

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KRYSTEXXA 8 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ampulli sisältää 8 mg peglotikaasia (8 mg/ml konsentraatti). Vahvuus osoittaa peglotikaasin urikaasiosan määrän ilman, että pegylaatiota on otettu huomioon.

Vaikuttava aine peglotikaasi on geneettisesti muunnellun *Escherichia colin* tuottaman urikaasin ja monometoksipolyn (etyleeniglykoli) kovalentti konjugaatti.

Tämän valmisteetehoa ei pidä verrata toiseen samaan terapeuttiseen luokkaan kuuluvaan pegyloituun tai pegyloimattomaan proteiiniin.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas tai heikosti opaalinhohtoinen väritön liuos, jonka pH on $7,3 \pm 0,3$.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

KRYSTEXXA on tarkoitettu vakavan invalidisoivan kroonisen kihdin, johon liittyy virtsahappokyhmyjä, hoitoon aikuispotilailla, joilla voi esiintyä myös nivelten eroosiota ja joilla seerumin virtsahappopitoisuus ei ole normalisoitunut ksantiinioksidaasin estäjien suurimmalla hyväksyttävällä annoksella tai joille nämä lääkevalmisteet ovat vasta-aiheisia (katso kohta 4.4).

Päätöksen KRYSTEXXA-hoidon aloittamisesta on perustuttava jatkuvaan ja potilaskohtaiseen hyötyjen ja riskien arviointiin (katso kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan erikoislääkärin on oltava perehtynyt vakavan refraktaarisen kroonisen kihdin diagnosointiin ja hoitoon.

Lääkevalmistetta saa antaa vain terveydenhuoltohenkilöstö hoitoympäristössä, jossa on valmius anafylaksian ja infuusioreaktioiden hoitoon. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti infuusion aikana ja vähintään 2 tunnin ajan infuusion jälkeen. Elvytysvälineistön saatavuus on varmistettava. Myös viivästyneitä yliherkkyysoireita on raportoitu.

Annostus

Suosittelava annos on 8 mg peglotikaasia laskimonsisäisenä infuusiona kahden viikon välein.

Ennen infuusiota potilaille on annettava infuusioon liittyvien reaktioiden riskiä pienentävää esilääkitystä, kuten esimerkiksi antihistamiinia edeltävänä iltana ja uudelleen noin 30 minuuttia ennen infuusiota sekä parasetamolia ja kortikosteroidia juuri ennen jokaista infuusiota (katso kohta 4.4).

Seerumin virtsahappopitoisuutta on seurattava ennen jokaista infuusiota. KRYSTEXXAa ei saa antaa, jos on mitattu kaksi peräkkäistä pitoisuutta, jotka ovat yli 6 mg/dl (360 µmol/l) (katso kohta 4.4).

Potilaan on lopetettava suun kautta annettavan uraattipitoisuutta laskevan lääkityksen käyttö ennen hoitoa ja etenkin ennen seerumin virtsahappopitoisuuden seuraamista, eikä KRYSTEXXA-hoidon aikana saa aloittaa suun kautta annettavaa uraattipitoisuutta laskevaa lääkitystä (ks. kohta 4.4).

Hoidon optimaalista kestoä ei ole määritetty (katso kohta 4.4). Hoidon kesto määrytyy vasteen ylläpitämisen (seerumin virtsahappopitoisuudet < 6 mg/dl) ja klinisen arvion mukaan.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Koska peglotikaasin teho ja turvallisuusprofiili ovat vastaavat potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle ja yli 50 ml/min, annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (katso kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla (katso kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

KRYSTEXXA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden nuorten ja lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

KRYSTEXXA laimennetaan 250 ml:aan 4,5 mg/ml:n (0,45 %) tai 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuosta ja annetaan vähintään 2 tuntia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona. Virtausnopeus on noin 2 ml minuutissa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen antamista edeltävistä valmisteluista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6DP) puutos sekä muut soluaineenvaihdunnan häiriöt, joiden tiedetään aiheuttavan hemolyyssia ja methemoglobinemiaa. Kaikki potilaat, joilla on suurentunut G6DP-puutoksen riski (esim. afrikkalaista tai välimerellistä alkuperää olevat potilaat) on seulottava G6DP-puutoksen varalta ennen KRYSTEXXA-hoidon aloittamista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyöty-riskisuhde on arvioitava yksilöllisesti jokaiselle potilaalle jatkuvalla tavalla, ja siinä on huomioitava kyhmyjä parantava vaikutus, infuusioreaktioiden ja kihtikohtausten riski sekä mahdollisesti suurentunut sydänongelmien riski. Lisäksi on otettava huomioon infuusioreaktioita ehkäisevän lääkityksen, kuten glukokortikoidien, pitkäaikaiset riskit.

Pitkäaikaista hoitoa koskevista kontrolloiduista klinisistä tutkimuksista on vain rajallisesti tietoa. Tämä on huomioitava, kun päätetään yli kuusi kuukautta kestävästä hoidosta.

Infuusion liittyvät reaktiot / anafylaksia

KRYSTEXXA voi aiheuttaa useita allergisia reaktioita, kuten anafylaktisen sokin ja sydämenpysähdyksen. Potilaisiin, joilla on aiemmin todettu sydän- ja keuhkosairaus, on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Potilaille on annettava esihoidona antihistamiineja, kortikosteroideja ja parasetamolia, ja heitä on tarkkailtava huolellisesti vakaviin yliherkkyysreaktioihin, kuten anafylaksiaan, viittaavien haittavaikutusten varalta vähintään tunnin ajan infuusion loppumisen jälkeen (katso kohta 4.8). Jos

infuusion aikana ilmenee infuusioreaktio, infuusiota voidaan hidastaa tai se voidaan lopettaa ja käynnistää uudelleen hitaammalla virtausnopeudella lääkärin harkinnan mukaan.

