) при групата с KRYSTEXXA на всеки 2 седмици в сравнение с 9% (4 от 46) при пациентите с ниски титри на антитела или без антитела.

4.9 Предозиране

По време на клиничното разработване няма съобщения за случаи на предозиране с KRYSTEXXA. Максималната доза, която е прилагана като единична интравенозна доза по време на клиничните проучвания, е 12 mg. Постмаркетингов доклад документира приложението на съдържанието на два флакона (16 mg) без каквито и да било нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на KRYSTEXXA.

Препоръчително е пациентите със съмнение за предозиране да бъдат наблюдавани и да се започне прилагането на общи поддържащи мерки, тъй като няма установен специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиподагрозни препарати, други антиподагрозни препарати, АТС код: M04AX02

Пеглотиказа е ензимът уриказата, конюгиран с mPEG със средна степен на заместване 40,8 mol на mPEG/mol протеин (10,2 mol на mPEG/мономерна субединица от зрелия хомотетрамерен

протеин уриказа). Средната молекулна маса на пеглотиказата е приблизително 545 kDa, от която протеиновата част представлява приблизително 137 kDa.

Механизъм на действие

Пеглотиказата катализира превръщането на пикочна киселина в инертния, високо водоразтворим метаболит алантоин, с водороден пероксид и въглероден диоксид като оксидативни вторични продукти. Алантоин се елиминира чрез бъбречна екскреция, като по този начин намалява серумната пикочна киселина. Това предизвиква концентрационен градиент между серумната пикочна киселина и отложения мононатриев урат в тъканите/ставите, в резултат на което уратът мигрира от тъканите/ставите, което прави възможно превръщането му в алантоин.

Фармакодинамични ефекти

В клиничните изпитвания, средните нива на плазмената пикочна киселина (ППК) спадат до 0,7 mg/dl приблизително 24 часа след първата доза пеглотиказа при пациенти, лекувани с KRYSTEXXA 8 mg на всеки 2 седмици в сравнение със средна ППК 8,2 mg/dl при плацебо-третираните пациенти.

Пикочната киселина в плазмата намалява с увеличаване на дозата или концентрацията на пеглотиказа. Трайно намаляване на пикочната киселина в плазмата под концентрацията на насищане 6 mg/dl се наблюдава за повече от 12 дни с единични дози от 8 mg и 12 mg.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на KRYSTEXXA са оценени в две реплицирани пилотни изпитвания Фаза III (GOUT 1 и GOUT 2), които са проведени при 212 възрастни пациенти с хронична подагра, рефрактерна на алопуринол.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:2:1 да получават 8 mg на всеки 2 седмици или на всеки 4 седмици, или плацебо в продължение на 6 месеца. Средното изходно ниво на ППК е 9,8 mg/dl. Седемдесет и един процента (71%) от пациентите имат тофи при започване на изследването. Средният брой подагрозни пристъпи на пациент е 10 през 18-те месеца преди включване в изпитването.

Първичната крайна точка при двете изпитвания е процента от пациентите, отговорили на лечението, които достигат ниво на плазмена пикочна киселина (ППК) по-малко от 0,36 mmol/L (6 mg/dl) за най-малко 80% от времето в продължение на месец 3 и месец 6.

Както е показано в таблица 2, по-голямата част от пациентите, лекувани с KRYSTEXXA 8 mg всеки 2 седмици, отговарят на лечението в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Отговарящите на лечението поддържат стойности на ППК < 6 mg/dl през целия 6-месечен лечебен период. Въпреки че 4-седмичната схема също демонстрира ефикасност по отношение на първоначалната крайна точка, тази схема се свързва с увеличена честота на реакции, свързани с инфузията.

Таблица 2. Плазмена пикочна киселина < 6 mg/dl за поне 80% от времето в продължение на месеци 3 и 6

Лечебна група	N	Брой (%) участници, които изпълват критериите за отговор	95% доверителен интервал ¹	р-стойност ²
GOUT³ 1				
Пеглотиказа 8 mg всеки 2 седмици	43	20 (47%)	[32%, 61%]	<0,001
Пеглотиказа 8 mg всеки 4 седмици	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0,044
Плацебо	20	0 (0%)		
GOUT³ 2				
Пеглотиказа 8 mg всеки 2 седмици	42	16 (38%)	[23%, 53%]	<0,001
Пеглотиказа 8 mg всеки 4 седмици	43	21 (49%)	[34%, 64%]	<0,001
Плацебо	23	0 (0%)		

