

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KRYSTEXXA 8 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 8 mg peglotikāzes (pegloticase) (8 mg/ml koncentrāta). Stiprums norāda urikāzes daudzumu peglotikāzē, neņemot vērā pegilēšanu.

Aktīvā viela peglotikāze ir kovalents urikāzes konjugāts, ko iegūst no Escherichia coli ģenētiski modificēta celma un etilēnglikola.

Šo zāļu stiprumu nevar salīdzināt ar kādu citu tās pašas terapeitiskās grupas pegilētu vai nepegilētu olbaltumvielu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs vai viegli opalescējošs, caurspīdīgs šķīdums ar pH līmeni $7,3 \pm 0,3$.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Zāles KRYSTEXXA ir indicētas smagas, novājinātas, hroniskas mezglainās podagras ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kam, iespējams, ir arī erozīvi locītavu bojājumi un kam neizdodas normalizēt urīnskābes līmeni serumā, lietojot maksimālu medicīniski atbilstošu ksantīna oksidāzes inhibitoru devu, vai kam ir kontrindicētas šīs zāles (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Lēmums par ārstēšanu ar zālēm KRYSTEXXA jāpieņem, pamatojoties uz konkrētam pacientam veikto riska un ieguvumu izvērtējumu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga ārstiem-speciālistiem ar pieredzi smagas, hroniskas refraktāras podagras diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Zāles jālieto veselības aprūpes iestādē, un tā ievade jāveic veselības aprūpes speciālistiem, kas ir atbilstoši apmācīti rīkoties anafilakses un reakciju pret infūziju gadījumos. Infūzijas laikā un vismaz 2 stundas pēc tās nepieciešama rūpīga uzraudzība. Jābūt pieejamām reanimācijas iekārtām. Tika novērotas arī vēlīna tipa hipersensitivitātes reakcijas.

Devas

Ieteicamā deva ir 8 mg peglotikāzes reizi divās nedēļās, ievadot intravenozas infūzijas veidā.

Pirms infūzijas pacientiem jāveic premedikācija, lai samazinātu ar infūziju saistītu reakciju risku, piemēram, iepriekšējā vakarā — antihistamīnu, un pirms infūzijas jāuzgaida aptuveni 30 minūtes, kā arī pirms katras infūzijas — paracetamols un kortikosteroīds (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pirms katras infūzijas jāuzrauga urīnskābes līmenis serumā. KRYSTEXXA nedrīkst lietot, ja divas reizes pēc kārtas ir novērots līmenis virs 6 mg/dl (360 μmol/l) (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pirms uzsākt ārstēšanu un it īpaši pirms urīnskābes līmeņa serumā uzraudzības, pacientiem jāpārtrauc iekšķīgi lietojamo urāta līmeni pazeminošu zāļu lietošana, kā arī zāļu KRYSTEXXA lietošanas laikā nedrīkst indicēt iekšķīgi lietojamās urīnskābes līmeni pazeminošās zāles (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Optimālais ārstēšanas ilgums nav noteikts (skatīt 4.4 apakšpunktu). Ārstēšanas ilgumam jābūt balstītam uz reakcijas uzturēšanu (urīnskābes līmeņi serumā < 6 mg/dl) un klīnisko novērtējumu.

Pacienti ar nieru mazspēju

Pamatojoties uz līdzīgu peglotikāzes efektivitāti un drošuma profilu pacientiem ar kreatinīna klīrensa pazemināšanos zem un virs 50 ml/min, pacientiem ar nieru mazspēju devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