Suurin osa infuusioon liittyvistä reaktioista on havaittu sen jälkeen, kun anti-peglotikaasin vasta-aineiden muodostuminen on estänyt terapeutin vasteen eli kun seerumin virtsahappopitoisuudet olivat yli 6 mg/dl (360 µmol/l). Siksi seerumin virtsahappopitoisuutta on seurattava ennen jokaista infuusiota. KRYSTEXXA-hoito on lopetettava, jos on mitattu kaksi peräkkäistä pitoisuutta, jotka ovat yli 6 mg/dl.

Koska suun kautta annettavan uraattipitoisuutta laskevan lääkityksen samanaikainen käyttö voi peittää hoitovasteen puutteeseen liittyvän seerumin virtsahappopitoisuuden nousun, samanaikaista suun kautta annettavaa uraattipitoisuutta laskevaa lääkitystä käyttävillä potilailla voi olla suurentunut infuusioreaktioiden ja/tai anafylaksian riski. Siksi on suositeltavaa lopettaa suun kautta annettava uraattipitoisuutta laskeva lääkitys ennen hoitoa eikä sellaista ole suositeltavaa aloittaa KRYSTEXXA-hoidon aikana.

Akuutit kihtikohtaukset

Kihtikohtaukset yleistyvät usein hoidon alussa. Tämä johtuu todennäköisesti kudoksiin kertyneen uraatin vapautumisesta. Jotta kihtikohtausten riskiä voidaan pienentää KRYSTEXXA-hoidon aloittamisen jälkeen, suositellaan estohoitoa kolkisiinilla tai steroideihin kuulumattomalla tulehduskipulääkkeellä (NSAID). Tämä hoito on suositeltavaa aloittaa yhtä viikkoa ennen KRYSTEXXA-hoidon aloittamista, ja sitä on suositeltavaa jatkaa vähintään kuusi kuukautta, paitsi jos lääkitys on vasta-aiheista tai ei siedetty.

KRYSTEXXA-hoitoa ei tarvitse keskeyttää kihtikohtauksen vuoksi. Nämä kohtaukset hoidetaan samanaikaisesti kullekin potilaalle soveltuvalla tavalla. Jatkuva peglotikaasihoito vähentää kihtikohtausten esiintymistiheyttä ja voimakkuutta.

Sydämen vajaatoiminta

KRYSTEXXAa ei ole tutkittu virallisesti potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta, mutta sydämen vajaatoiminta paheni pienellä määrällä kliinisiin tutkimuksiin osallistuneita potilaita, joilla oli aiemmin todettu sydän- ja verisuonisairaus ja jotka saivat peglotikaasihoitoa. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on noudatettava varovaisuutta ja heitä on tarkkailtava huolellisesti infuusion jälkeen.

Hemolyysi ja/tai methemoglobinemia

Jos KRYSTEXXA-hoitoa saavilla potilailla ilmenee hemolyysia ja/tai methemoglobinemiaa, hoito on lopetettava heti pysyvästi ja asianmukaisiin toimiin on ryhdyttävä.

Yli satakiloiset potilaat

Hoitoon vastanneiden osuus oli pienempi yli satakiloisten keskuudessa, mutta pienen otoskoon sekoittavien tekijöiden vuoksi on epäselvää, oliko yli satakiloisten annos optimaalinen vaikutusta ajatellen. Lisäksi peglotikaasin suurella vasta-ainetitterillä ja infuusioon liittyvillä reaktioilla oli taipumus ilmetä useammilla potilailla tässä painoryhmässä (katso kohta 4.8).

KRYSTEXXA-hoidon uusiminen

Hoidon uusimisesta yli neljän viikon tauon jälkeen on hyvin vähän tietoa. KRYSTEXXAn immunogeenisuuden vuoksi potilailla, joilla hoito uusitaan, voi olla suurentunut infuusion liittyvien reaktioiden, kuten anafylaksian, riski. Siksi on suositeltavaa, että potilaita, joille annetaan uusia KRYSTEXXA-infuusioita hoitotauon jälkeen, tarkkaillaan huolellisesti.

Natriuminsaanti

KRYSTEXXA sisältää 4,2 mg natriumia (alle 1 mmol) annosta kohden (periaatteessa natriumiton).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Koska anti-peglotikaasin vasta-aineet voivat sitoutua KRYSTEXXAn PEG-osaan, sitoutumista saattaa tapahtua muihin pegyloituihin valmisteisiin. Ei ole tiedossa, vähentääkö anti-PEG-vasta-aineiden muodostuminen muiden pegyloituja lääkevalmisteiden tehoa.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

KRYSTEXXAn käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Rotilla tehdyn alkioiden ja sikiöiden kehitystutkimus ei viittaa suoriin tai epäsuoriin haittavaikutuksiin lisääntymistoksisuuden osalta. Meneillään olevien lisääntymistoksisuuden tutkimusten tulokset eivät ole käytettävissä (katso kohta 5.3). KRYSTEXXAA ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö peglotikaasi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneisiin/imeväisiin lapsiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Siksi KRYSTEXXAA ei saa käyttää imetyksen aikana, jollei hoidosta äidille koitua hyöty ylitä selvästi imeväiselle/vastasyntyneelle koituvaa tuntematonta riskiä.