¹ 95% доверителен интервал за разлики в честотата на отговор между групата с пеглотиказа в сравнение с плацебо

² Р-стойност чрез използване на точния тест на Fisher за сравняване на групата с пеглотиказа спрямо плацебо

³ GOUT = Резултати за подаграта и урат-понижаваща терапия (Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy)

Ефектът от лечението върху тофите е оценяван чрез използване на стандартизирана дигитална фотография и анализ на образа от централен рецензент, на сляпо по отношение на назначеното лечение. Както е показано на таблица 3, на 6-я месец процентът на пациентите, които достигат пълен отговор по отношение на тофите (определен като 100% разнасяне на най-малко една прицелна тофа без появата на нови тофи или прогресиране на съществуващи тофи), е 29,0% при пациентите, лекувани с 8 mg пеглотиказа всеки 2 седмици, в сравнение с 6,9% при пациентите на плацебо, като са изключени пациентите с липсващи данни, при които лечението се счита за неуспешно.

Таблица 3. Обобщени данни за пълно разнасяне на тофите (Сборен анализ от GOUT 1 и GOUT 2)

Времева точка за оценка	8 mg пеглотиказа всеки 2 седмици (N = 62)		Плацебо (N = 29)		р-стойност ³
	N ¹	Брой пациенти с пълно разнасяне (%) ²	N ¹	Брой пациенти с пълно разнасяне (%) ²	
Седмица 13	46	10 (16,1%)	25	0 (0,0%)	p≤0,05
Седмица 19	44	16 (25,8%)	26	2 (6,9%)	p≤0,05
Седмица 25	40	18 (29,0%)	25	2 (6,9%)	p≤0,05

¹ Брой пациенти с налични данни

² Пациентите с липсващи данни, при които лечението се счита за неуспешно

³ р-стойности, базирани на точния тест на Фишер при сравняване на пеглотиказа с плацебо

HAQ-PGA скоровете са 42,4 на изходно ниво срещу 27,1 на седмица 25 при пациенти, лекувани с пеглотиказа 8 mg всеки 2 седмици, в сравнение с 51,6 срещу 53,4 в плацебо групата (p≤0.001).

HAQ-DI скоровете са 1,1 на изходно ниво срещу 0,84 на седмица 25 при пациенти, лекувани с пеглотиказа 8 mg всеки 2 седмици в сравнение с 1,2 срещу 1,3 при плацебо групата (p≤0.01).

Скоровете за болка, при използване на визуална аналогова скала, са 44,2 на изходно ниво срещу

28,4 на седмица 25 при пациенти, лекувани с пеглотиказа 8 mg всеки 2 седмици в сравнение с 53,9 срещу 57,2 в плацебо групата ($p \leq 0,001$).

Между другите вторични крайни точки, понижаване спрямо изходното ниво на броя на чувствителните и подути стави се наблюдава при пациенти, лекувани с KRYSTEXXA на всеки 2 седмици, докато при пациентите с плацебо има малка промяна.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с KRYSTEXXA в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение и/или предпазване от хиперурикемия, свързана с тумор-лизис синдром (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

KRYSTEXXA се прилага чрез интравенозна инфузия с T_{max} 2,25 часа (диапазон: 1,92 – 4,25 часа за първоначалната доза). Има потенциална възможност за известно кумулиране при схема на прилагане 8 mg KRYSTEXXA на всеки две седмици, поради дългия полуживот на пеглотиказа (214 часа; диапазон: 123 – 444 часа за терминален полуживот). Средната C_{max} , изчислена въз основа на последната инфузия е 2,17 $\mu\text{g/ml}$ (диапазон: 1,25 – 4,77). Средната площ под кривата плазмена концентрация на KRYSTEXXA спрямо време в стационарно състояние (AUC_{0-t}) е 445 $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ (диапазон: 223 – 1 040 $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$). От предклиничните проучвания е известно, че елиминирането на пеглотиказата става чрез бъбречна/уринна екскреция. За PEG-частта е вероятно екскрецията с урината да е основния път на елиминиране.

Популационните фармакокинетични анализи показват, че възрастта, пола и теглото не влияят върху фармакокинетиката на пеглотиказата. Антипеглотиказните антитела са свързани с увеличаване на CL и V_c , определено чрез компартиментен анализ. Клирънсът е 0,0145 L/h с диапазон 0,00904 – 0,0229, когато няма повишаване на антипеглотиказните антитела и 0,0193 L/h с диапазон 0,00675 – 0,0340, когато има повишаване на антипеглотиказните антитела. Обемът на разпределение е 4.45 L с диапазон 2,62 - 5,89, когато няма повишаване на антипеглотиказните антитела и 5,77 L с диапазон 2,77 – 10,6, когато има повишаване на антипеглотиказните антитела.