KRYSTEXXA drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Zāles KRYSTEXXA atšķaida ar 250 ml nātrija hlorīda šķīdumu, 4,5 mg/ml (0,45 %) vai 9 mg/ml (0,9 %), un tās ievada intravenozas infūzijas šķīduma veidā, ne mazāk kā 2 stundas, ar plūsmas ātrumu aptuveni 2 ml/minūtē.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6 apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes (G6DP) deficīts un citi šūnu metabolisma traucējumi, par kuriem ir zināms, ka tie izraisa hemolīzi un methemoglobinēmiju. Pirms zāļu KRYSTEXXA lietošanas visiem pacientiem, kam ir paaugstināts G6PD deficīta risks (piemēram, Āfrikas un Vidusjūras reģiona valstu izcelsmes pacientiem), jāpārbauda, vai tiem nav G6PD deficīts.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Katram pacientam jāveic riska un ieguvumu izvērtējums, ņemot vērā urīnskābes samazināšanās efektu, kā arī infūzijas izraisīto reakciju, podagras saasinājuma un iespējama paaugstināta kardiālā riska novērtējums. Lai novērstu infūzijas izraisītās reakcijas, piemēram, glikokortikoidus, jāņem vērā arī ilgtermiņa profilaktisko zāļu lietošanas risks.

Kontrolētajos zāļu pētījumos ir pieejami ierobežoti dati par ilgstošu ārstēšanos. Tas ir jāņem vērā, pieņemot lēmumu par ārstēšanas kursu, kas ir ilgāks par 6 mēnešiem.

Ar infūziju saistītas reakcijas/anafilakse

Zāles KRYSTEXXA var izraisīt nopietnas alerģiskas reakcijas, tostarp anafilaktisko šoku ar sirds apstāšanos. Īpašu uzmanību ieteicams pievērst pacientiem ar sirds un plaušu slimībām.

Pacientiem jāveic premedikācija ar antihistamīniem, kortikosteroīdiem un paracetamolu, kā arī vismaz vienu stundu pēc infūzijas pabeigšanas jāuzrauga, vai tiem nav blakusparādības, kas izraisa nopietnas hipersensitivitātes reakcijas, tostarp anafilaksi (skatīt 4.8 apakšpunktu). Ja reakcija rodas infūzijas

ievadīšanas laikā, pēc ārsta ieskatiem, infūziju var palēnināt vai pārtraukt un pēc tam atsākt ar lēnāku plūsmas ātrumu.

Lielākā daļa infūzijas izraisīto reakciju ir novērotas pēc terapeitiskās reakcijas zuduma antipeglotikāzes antivielu dēļ, t. i., ja urīnskābes līmeņa serumā vērtības ir virs 6 mg/dl (360 μmol/l). Tāpēc pirms katras infūzijas jāuzrauga urīnskābes līmenis serumā. Ja divas reizes pēc kārtas ir novērots līmenis virs 6 mg/dl, zāļu KRYSTEXXA lietošana ir jāpārtrauc.

Vienlaicīga iekšķīgas urāta līmeņa pazemināšanas terapijas lietošana var potenciāli maskēt urīnskābes līmeņa serumā paaugstināšanos, kas ir saistīta ar reakcijas zudumu, tāpēc pacientiem, kas vienlaicīgi lieto iekšķīgu urātu līmeņa pazemināšanas terapiju, var būt paaugstināts ar infūziju saistītu reakciju/anafilakses risks. Tāpēc pirms ārstēšanas uzsākšanas ir ieteicams pārtraukt iekšķīgu urāta līmeņa pazemināšanas zāļu lietošanu, kā arī zāļu KRYSTEXXA lietošanas laikā neindicēt terapiju ar iekšķīgām urātu līmeņa pazemināšanas zālēm.

Akūtas podagras lēkmes (podagras saasinājumi)

Podagras saasinājums parasti tiek novērots ārstēšanas sākumā, un iespējamais iemesls ir mobilizēts audos izgulsnējies urāts. Lai samazinātu podagras saasināšanās risku pēc profilakses ar zālēm KRYSTEXXA sākšanas, ieteicams lietot kolhicīnu vai steroīdus nesaturēšus pretiekaisuma līdzekļus (NSAID). Šo ārstēšanu ieteicams sākt vienu nedēļu pirms zāļu KRYSTEXXA lietošanas sākšanas un turpināt vismaz sešus mēnešus, ja vien tas nav medicīniski kontrindicēts vai pacientam ir nepanesība pret zālēm.