Hedelmällisyys

Vaikutusta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

KRYSTEXXAlla ei ole vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla ilmenee hoitoon liittyviä oireita, jotka vaikuttavat keskittymis- ja reagointikykyyn (eli päänsärkyä tai huimausta), on suositeltavaa olla ajamatta tai käyttämättä koneita, kunnes vaikutus lakkaa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kontrolloiduissa kliinisissä kokeissa yleisimmin ilmoitetut vakavat haittavaikutukset olivat anafylaksia, jota esiintyi 6,5 prosentilla (8/123) potilaista, jotka saivat 8 mg kahden viikon välein; infuusioreaktiot, joita esiintyi 26 prosentilla potilaista, ja kihtikohtaukset, jotka olivat yleisiä kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Taulukko haittavaikutuksista

Vaiheen 3 kliinisissä kokeissa ilmoitetut haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti (katso jäljempänä oleva taulukko 1): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa ja elinluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinluokka	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen: Hyperglykemia Melko harvinainen: Hyperkalemia
Sydän	Melko harvinainen: Sydämen vajaatoiminnan paheneminen
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen: Pahoinvointi Yleinen: Oksentelu
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleiset: Ihottuma, nokkosihottuma, kutina, ihoärsytys, ihon kuivuminen Melko harvinainen: Selluliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen: Kihtikohtaus Yleinen: Nivelturvotus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen: Infuusioon liittyvä reaktio Yleiset: Anafylaksia, influenssan kaltainen sairaus

Tiettyjen haittavaikutusten kuvausInfuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita voi ilmetä minkä tahansa infuusion aloituksen jälkeen, vaikka potilas olisi saanut esilääkityksenä suun kautta annettavaa antihistamiinia, laskimonsisäistä kortikosteroidia ja/tai parasetamolia. Ne ilmenevät yleensä infuusion aikana tai yhden tunnin kuluessa infuusion loppumisesta. Ensimmäinen infuusioreaktio ilmenee yleensä toisen, kolmannen tai neljännen infuusion jälkeen.

Paikallisten infuusioreaktioiden yleisimmät oireet ovat seuraavat: punoitus, kutina ja ihottuma. Systeemisten infuusioreaktioiden yleisimmät oireet ovat seuraavat: nokkosihottuma, hengenahdistus, lehadusoire, liihakiloilu, rintatuntemukset tai rintakipu, vilunväristykset ja kohonnut verenpaine.

Anafylaksiaa (oireina stridor, hengityksen vinkuminen, perioraalinen/kielen turvotus tai hemodynaaminen epävakaumus, johon saattaa liittyä ihottumaa tai nokkosihottumaa) ilmeni 14 potilaalla 273 potilaasta (5,1 %), jotka saivat KRYSTEXXA-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa. Yhdellä potilaalla, joka sai 8 mg KRYSTEXXAa neljän viikon välein, ilmeni viivästynyt yliherkkyysoire.

Kliinisissä tutkimuksissa 91 prosentilla potilaista, joilla ilmeni infuusioon liittyvä reaktio, seerumin virtsahappopitoisuus oli yli 6 mg/dl (360 µmol/l) anti-peglotikaasin vasta-aineiden muodostumisen vuoksi.

Infuusioon liittyvillä reaktioilla oli taipumus ilmetä useammin yli satakiloisilla potilailla. Niitä ilmoitettiin 54 prosentilla potilaista painoryhmässä 70 – ≤ 100 kg, 70 prosentilla potilaista painoryhmässä > 100 – ≤ 120 kg ja 75 prosentilla potilaista painoryhmässä > 120 kg.

Useat infuusioon liittyvät reaktiot hävisivät, kun infuusionopeutta hidastettiin tai infuusio keskeytettiin ja sitä jatkettiin hitaammalla virtausnopeudella. Muut reaktiot paranivat tukihoidolla, johon kuului laskimonsisäinen nestehoito, glukokortikoidien tai antihistamiinien lisäannokset, tai infuusion loputtua. Anafylaktiset reaktiot hoidettiin epinefriinillä.

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu vakavista anafylaktisista reaktioista, kuten tajuttomuudesta, verenkierron romahtamisesta ja sydämenpysähdyksestä, jotka edellyttivät siirtoa sairaalan ensiapuosastolle.

Kihtihoitaukset

Kihtihoitaukset saattavat yleistyä KRYSTEXXA-hoidon aloittamisen jälkeen, vaikka estohoitona käytettäisiin kolkisiinia tai steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID), mutta kihtihoitaukset harvenevat ja lievenevät kolmen kuukauden KRYSTEXXA-hoidon jälkeen.

Kliinisissä kokeissa kohtauksia ilmeni ensimmäisten kolmen kuukauden aikana 75 prosentilla potilaista, jotka saivat 8 mg KRYSTEXXAa kahden viikon välein, ja 54 prosentilla lumehoitoa saavista. Seuraavan kolmen kuukauden aikana vastaavat luvut samoissa ryhmissä olivat 41 % ja 67 %, ja kihtikohtaukset olivat harvinaisia potilailla, jotka saivat 8 mg peglotikaasia kahden viikon välein yli vuoden ajan.

Immunogeenisuus

Kliinisissä kokeissa anti-peglotikaasin vasta-aineita (IgM ja IgG) muodostui 89 prosentilla potilaista, jotka saivat 8 mg KRYSTEXXAa kahden viikon välein, ja 15 prosentilla lumeryhmän potilaista. Myös anti-PEG-vasta-aineita muodostui 41 prosentilla potilaista, jotka saivat 8 mg KRYSTEXXAa kahden viikon välein.

Peglotikaasin suuriin vasta-ainetittereihin liittyi normaalin virtsahappopitoisuuden (< 6 mg/dl) ylläpitämisen epäonnistuminen.

Lisäksi infuusioreaktiot olivat yleisempiä potilailla, joilla anti-peglotikaasin vasta-ainetitteri oli suuri: 46 % (18:lla 39:stä) ryhmässä, joka sai KRYSTEXXA-hoitoa kahden viikon välein, ja 9 % (4:llä 46:sta) potilailla, joilla vasta-ainetitteri oli pieni tai vasta-aineita ei tavattu.

4.9 Yliannostus

KRYSTEXXA-yliannostustapauksista ei ole tehty ilmoituksia kliinisen kehitystyön aikana. Kliinisissä tutkimuksissa laskimoon annettu kerta-annos oli enintään 12 mg. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu yksi dokumentoitu tapaus, jossa KRYSTEXXAa annettiin 2 injektio-pulloa (16 mg), mutta lääkkeen antoon ei liittynyt mitään haittavaikutuksia.