Фаза 1 фармакокинетиката показва пропорционалност в дозовия интервал (0,5 - 8 mg), както е отразено в C_{max} стойностите. Въпреки това, поради вариабилност в AUC стойностите, не се наблюдава AUC -пропорционалност, което може да е отражение на клирънс на антитела при някои от пациентите.

Фармакокинетичен/фармакодинамичен анализ показва, че по-високите дози са свързани с по-ниски нива на пикочната киселина и по-бързо намаляване на тези нива, отколкото по-ниските дози. Антителата срещу пеглотиказа, свързани с клирънса на пеглотиказа водят до малка стимулация на елиминирането на урати. При пациентите, които нямат антипеглотиказни антитела, които очистват пеглотиказата, има значим ефект върху стимулирането на елиминирането на урати. Нито телесното тегло, нито изходния креатининовият клирънс имат значим ефект върху фармакодинамичния отговор.

Специални популации

Не са проведени официални проучвания за изследване на ефектите на бъбречната недостатъчност върху фармакокинетиката на пеглотиказа. Общо 32% (27 от 85) от пациентите, лекувани с 8 mg KRYSTEXXA на всеки 2 седмици, имат креатининов клирънс $\leq 62,5 \text{ ml/min}$.

Не са проведени официални проучвания за изследване на ефектите на чернодробно увреждане.

В клиничните проучвания 34% (29 от 85) от пациентите, лекувани с KRYSTEXXA 8 mg на всеки 2 седмици, са на 65-годишна възраст и по-възрастни, и 12% (10 от 85) са на 75-годишна възраст и по-възрастни. Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността

между по-възрастни и по-млади пациенти, но не може да се изключи по-голяма чувствителност на някои от по-възрастните индивиди. Не е необходима корекция на дозата за пациенти на 65-годишна възраст и по-възрастни.

Фармакокинетиката на KRYSTEXXA не е проучвана при деца и юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за токсичност при многократно прилагане с KRYSTEXXA при плъхове и кучета, в различни тъкани е наблюдавана поява на вакуоли, съдържащи пеглотиказа. Степента на вакуолизация и броят на засегнатите тъкани изглежда зависи от приложената доза пеглотиказа и продължителността на експозицията. Потенциалното клинично значение на тези находки засега не е известно; няма нежелани реакции, които да се свързват с наличието на вакуоли.

Не са извършвани предклинични проучвания, които да оценят карциногенния и мутагенен потенциал.

При проучването с бременни плъхове не е имало доказателства за ембриотоксичност или тератогенност при 46 пъти клиничната експозиция (AUC). Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжки или женски плъхове. Проучвания за пренатално и постнатално развитие при плъхове, както и за ембриофеталното развитие при зайци са в ход.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динариев хидрогенфосфат дихидрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

Доказана е физична и химична стабилност на KRYSTEXXA, разреден в 250 ml натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) или 9 mg/ml (0,9%), за 4 часа при 2°C до 8°C и при стайна температура (20°C до 25°C), ако разтворът е приготвен, както е описано в точка 6.6. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако разрежданият разтвор не се използва веднага, може да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Разтворът трябва да се използва в рамките на 4 часа след разреждането (вж. точка 6.6).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява. Да не се разклаща.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2 ml флакон (стъкло тип I) с бромобутилова гумена запушалка с тefлоново покритие и алуминиева обкатка с полипропиленово отчупващо се капаче, съдържащ 1 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Вид опаковка: 1 флакон

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за приготвяне:

- Флаконът KRYSTEXXA трябва да се провери визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди разреждане и приложение. Трябва да се използват само разтвори, които са бистри до леко опалесцентни, безцветни и без видими частици.
- Подходяща асептична техника трябва да се използва при приготвяне на инфузията. Флаконът не трябва да се разклаща.
- KRYSTEXXA 1 ml трябва да се изтегли от флакона в стерилна спринцовка.
- 1 ml KRYSTEXXA трябва да се инжектира в един 250 ml сак с инжекционен/инфузионен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) или 9 mg/ml (0,9%).
- Инфузионният сак, съдържащ разределения разтвор KRYSTEXXA, трябва да бъде обърнат наобратно няколко пъти внимателно, за да се осигури пълно смесване. Инфузионният сак, съдържащ разреден KRYSTEXXA, не трябва да се разклаща.
- Преди приложение разределеният разтвор на KRYSTEXXA трябва да бъде оставен да достигне стайна температура. KRYSTEXXA във флакон или в течност за интравенозна инфузия не трябва да се подлага на изкуствено затопляне (например топла вода, микровълнова печка).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Crealta Pharmaceuticals Ireland Limited
Commercial House, Millbank Business Park, Lower Lucan Road, Lucan, Co. Dublin
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/810/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08/01/2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество

Bio-Technology General (Israel) Ltd.
Be'er Tuvia Industrial Zone
P.O. Box 571
Kiryat Malachi 83104
Израел

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

United Drug, plc
United Drug House
Magna Business Park
Magna Drive, Citywest Road
Dublin 24
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност, съгласно Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР).

Съгласно указанията на СНМР относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПДБ

Цикълът на ПДБ за лекарствения продукт трябва да следва стандартните изисквания.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

В определения срок ПРУ ще изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>M0402: Постмаркетингово обсервационно проучване с пеглотиказа в ЕС</p> <p>Заявителят трябва да проведе дългосрочно обсервационно проучване в ЕС до края на декември 2018 г. за безопасност на пеглотиказа, използвана при възрастни хиперурикемични пациенти с тежка инвалидираща хронична подагра с тофи и данни за ефикасност и безопасност при пациенти с повторна експозиция. Заявителят трябва да представя ежегодно междинни доклади.</p>	<p>Протокол за проучването в рамките на 2 месеца след решението на Комисията</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KRYSTEXXA 8 mg концентрат за инфузионен разтвор
пеглотиказа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 8 mg пеглотиказа (8 mg/ml концентрат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид,
вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Да не се разклаща.
Само за еднократна употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява .
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Crealta Pharmaceuticals Ireland Limited
Commercial House, Millbank Business Park, Lower Lucan Road, Lucan, Co. Dublin
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/810/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

KRYSTEXXA 8 mg концентрат за инфузионен разтвор
пеглотиказа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Перт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

8 mg/1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

KRYSTEXXA 8 mg концентрат за инфузионен разтвор пеглотиказа

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява KRYSTEXXA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете KRYSTEXXA
3. Как да използвате KRYSTEXXA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате KRYSTEXXA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява KRYSTEXXA и за какво се използва

KRYSTEXXA съдържа активното вещество пеглотиказа. Пеглотиказата принадлежи към класа антиподагрозни лекарства .

Пеглотиказата се използва за лечение на тежка, хронична подагра при възрастни пациенти, които имат едно или повече подкожни болезнени отлагания на кристали пикочна киселина, които им причиняват затруднения при извършването на ежедневни дейности и които не се повлияват или не могат да приемат други лекарства против подагра.

Как действа KRYSTEXXA

Хората с подагра имат твърде много пикочна киселина в организма. Пикочната киселина се отлага като кристали в ставите, бъбреците и други органи, което може да предизвика силна болка, зачервяване и подуване (възпаление).

KRYSTEXXA съдържа ензим, наречен уриказата, който превръща пикочната киселина във вещество, наречено алантоин, което може да бъде отстранено лесно чрез урината.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете KRYSTEXXA

Не използвайте KRYSTEXXA

- ако сте алергични към пеглотиказа или към други урикази, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате рядко кръвно заболяване, наречено глюкозо 6-фосфат дехидрогеназа (G6PD) дефицит или фавизъм. Вашият лекар може да Ви изследва за G6PD, преди да започнете лечение с KRYSTEXXA.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате KRYSTEXXA:

- ако в момента приемате други лекарства за понижаване на нивото на пикочната киселина
- ако Ви е казано, че имате сърдечна недостатъчност

- ако някога Ви е казвано, че имате ензимен дефицит, който причинява анемия
- ако тежите над 100 kg
- ако преди сте лекувани с KRYSTEXXA

Наблюдение по време на лечението

Вашият лекар ще Ви назначи кръвна проба за определяне на нивото на пикочната киселина преди всяка доза, за да е сигурно, че Вие трябва да продължите да приемате KRYSTEXXA.

Деца и юноши

KRYSTEXXA не е проучван при деца и юноши на възраст под 18 години. Затова това лекарство не се препоръчва за тази възрастова група.