Zāļu KRYSTEXXA lietošana nav jāpārtrauc podagras saasinājuma dēļ, jo tas ir jākontrolē ārstēšanas gaitā, atbilstoši katra pacienta stāvoklim. Ilgstoši lietojot peglotikāzi, podagras saasinājumu biežums un intensitāte samazinās.

Sastrēguma sirds mazspēja

Oficiāli pētījumi par zāļu KRYSTEXXA lietošanu pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju nav veikti, taču klīniskajos pētījumos ir norādīts, ka nelielam skaitam pacientu ar esošām sirds un asinsvadu slimībām, kas tika ārstēti ar peglotikāzi, saasinājās sastrēguma sirds mazspēja. Pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju jāievēro piesardzība, kā arī pēc infūzijas šie pacienti ir rūpīgi jānovēro.

Hemolīze un/vai methemoglobinēmija

Ja pacientiem, kas lieto zāles KRYSTEXXA, rodas hemolīze un/vai methemoglobinēmija, ārstēšana ir nekavējoties un neatgriezeniski jāpārtrauc, kā arī jāveic atbilstoši to novēršanas pasākumi.

Pacienti ar ķermeņa svaru virs 100 kg

Pacientiem ar ķermeņa svaru virs 100 kg tika novēroti zemāki atbildes reakcijas rādītāji, taču maza izlases apjoma blakusfaktoru dēļ nav skaidrs, vai pacientiem ar ķermeņa svaru virs 100 kg deva ir optimāla, lai sasniegtu efektu. Turklāt augsts antipeglotikāzes antivielu titrs un infūzijas izraisītās reakcijas samazināja noslieci lielākajai daļai pacientu šajā svara grupā (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Atkārtota ārstēšana ar KRYSTEXXA

Ir pieejami ļoti ierobežoti dati par atkārtotu ārstēšanu pēc vairāk nekā četras nedēļas ilga terapijas pārtraukuma. Zāļu KRYSTEXXA imunogenitātes dēļ atkārtoti ārstējamiem pacientiem var būt paaugstināts infūzijas izraisīto reakciju risks, tostarp anafilakse. Tāpēc ieteicams rūpīgi uzraudzīt pacientus, kam pēc ārstēšanas pārtraukšanas tiek atkārtotas zāļu KRYSTEXXA infūzijas.

Nātrija lietošana

Viena zāļu KRYSTEXXA deva satur 4,2 mg nātrija (mazāk nekā 1 mmol) (būtībā — nesatur nātriju).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi.

Antipeglotikāzes antivielas var saistīties ar zāļu KRYSTEXXA PEG grupu, tāpēc var pastāvēt iespēja saistīties ar citiem pegilētiem produktiem. Nav zināms, vai anti-PEG antivielu veidošanās var samazināt citu pegilēto zāļu efektivitāti.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav pieejami dati par zāļu lietošanu grūtniecības laikā. Žurkām veiktajos embrija/augļa pētījumos neatklāja tiešas vai netiešas nelabvēlīgas ietekmes attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti. Vēl nepabeigto reproduktīvās toksicitātes pētījumu rezultāti nav pieejami (skatīt 5.3 apakšpunktu). Zāles KRYSTEXXA nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai peglotikāze vai tās metabolīti izdalās ar cilvēka mātes pienu. Nevar izslēgt risku jaundzimušā/zīdaiņa veselībai. Tāpēc zāles KRYSTEXXA nevajadzētu lietot barošanas ar krūti laikā, ja vien sagaidāmais pozitīvais efekts mātei pārliecinoši attaisno iespējamo risku jaundzimušā/zīdaiņa veselībai.