Jos potilaan epäillään saaneen yliannostuksen, on suositeltavaa tarkkailla potilasta ja aloittaa yleiset tukitoimet, sillä mitään tiettyä vasta-lääkettä ei ole tunnistettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kihtilääkevalmisteet, muut kihtilääkevalmisteet, ATC-koodi: M04AX02

Peglotikaasi on urikaasientsyymi, joka on konjugoitu mPEGiin. Keskimääräinen substituution aste on 40,8 moolia mPEG:iä yhtä moolia proteiinia kohden (10,2 moolia mPEG:iä valmiin homotetrameerisen urikaasiproteiinin monomeeria kohden). Peglotikaasin keskimääräinen molekyylipaino on noin 545 kDa, josta proteiiniosa muodostaa noin 137 kDa.

Vaikutusmekanismi

Peglotikaasi katalysoi virtsahapon muuntumista allantoiiniksi, joka on inertti erittäin vesiliukoinen metaboliitti, ja hapettavina sivutuotteina syntyy vetyperoksidia ja hiilidioksidia. Allantoiini poistuu munuaisten kautta, jolloin seerumin virtsahappopitoisuus laskee. Tämä aiheuttaa konsentraatiogradientin seerumin virtsahapon ja kudoksiin/niveliin varastoituneen mononatriumuraatin välille, jolloin uraatti lähtee liikkeelle kudoksista/nivelistä ja se voidaan muuntaa allantoiiniksi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä kokeissa virtsahapon keskimääräinen pitoisuus plasmassa (PUA) laski arvoon 0,7 mg/dl noin 24 tunnin kuluttua ensimmäisestä peglotikaasiannoksesta potilailla, jotka saivat 8 mg KRYSTEXXAa kahden viikon välein. Lumeryhmän potilailla PUA oli keskimäärin 8,2 mg/dl.

Virtsahapon pitoisuus plasmassa laski, kun peglotikaasiannos tai -pitoisuus nousi. Virtsahapon pitoisuus plasmassa pysyi alle liukoisuuskonsentraation (6 mg/dl) yli 12 päivää 8 mg:n ja 12 mg:n kerta-annoksilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

KRYSTEXXAn teho ja turvallisuus arvioitiin kahdessa toistetussa vaiheen III päätutkimuksessa (GOUT 1 ja GOUT 2). Niihin osallistui 212 kroonista kihtiä sairastavaa aikuispotilasta, joilla ei saatu vastetta allopurinolilla.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:2:1 saamaan 8 mg kahden viikon välein tai neljän viikon välein tai lumelääkettä 6 kuukauden ajan. Lähtötason virtsahapon keskimääräinen pitoisuus plasmassa (PUA) oli 9,8 mg/dl. 71 prosentilla potilaista oli lähtötilanteessa kyhmyjä. Potilailla oli keskimäärin 10 kihtikohtausta tutkimuksen alkua edeltäneiden 18 kuukauden aikana.

Kummankin tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden hoitoon vastanneiden potilaiden osuus, joiden PUA-arvo oli alle 0,36 mmol/l (6 mg/dl) vähintään 80 prosenttia ajasta kuukauden 3 ja kuukauden 6 aikana.

Kuten taulukossa 2 on esitetty, hoitoon vastanneiden osuus oli suurempi 8 mg KRYSTEXXAA kahden viikon välein saaneiden kuin lumehoitoa saaneiden keskuudessa. Hoitoon vastanneiden PUA-arvot olivat alle < 6 mg/dl koko kuusikuukautisen hoitajakson ajan. Vaikka neljän viikon hoito-ohjelma osoitti myös tehon ensisijaisen päätetapahtuman osalta, infuusioreaktiot olivat yleisempiä tässä hoito-ohjelmassa.

Taulukko 2. Virtsahapon pitoisuus plasmassa < 6 mg/dl vähintään 80 prosenttia ajasta kuukausina 3 ja 6

Hoitoryhmä	n	Vastekriteerit täyttäneiden potilaiden määrä (%)	95 %:n luottamusväli¹	p-arvo²
GOUT³ 1				
8 mg peglotikaasia 2 viikon välein	43	20 (47 %)	[32 %, 61 %]	< 0,001
8 mg peglotikaasia 4 viikon välein	41	8 (20 %)	[7 %, 32 %]	0,044
Lumelääke	20	0 (0 %)		
GOUT³ 2				
8 mg peglotikaasia 2 viikon välein	42	16 (38 %)	[23 %, 53 %]	< 0,001
8 mg peglotikaasia 4 viikon välein	43	21 (49 %)	[34 %, 64 %]	< 0,001
Lumelääke	23	0 (0 %)		

¹ 95 prosentin luottamusväli peglotikaasi- ja lumelääkeryhmän välillä saavutettujen hoitovasteiden osalta

² Fisherin tarkan testin avulla saatu p-arvo peglotikaasi- ja lumeryhmän vertailua varten

³ GOUT = Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy

Hoidon vaikutus kyhmyihin arvioitiin standardisoidulla digitaalisten valokuvien ja kuvien analyysillä, josta vastasi lukija (Central Reader), joka oli sokkoutettu potilaille annettun hoidon osalta. Kuten taulukko 3 osoittaa, kuudentena kuukautena niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat täydellisen vasteen kyhmyjen paranemisen osalta (määritetty siten, että vähintään yksi kyhmy parani sataprosenttisesti ilman, että uusia kyhmyjä muodostui tai olemassa olevat kyhmyt pahenivat), oli 29,0 prosenttia potilailla, jotka saivat 8 mg peglotikaasia kahden viikon välein, ja 6,9 prosenttia lumeryhmän potilailla pois sulkiensa potilaat, joilta puuttui tietoja ja joiden kohdalta hoito katsottiin epäonnistuneeksi.