Други лекарства и KRYSTEXXA

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Особено важно е да информирате Вашия лекар, ако в момента приемате други урат-понижаващи лекарства (като алопуринол или фебуксостат) или лекарства, съдържащи полиетиленгликол (PEG) (като пегилиран интерферон или доксорубицин). Тези лекарства могат да Ви изложат на висок риск от реакция, свързана с инфузията.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не употребявайте KRYSTEXXA, ако сте бременна или кърмите, тъй като не е известно как това може да се отрази на Вас или на Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

KRYSTEXXA има малък ефект или няма ефект върху способността Ви да шофирате. Ако не се чувствате добре, имате симптоми като замаяване или главоболие, или чувствате отпадналост след получаване на KRYSTEXXA, Вие не трябва да шофирате или да работите с машини.

KRYSTEXXA съдържа натрий

KRYSTEXXA съдържа 4,2 mg натрий на доза, което означава, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате KRYSTEXXA

KRYSTEXXA трябва да Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра с опит в лечението на тежка хронична подагра в медицински център.

Колко KRYSTEXXA се прилага

Препоръчителната доза KRYSTEXXA е 8 mg. Тази доза не е адаптирана за тегло, възраст или бъбречно заболяване.

Преди да започнете лечение с KRYSTEXXA, Вашият лекар може да Ви препоръча да приемете други лекарства (като антихистаминови средства, парацетамол и кортикостероид) за намаляване на риска да получите реакции, свързани с инфузията, дължащи се на това лечение. Приемайте тези лекарства съгласно указанията на Вашия лекар.

Как се прилага KRYSTEXXA

KRYSTEXXA се инжектира бавно във вена (интравенозна инфузия), като лечебната манипулацията ще трае около 2 часа, понякога и по-дълго. Ако имате нежелани реакции по време на инфузията, Вашият лекар може да спре или да коригира лечението. Също така Вашият лекар може да Ви помоли да почакате след лечебната процедура, за да бъде сигурен, че Вие няма да получите реакции, свързани с инфузията.

Вие трябва да приемате KRYSTEXXA всеки 2 седмици.

Ако сте спрели приема на KRYSTEXXA и след това отново започнете лечение, Вие може да имате по-висок риск от реакции, свързани с инфузията, включително тежки остри алергични реакции (анафилаксия), така че Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно, когато подновите лечението.

Също така Вашият лекар ще Ви назначи кръвна проба за измерване на пикочната киселина преди следващата Ви доза, за да е сигурно, че Вие трябва да продължите да приемате KRYSTEXXA.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции са: тежки остри алергични реакции (**чести**), реакции, свързани с инфузията (**много чести**), и подагрозни пристъпи (**много чести**).

KRYSTEXXA ще бъде прилаган от лекар или медицинска сестра, който ще Ви наблюдава за нежелани реакции, докато получавате KRYSTEXXA и известно време след това.

Тежките алергични реакции (**чести**) включват припадък, внезапен спад на кръвното налягане и сърдечен арест. Алергичните реакции обикновено настъпват в рамките на 2 часа след инфузията, но може да настъпят и по-късно.

Ако внезапно забележите:

- оток на гърлото, езика или друга част от тялото си
- стягане в гърлото, дрезгав глас или затруднено преглъщане
- задух, свиркащо дишане или проблеми с дишането
- обрив, сърбеж или уртикария

информирайте НЕЗАБАВНО Вашия лекар или медицинска сестра, тъй като всяка от тези прояви може да бъде симптом на сериозна алергична реакция.

Най-честите признаци и симптоми на местни реакции, свързани с инфузията, са: зачервяване на мястото на инжектиране, сърбеж и обрив. Най-честите признаци и симптоми на общи реакции, свързани с инфузията, са: уртикария, задух, зачервяване на лицето, изпотяване, гръден дискомфорт или болка, втрисане, и високо кръвно налягане.

По-вероятно е алергичните реакции да се появят при пациенти, които тежат повече от 100 kg.