Fertilitāte

Ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav izpētīta.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

KRYSTEXXA neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacienti novēro ar ārstēšanu saistītus simptomus, kas ietekmē viņu spēju koncentrēties un reaģēt (piemēram, galvassāpes vai reiboni), ieteicams nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, līdz šī iedarbība izzūd.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Apkopojums par drošības profilu

Kontrolētos klīniskajos pētījumos visbiežāk ziņotās nopietnās blakusparādības ir anafilakse, kuras rašanās biežums pacientiem, kas tika ārstēti ar 8 mg devu reizi divās nedēļās, bija 6,5 % (8/123); infūzijas izraisītās reakcijas, kuru rašanās biežums bija 26 %, un podagras saasinājums, kas visbiežāk tika novērots ārstēšanās pirmo 3 mēnešu laikā.

Blakusparādību saraksta tabula

3. fāzes klīniskajos pētījumos ziņoto blakusparādību (skatīt tālāk 1. tabulu) klasifikācijai izmantoti šādi apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (izmantojot pieejamos datus, nevar noteikt). Blakusparādības ir sakārtotas pa sastopamības biežuma un sistēmas orgānu grupām, un katrā šādā grupā tās ir minētas to biežuma samazināšanās secībā.

1. tabula. Blakusparādības

Sistēmas orgānu grupa	Blakusparādība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži: hiperglikēmija Retāk: hiperkaliēmija
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk: sastrēguma sirds mazspēja
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži: slikta dūša Bieži: vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži: dermatīts, nātrene, nieze, ādas kairinājums, ādas sausums Retāk: celulīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži: podagras saasinājums Bieži: locītavu pietūkums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Nav zināms: hemolīze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži: Ar infūziju saistīta reakcija Bieži: anafilakse, gripai līdzīga slimība

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītās reakcijas

Ar infūziju saistītās reakcijas var rasties pēc visu infūziju uzsākšanas arī tad, ja pacientiem ir veikta premedikācija ar iekšķīgi lietojamu antihistamīnu, intravenoza kortikosteroīdu un/vai paracetamolu, un parasti infūzijas laikā vai 1 stundu pēc tās. Pirmā ar infūziju saistītā reakcija parasti sākas pēc 2 līdz 4 infūzijas.

Visbiežāk sastopamās ar lokālo infūziju saistītās reakcijas ir šādas: eritēma, izsitumi un nieze.

Visbiežāk sastopamās ar sistēmisko infūziju saistītās reakcijas ir šādas: nātrene, aizdusa, pietūkums, hiperhidroze, sāpes vai diskomforts krūšu kurvī, drudzis un hipertensija.

Klīniskajos pētījumos anafilakse (raksturīga svīļpoša elpošana, sēkšana, periorālā/mēles tūska vai hemodinamiskā nestabilitāte ar vai bez izsitumiem vai nātrēnes) tika novērota 14 (5,1 %) no visiem 273 pacientiem, kas tika ārstēti ar zālēm KRYSTEXXA. Vienam pacientam, kas tika ārstēts ar zālēm KRYSTEXXA — 8 mg reizi četrās nedēļās, tika novērota vēlīna tipa hipersensitivitātes reakcija.

Klīniskajos pētījumos 91 % pacientu, kam tika novērota ar infūziju saistīta reakcija, antipeglotikāzes antivielu dēļ urīnskābes līmenis serumā bija virs 6 mg/dl (360 μmol/l).

Tika novērots, ka ar infūziju saistītās reakcijas biežāk rodas tiem pacientiem, kuru ķermeņa svars ir virs 100 kg. Tās novēroja 54 % pacientu svara grupā no 70 līdz ≤ 100 kg, 70 % pacientu svara grupā no > 100 līdz ≤ 120 kg un 75 % pacientu svara grupā > 120 kg.

Vairākumā ar infūziju saistīto reakciju gadījumu tika palēnināts infūzijas plūsmas ātrums vai infūzija tika apturēta pirms tās atsākšanas ar lēnāku plūsmas ātrumu. Citos gadījumos bija nepieciešama atbalsta ārstēšana ar intravenozajiem šķīdumiem, papildu glikokortikoidiem vai antihistamīniem, vai infūzijas pārtraukšana un anafilaktisko reakciju ārstēšana ar epinefrīnu.