Taulukko 3. Vaste kyhmyjen osalta yleisesti kiistaton(GOUT 1- ja GOUT 2 -tutkimuksen yhdistetty analyysi)

Arvioinnin ajankohta	8 mg peglotikaasia 2 viikon välein (n = 62)		Lumelääke (n = 29)		p-arvo ³
	n ¹	Niiden potilaiden määrä, joilla vaste kyhmyjen osalta kiistaton (%)	n ¹	Niiden potilaiden määrä, joilla vaste kyhmyjen osalta kiistaton (%)	
Viikko 13	46	10 (16,1 %)	25	0 (0,0 %)	p ≤ 0,05
Viikko 19	44	16 (25,8 %)	26	2 (6,9 %)	p ≤ 0,05
Viikko 25	40	18 (29,0 %)	25	2 (6,9 %)	p ≤ 0,05

¹ Niiden potilaiden määrä, joista tiedot ovat saatavilla

² Hoito katsottiin epäonnistuneeksi potilailla, joista puuttui tietoja

³ Fisherin tarkan testin avulla saadut p-arvot peglotikaasi- ja lumeryhmän vertailua varten

HAQ-PGA-pisteet olivat lähtötilanteessa 42,4 ja 27,1 viikolla 25 potilailla, jotka saivat 8 mg peglotikaasia kahden viikon välein. Vastaavat luvut lumeryhmässä olivat 51,6 ja 53,4 (p ≤ 0,001).

HAQ-DI-pisteet olivat lähtötilanteessa 1,1 ja 0,84 viikolla 25 potilailla, jotka saivat 8 mg peglotikaasia kahden viikon välein. Vastaavat luvut lumeryhmässä olivat 1,2 ja 1,3 (p ≤ 0,01). Visuaalisella analogiasteikolla saadut kipupisteet olivat lähtötilanteessa 44,2 ja 28,4 viikolla 25 potilailla, jotka saivat 8 mg peglotikaasia kahden viikon välein. Vastaavat luvut lumeryhmässä olivat 53,9 ja 57,2 (p ≤ 0,001).

Toissijaisten päätetapahtumien osalta nivelten, joissa todettiin aritusta ja turvotusta, lukumäärä laski lähtötilanteesta KRYSTEXXA-hoitoa kahden viikon välein saaneiden potilaiden keskuudessa, mutta lumehoitoa saaneilla muutos oli vähäinen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset KRYSTEXXAn käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien tuumorilyysioireyhtymään liittyvän hyperurikemian hoidossa ja/tai ehkäisyssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

KRYSTEXXAa annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, ja T_{max} oli 2,25 h (alue: 1,92–4,25 h aloitusannokselle). Jonkinasteinen kertyminen oli mahdollista peglotikaasin pitkän puoliintumisajan vuoksi (214 h, loppuvaiheen puoliintumisajan alue: 123–444 h), kun KRYSTEXXAn annosteluohjelma oli 8 mg kahden viikon välein. Viimeisestä infuusiosta laskettu keskimääräinen C_{max}-arvo oli 2,17 µg/ml (alue: 1,25–4,77). Plasman pitoisuus-aikakäyrän alla oleva alue vakaassa tilassa (AUC_{0-t}) oli keskimäärin 445 h*µg/ml (alue: 223–1 040 h*µg/ml). Ei-kliinisten tutkimusten mukaan peglotikaasi poistui munuaisten/virtsan kautta. PEG-osa poistuu todennäköisesti pääasiassa virtsan kautta.

Tutkimusväestön farmakokineettiset analyysit osoittivat, että ikä, sukupuoli ja paino eivät vaikuttaneet peglotikaasin farmakokinetiikkaan. Anti-peglotikaasin vasta-aineet liittyivät CL- ja V_c-arvojen nousuun tilamalliin perustuvan analyysin perusteella. Puhdistuma oli 0,0145 l/h (alue: 0,00904–0,0229), kun anti-peglotikaasien vasta-aineissa ei tapahtunut nousua, ja 0,0193 l/h (alue: 0,00675–0,0340), kun anti-peglotikaasin vasta-aineissa tapahtui nousua. Jakautumistilavuus oli 4,45 l (alue: 2,62–5,89), kun anti-peglotikaasien vasta-aineissa ei tapahtunut nousua, ja 5,77 l (alue: 2,77–10,6), kun anti-peglotikaasin vasta-aineissa tapahtui nousua.

Vaiheen 1 farmakokinetiikka osoitti, että annostusvälissä (0,5–8 mg) on suhteellisuutta, kuten C_{max}-arvot kuvastavat. AUC-arvojen vaihtelun vuoksi ei kuitenkaan nähty AUC-suhteellisuutta, mikä voisi olla osoitus vasta-ainepestumasta joillakin potilailla.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen analyysi osoitti, että suurin annoksiin liittyi matala virtsahappopitoisuus, ja pitoisuus laski nopeammin kuin pienillä annoksilla. Peglotikaasin poistumaan liittyvät anti-peglotikaasin vasta-aineet kiihdyttivät uraatin poistumista hieman. Niillä potilailla, joilla ei ollut peglotikaasia poistavia anti-peglotikaasin vasta-aineita, vaikutus uraatin poistumisen stimulaatioon oli merkittävä. Painolla tai lähtötason kreatiniinipuhdistumalla ei ollut merkittävää vaikutusta farmakodynaamiseen vasteeseen.

Erityispotilasryhmät

Virallisia tutkimuksia munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksista peglotikaasin farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Kaikkiaan 32 prosentilla (27:llä 85:stä) potilaista, jotka saivat 8 mg KRYSTEXXAa kahden viikon välein, kreatiniinipuhdistuma oli $\leq 62,5$ ml/min.

Virallisia tutkimuksia maksan vajaatoiminnan vaikutuksista ei ole tehty.