Често се наблюдава зачестяване на подагрозните пристъпи при започване на KRYSTEXXA. Вашият лекар може да предпише лекарства, за да се намали вероятността от подагрозни пристъпи след започване на KRYSTEXXA

Не налага преустановяване на KRYSTEXXA поради подагрозен пристъп.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души): уртикария, кожен обрив, сърбеж, суха или раздразнена кожа, гадене

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души): високи нива на кръвната захар, повръщане, подуване на ставите, грипоподобни симптоми

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души): влошаване на един тип сърдечно заболяване, наречено застойна сърдечна недостатъчност, инфекция на кожата, повишени нива на калий в кръвта

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка): разрушаване на червени кръвни клетки

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате KRYSTEXXA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство ще се съхранява в лечебното заведение, в което се прилага.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

От бактериологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако разределеният разтвор не се използва веднага, може да се съхранява в хладилник (2 °C до 8°C). Разтворът трябва да се използва в рамките на 4 часа след разреждане.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някакви частици или промяна в цвета на разределения разтвор.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа KRYSTEXXA

- Активното вещество е пеглотиказа. Всеки флакон съдържа 8 mg пеглотиказа (8 mg/ml концентрат).
- Другите съставки са динатриев хидрогенфосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, натриев хлорид, вода за инжекции.

Как изглежда KRYSTEXXA и какво съдържа опаковката

KRYSTEXXA 8 mg концентрат за инфузионен разтвор се доставя в стъклен флакон от 2 ml, съдържащ 1 ml концентрат. KRYSTEXXA е бистър до леко опалесцентен, безцветен разтвор.

Вид опаковка от 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Crealta Pharmaceuticals Ireland Limited

Commercial House, Millbank Business Park, Lower Lucan Road, Lucan, Co. Dublin

Ирландия

Производител
United Drug, plc
United Drug House
Magna Business Park
Magna Drive, Citywest Road
Dublin 24
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

KRYSTEXXA трябва да се приготви, както следва:

Инструкции за приготвяне на инфузионния разтвор:

- Флаконът KRYSTEXXA трябва да се провери визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди разреждане и прилагане. Трябва да се използват само разтвори, които са бистри до леко опалесцентни, безцветни и без видими частици.
- Подходяща асептична техника трябва да се използва при приготвяне на инфузията. Флаконът не трябва да се разклаща.
- 1 ml KRYSTEXXA трябва да се изтегли от флакона в стерилна спринцовка.
- 1 ml KRYSTEXXA трябва да се инжектира в един 250 ml сак с инжекционен/инфузионен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) или 9 mg/ml (0,9%).
- Инфузионният сак, съдържащ разределения разтвор KRYSTEXXA, трябва да се обърне няколко пъти внимателно, за да се осигури пълно смесване. Инфузионният сак, съдържащ разреден KRYSTEXXA, не трябва да се разклаща.
- Преди приложение разределеният разтвор на KRYSTEXXA трябва да се остави да достигне стайна температура. KRYSTEXXA във флакон или в интравенозна инфузионна течност никога не трябва да се подлага на изкуствено затопяне (например, топла вода, микровълнова печка).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приложение IV

Научни заключения и основания за препоръчване на промяна на условията на
Разрешението за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за пеглотиказа, научните заключения на CHMP са, както следва:

Научни заключения и основания за промяна на условията на Разрешенията за употреба

В този периодичен актуализиран доклад за безопасност са подадени доклади за свързани с инфузията реакции или анафилаксия, съвпадащи със съпътстващата употреба на перорални урат-понижаващи лекарства, като се съобщават реакции, свързани с инфузията при 28 случая и 9 случая с анафилактични реакции. Тъй като развитието на тези нежелани реакции могат да бъдат предотвратени при поне някои от тези случаи, ако пациентите не са били на съпътстващо лечение с урат-понижаващи средства, трябва да се направи една поправка на кратката характеристика на продукта, подчертаваща важността на спирането на лечението с урат-понижаващи средства поради маскиращия ефект върху резултатите от тестове за нивото на пикочната киселина в кръвта (и следователно повишаване на риска за реакции, свързани с инфузията и анафилактични реакции). Ревизираният ред на двата съответни параграфа има за цел да подчертае корелацията между съпътстващо лечение с урат-понижаващи лекарства и измерванията на серумната пикочна киселина. В допълнение, е включена поправка по отношение на продължителността на времето за наблюдение след края на инфузията от 1 час на 2 часа като предпазна мярка, заедно с твърдение, че има съобщения и за реакции на свръхчувствителност от забавен тип.

По тази причина предвид наличните данни по отношение на анафилаксия и реакции, свързани с инфузията, Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност приема, че промените на продуктовата информация са основателни.

CHMP е съгласен с научните заключения, направени от PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението за употреба

Въз основа на научните заключения за пеглотиказа CHMP е на мнение, че съотношението полза/риск за съдържащия пеглотиказа лекарствен продукт е благоприятно при спазване на предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна в условията на Разрешението(ята) за употреба.