Kliinisissä tutkimuksissa 34 prosenttia (29 potilasta 85:stä) potilaista, jotka saivat 8 mg KRYSTEXXAa kahden viikon välein, oli vähintään 65-vuotiaita ja 12 prosenttia (10 potilasta 85:stä) yli 75-vuotiaita. Vanhempien ja nuorempien potilaiden välillä ei havaittu yleisiä eroja turvallisuudessa tai tehossa, mutta suurempaa herkkyyttä osalla vanhuksista ei voida sulkea pois. Annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

KRYSTEXXAn farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistetuissa annostoksisuustutkimuksissa, joissa KRYSTEXXAa annettiin rotille ja koirille, peglotikaasia sisältäviä vakuoleja havaittiin eri kudoksissa. Vakuolisaation asteeseen ja siihen liittyvien kudosten määrään näyttivät vaikuttavan sekä käytetty peglotikaasiannos että altistuksen kesto. Näiden löydösten mahdollista kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä, mutta vakuolien esiintymiseen ei kuitenkaan liittynyt haittavaikutuksia.

Ei-kliinisiä tutkimuksia, joilla arvioidaan karsinogeenisia ja mutageenisia vaikutuksia, ei ole tehty.

Tiineillä rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei saatu todisteita alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta, kun kliininen altistus (AUC) oli 46-kertainen. Vaikutuksia uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen ei ilmennyt. Syntymää edeltävän ja syntymän jälkeisen kehityksen tutkimusta tehdään parhaillaan rotilla ja alkioiden ja sikiöiden kehitystutkimusta kaneilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumvetyfosfaattidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Kun KRYSTEXXA on laimennettu 250 ml:aan 4,5 mg/ml:n (0,45 %) tai 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuosta, sen fyysisen ja kemiallisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän neljä tuntia lämpötilassa 2 °C–8 °C ja huoneenlämmössä (20 °C–25 °C), jos liuos valmistetaan kohdassa 6.6 kuvatulla tavalla. Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos laimennettua liuosta ei käytetä heti, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C–8 °C). Liuos on käytettävä neljän tunnin kuluessa laimentamisesta (katso kohta 6.6).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä. Älä ravista.

Pidä injektioipullo ulkopakkauksessa, jotta se on suojassa valolta.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

2 ml:n injektioipullo (tyypin I lasia), teflonpinnoitettu bromobutyylikumitulppa ja alumiinisuljin sekä polypropyleenirepäisykorkki. Sisältää 1 ml konsentraattia infuusioliuosta varten.

Pakkauskoko: 1 injektioipullo

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmisteluohjeet:

- Tarkista ennen laimennusta ja lääkkeen antoa silmämääräisesti, näkykö KRYSTEXXA-injektioipullossa hiukkasia tai värimuutoksia. Ainoastaan kirkkaita tai heikosti opalisovia värittömiä liuoksia, joissa ei ole näkyviä hiutaleita, saa käyttää.
- Infuusion valmistuksessa on noudatettava asianmukaista aseptista menetelmää. Pulloa ei saa ravistaa.
- Ota 1 ml KRYSTEXXAa injektioipullostani steriiliin ruiskuun.
- Injisoi 1 ml KRYSTEXXAa yhteen pussiin, joka sisältää 250 ml 4,5 mg/ml:n (0,45 %) tai 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuosta injektiota tai infuusiota varten.
- Kääntelee laimennettua KRYSTEXXA-liuosta sisältävää infuusiopussia ylösalaisin useita kertoja, jotta liuos sekoittuu hyvin. Laimennettua KRYSTEXXA-liuosta sisältävää infuusiopussia ei saa ravistaa.
- Anna laimennetun KRYSTEXXA-liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Injektioipullossa tai laskimonsisäisessä infuusionesteessä olevaa KRYSTEXXAa ei saa koskaan lämmittää keinotekoisesti (esim. kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/810/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08/01/2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1. kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on tehtävä lääketurvasuunnitelmassa kuvatut lääketurvatoimet siten kuin ne on esitetty myyntiluvan moduulin 1.8.2 riskinhallintasuunnitelmassa sekä kaikissa lääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n myöhemmissä päivityksissä.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskinminimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa tärkeän (lääketurvatoimintaa tai riskin minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR)

Lääkevalmisteen PSUR-syklin tulee noudattaa standardivaatimuksia.

• LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Ei sovelleta.

- **VELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ**

Myyntiluvan haltijan tulee toteuttaa seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>M0402: Peglotikaasin markkinoille tulon jälkeinen havainnoiva tutkimus EU:ssa Hakijan on tehtävä EU:ssa pitkäaikainen havainnoiva tutkimus, joka loppuu joulukuussa 2018, peglotikaasin turvallisuustiedoista aikuisilla hyperurikeemisilla potilailla, joilla on vaikea invalidisoiva krooninen kihti, johon liittyy virtsahappokyhyjä, sekä tehosta ja turvallisuudesta uudelleen altistuneilla potilailla. Hakijan on toimitettava väliraportit vuosittain.</p>	<p>Tutkimus-suunnitelma kahden kuukauden kuluttua komission päätöksestä</p>

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole erillää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KRYSTEXXA 8 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
peglotikaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 8 mg peglotikaasia (8 mg/ml konsentraatti).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumvetyfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, vesi
injektioliuoksia varten.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.
1 injektiopullo.

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Älä ravista.
Kertakäyttöinen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa, jotta se on suojassa valolta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/810/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
AMPULLI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

KRYSTEXXA 8 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
peglotikaasi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

8 mg/1 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

KRYSTEXXA 8 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten peglotikaasi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset sivuvaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi sivuvaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä KRYSTEXXA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät KRYSTEXXAa
3. Miten KRYSTEXXAa käytetään
4. Mahdolliset sivuvaikutukset
5. KRYSTEXXAn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä KRYSTEXXA on ja mihin sitä käytetään

KRYSTEXXAn vaikuttava aine on peglotikaasi. Peglotikaasi kuuluu kihtilääkkeiden luokkaan.

Peglotikaasia käytetään vaikean pitkäaikaisen kihdin hoitoon aikuisilla, joilla on myös ihon alla vähintään yksi kivulias virtsahappokiteiden kertymä, joka voi vaikeuttaa päivittäisiä toimia, ja joilla muut kihtilääkkeet ovat tehottomia tai eivät sovellu.

Miten KRYSTEXXA vaikuttaa

Kihtipotilailla on liikaa virtsahappoa elimistössä. Virtsahappo kertyy kiteinä niveliin, munuaisiin ja muihin elimiin, mikä voi aiheuttaa kovaa kipua, punoitusta ja turvotusta (tulehdusta). KRYSTEXXA sisältää entsyymiä nimeltä urikaasi, joka muuntaa virtsahapon allantoiiniksi, joka poistuu helposti virtsan kautta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät KRYSTEXXAa

Älä käytä KRYSTEXXAa,

- jos olet allerginen peglotikaasille tai muille urikaaseille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on harvinainen verisairaus nimeltä glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puutos tai favismi. Lääkäri saattaa testata ennen KRYSTEXXA-hoidon aloittamista, onko sinulla G6PD:n puutos.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät KRYSTEXXAa:

- jos käytät parhaillaan muita virtsahappopitoisuutta alentavia lääkkeitä
- jos sinulla on diagnosoitu sydämen vajaatoiminta
- jos sinulla on joskus diagnosoitu entsyymipuutos, joka aiheuttaa anemiaa
- jos painat yli 100 kg
- jos olet saanut KRYSTEXXA-hoitoa aiemmin.

Hoidonaikainen seuranta

Lääkäri testaa virtsahappopitoisuuden verestäsi ennen jokaista annosta. Näin varmistetaan, että KRYSTEXXA-hoidon jatkaminen on asianmukaista.

Lapset ja nuoret

KRYSTEXXAa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Siksi tätä lääkettä ei suositella kyseiselle ikäryhmälle.

Muut lääkevalmisteet ja KRYSTEXXA

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää kertoa lääkärille, jos käytät parhaillaan muita uraattipitoisuutta alentavia lääkkeitä (kuten allopurinoli tai Febuxostat) tai polyetyleeniglykolia (PEG) sisältäviä lääkkeitä (kuten pegyloitu interferoni tai Doxorubicin). Nämä lääkkeet voivat lisätä infuusioreaktion riskiä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä KRYSTEXXAa, jos olet raskaana tai imetät, sillä lääkkeen vaikutusta itseesi tai vauvaan ei tunneta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

KRYSTEXXA vaikuttaa lievästi tai ei ollenkaan kykyyn ajaa tai käyttää koneita. Jos sinulla on KRYSTEXXA-hoidon jälkeen huonovointisuutta tai muita oireita, kuten huimausta, päänsärkyä tai väsymystä, älä aja tai käytä mitään koneita.

KRYSTEXXA sisältää natriumia

KRYSTEXXA sisältää 4,2 mg natriumia annosta kohden eli se on periaatteessa natriumiton.

3. Miten KRYSTEXXAa käytetään

KRYSTEXXAa saa antaa vakavan kroonisen kihdin hoitoon perehtynyt lääkäri tai sairaanhoitaja terveydenhoitolaitoksessa.

Paljonko KRYSTEXXAa annetaan

KRYSTEXXAn suositusannos on 8 mg. Annosta ei säädetä painon, iän tai munuaissairauden perusteella.

Lääkäri voi suositella, että otat ennen KRYSTEXXA-hoidon aloittamista muita lääkkeitä (kuten antihistamiinia, parasetamolia ja kortikosteroidia), jotka vähentävät KRYSTEXXA-hoidon aiheuttamaa infuusion liittyvien reaktioiden riskiä. Ota näitä lääkkeitä lääkärin määräämällä tavalla.

Miten KRYSTEXXAa annetaan

KRYSTEXXA ruiskutetaan hitaasti suoneen (laskimonsisäinen infuusio), ja hoito kestää noin kaksi tuntia tai joskus kauemmin. Jos saat reaktion infuusion aikana, lääkäri saattaa keskeyttää hoidon tai säätää sitä. Lääkäri voi myös pyytää sinua jäämään odottamaan hoidon jälkeen, jotta voidaan varmistaa, ettei sinulle tule infuusion liittyvää reaktiota.

Saat KRYSTEXXA-hoitoa kahden viikon välein.

Jos lopetat KRYSTEXXA-hoidon ja se aloitetaan myöhemmin uudelleen, infuusioreaktioiden, kuten vakavien akuuttien allergisten reaktioiden (anafylaksia), riski voi kasvaa. Siksi lääkäri tarkkailee sinua huolellisesti, kun hoito aloitetaan uudelleen.

Lääkäri testaa myös virtsahappopitoisuuden verestäsi aina ennen seuraavaa annosta. Näin varmistetaan, että KRYSTEXXA-hoidon jatkaminen on asianmukaista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset sivuvaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa sivuvaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Yleisimmin ilmoitetut vakavat sivuvaikutukset ovat: vakavat akuutit allergiset reaktiot (**yleinen**), infuusioreaktiot (**hyvin yleinen**) ja kihtikohtaukset (**hyvin yleinen**).

KRYSTEXXA-hoitoa antaa lääkäri tai sairaanhoitaja, joka tarkkailee sinua haittavaikutusten varalta KRYSTEXXA-hoidon antamisen aikana ja vähän sen jälkeen.

Vakavia allergisia reaktioita (**yleinen**) ovat pyörtyminen, verenpaineen äkillinen lasku ja sydämenpysähdys. Allergiset reaktiot tapahtuvat yleensä kahden tunnin kuluessa infuusiosta, mutta niitä voi esiintyä myös myöhemmin.

Jos havaitset äkkiä seuraavia oireita:

- kurkun, kielen tai jonkin muun ruumiinosan turpoamista
- kiristävää tunnetta kurkussa, äänen käheyttä tai nielemisvaikeuksia
- hengästymistä, hengityksen vinkumista tai hengitysongelmia
- ihottumaa, kutinaa tai nokkosihottumaa

kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle VÄLITTÖMÄSTI, sillä ne voivat olla vakavan allergisen reaktion oireita.

Paikallisten infuusioreaktioiden yleisimmät oireet olivat seuraavat: punoitus infuusioneulan pistoskohdassa, kutina ja ihottuma. Yleistyneiden infuusioreaktioiden yleisimmät oireet olivat seuraavat: nokkosihottuma, hengästyminen, kasvojen punoitus, hikoilu, rintatuntemukset tai rintakipu, vilunväristykset ja korkea verenpaine.

Allergisten reaktioiden todennäköisyys saattaa kasvaa potilailla, jotka painavat yli 100 kg.

Kihtikohtaukset yleistyvät usein KRYSTEXXA-hoidon alussa. Lääkäri saattaa määrätä sinulle lääkkeitä, jotka vähentävät kihtikohtausten todennäköisyyttä KRYSTEXXA-hoidon aloittamisen jälkeen.

KRYSTEXXA-hoitoa ei tarvitse keskeyttää kihtikohtauksen takia.

Hyvin yleiset sivuvaikutukset (useammalla kuin yhdellä kymmenestä): nokkosihottuma, ihottuma, kutina, kuiva tai ärtynyt iho, pahoinvointi

Yleiset sivuvaikutukset (enintään yhdellä kymmenestä): korkea verensokeri, oksentelu, nivelturvotus, flunssankaltaiset oireet

Melko harvinaiset sivuvaikutukset (harvemmillä kuin yhdellä sadasta): sydämen vajaatoiminnaksi kutsutun sairauden paheneminen, ihoinfektio, kohonnut verenkaliumpitoisuus

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): punasolujen tuhoutuminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. KRYSTEXXAn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja paketissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Läkettä säilytetään terveydenhoitolaitoksessa, jossa sitä annetaan.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa, jotta se on suojassa valolta.

Bakteriologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos laimennettua liuosta ei käytetä heti, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C–8 °C). Liuos on käytettävä neljän tunnin kuluessa laimentamisesta.

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset laimennetussa liuoksessa hiukkasia tai värimuutoksia.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä KRYSTEXXA sisältää

- Vaikuttava aine on peglotikaasi. Yksi injektiopullo sisältää 8 mg peglotikaasia (8 mg/ml konsentraatti).
- Muut aineet ovat dinatriumvetyfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, natriumkloridi ja vesi injektio-
liuoksia varten.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

8 mg:n KRYSTEXXA-infuusiokonsentraatti, liuosta varten toimitetaan 2 ml:n lasisessa injektio-
pullossa, joka sisältää 1 ml konsentraattia. KRYSTEXXA on kirkas tai heikosti
opaalinhohtoinen väritön liuos.

Pakkauskoko: 1 ampulli.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

KRYSTEXXA valmistellaan seuraavasti:

Infuusioliuoksen valmisteluohjeet:

- Tarkista ennen laimennusta ja lääkkeen antoa silmämääräisesti, näkyykö KRYSTEXXA-injektiopullossa hiukkasia tai värimuutoksia. Ainoastaan kirkkaita tai heikosti opaalinhohtoisia värittömiä liuoksia, joissa ei ole näkyviä hiutaleita, saa käyttää.
- Infuusion valmistuksessa on noudatettava asianmukaista aseptista menetelmää. Injektiopulloa ei saa ravistaa.
- Ota 1 ml KRYSTEXXAa injektiopullostasi steriiliin ruiskuun.
- Injisoi 1 ml KRYSTEXXAa yhteen pussiin, joka sisältää 250 ml 4,5 mg/ml:n (0,45 %) tai 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuosta injektiota tai infuusiota varten.
- Kääntelee varovasti laimennettua KRYSTEXXA-liuosta sisältävää infuusiopussia ylösalaisin useita kertoja, jotta liuos sekoittuu hyvin. Laimennettua KRYSTEXXA-liuosta sisältävää infuusiopussia ei saa ravistaa.
- Anna laimennetun KRYSTEXXA-liuoksen lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Injektiopullossa tai laskimonsisäisessä infuusionesteessä olevaa KRYSTEXXAa ei saa koskaan lämmittää keinotekoisesti (esim. kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liite IV

Tieteelliset päätelmät ja perusteet, joiden perusteella suositellaan myyntiluvan ehtojen muuttamista

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt peglotikaasia koskevasta määräajoin julkaistavasta turvallisuusraportista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tämä määräaikainen turvallisuuskatsaus sisälsi raportit infuusioon liittyvistä reaktioista tai anafylaksista suun kautta annettavan uraattipitoisuutta laskevien valmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä. Infuusioreaktioita raportoitiin 28 tapauksessa ja anafylaktinen reaktio 9 tapauksessa. Koska näiden haittavaikutusten kehittyminen olisi voitu estää ainakin joissakin tapauksissa, jos uraattipitoisuutta laskevia valmisteita ei olisi käytetty samanaikaisesti, valmisteyhteenvedoon tulee tehdä muutos, jossa painotetaan kuinka tärkeää on lopettaa uraattipitoisuutta laskevien valmisteiden antaminen, koska ne väärentävät seerumin virtsahappopitoisuuden mitta-arvoja (suurentaen näin infuusioreaktioiden ja ja anafylaktisten reaktioiden riskiä). Tähän liittyvien kahden kappaleen tulee muutetussa muodossa korostaa samanaikaisesti käytettävien uraattipitoisuutta laskevien valmisteiden ja seerumin virtsahappopitoisuuden mittaustulosten välistä korrelaatiota. Lisäksi infuusion antamisen jälkeinen tarkkailuaika on muutettava 1 tunnista 2 tuntiin ja sen yhteyteen on lisättävä ilmoitus, että viivästyneitä yliherkkyysoireita on raportoitu.

Näin ollen, ottaen huomioon anafylaksia ja infuusioreaktioita koskevat, käytettävissä olevat tiedot, lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea oli sitä mieltä, että tuotetietojen muutokset ovat aiheellisia.

Lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvan riskinarviointikomitean tekemät tieteelliset päätelmät.

Myyntiluvan ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Peglotikaasia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että peglotikaasia sisältävien lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapaino on suotuisa edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.