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā tika novērotas nopietnas anafilaktiskās reakcijas, samaņas zudums, asinsrites kolaps un sirds apstāšanās, kuru rezultātā pacients tika nogādāts slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā.

Podagras saasinājums

Neatkarīgi no tā, vai ir veikta podagras profilakse ar kolhicīnu vai NSPL, pēc ārstēšanas ar zālēm KRYSTEXXA sākšanas podagras saasinājumu biežums var palielināties, taču šo podagras saasinājumu biežums un pakāpe samazinās 3 mēnešus pēc KRYSTEXXA terapijas.

Klīniskajos pētījumos ir norādīts, ka 75 % pacientu, kas tika ārstēti ar zālēm KRYSTEXXA (8 mg reizi divās nedēļās), pirmo 3 mēšu laikā tika novēroti podagras saasinājumi, salīdzinot ar 54 % pacientu, kas tika ārstēti ar placebo. Podagras pakāpes attiecība šajās pašās grupās nākamajos 3 mēnešos ir 41 % pret 67 %, un podagras saasinājumi retāk tika novēroti tiem pacientiem, kas vienu gadu reizi divās nedēļās lietoja 8 mg peglotikāzes.

Imunogenitāte

Klīniskajos pētījumos antipeglotikāzes antivielas (IgM un IgG) veidojās 89 % pacientu, kas tika ārstēti ar zālēm KRYSTEXXA (8 mg reizi divās nedēļās), un 15 % pacientu no placebo grupas. 41 % pacientu, kas tika ārstēti ar KRYSTEXXA (8 mg reizi divās nedēļās), veidojās arī anti-PEG antivielas.

Augsts antipeglotikāzes antivielu titrs tiek pamatots ar nespēju normalizēt urīnskābes līmeni (< 6 mg/dl).

Pacientiem ar augstu antipeglotikāzes antivielu titru biežāk tika novērotas ar infūziju saistītās reakcijas: 46 % (18 no 39) pacientu, kas tika ārstēti ar zālēm KRYSTEXXA ik pēc 2 nedēļām, salīdzinājumā ar 9 % (4 no 46) to pacientu, kam ir zems antivielu titrs vai tāda vispār nav.

4.9 Pārdozēšana

Klīniskās izstrādes laikā nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem, lietojot zāles KRYSTEXXA. Maksimālā klīniskajos pētījumos ievadītā viena intravenozā deva bija 12 mg. Pēcregistrācijas ziņojumā ir norādīta 2 flakonu (16 mg) satura ievadīšana, neradot nevēlamas ar zāļu KRYSTEXXA ievadīšanu saistītas blakusparādības.

Ja rodas aizdomas par pārdozēšanu, konkrēto pacientu ieteicams uzraudzīt, veicot vispārēju atbalstošu ārstēšanu, jo nav noteikta šādam nolūkam paredzēta antidota.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretpodagras līdzekļi, citi pretpodagras līdzekļi, ATĶ kods: M04AX02

Peglotikāze ir urikāzes enzīms, kas ir konjugēts ar mPEG, ar proteīna mPEG/mol vidējo aizvietošanas pakāpi 40,8 moli (pieaugušo homotetramēra urikāzes proteīna mPEG/monomēra apakšvienības — 10,2 moli). Vidējā peglotikāzes molekulmasa ir aptuveni 545 kDa, no kuras aptuveni 137 kDa ir olbaltuma daļa.

Darbības mehānisms

Peglotikāze katalizē urīnskābes pārvēršanu par iekšķīgu, ļoti labi ūdenī šķīstošu metabolīta alantoīnu ar oksidācijas blakusproduktiem: ūdeņraža peroksīdu un oglekļa dioksīdu. Alantoīna veidošanos novērš kā ekskrēciju caur nierēm, tādējādi pazeminot urīnskābes līmeni serumā. Tas izraisa urīnskābes līmeņa serumā un urāta mononātrija uzkrāšanās audos/locītavās koncentrāciju gradientu, kā rezultātā urāts migrē no audiem/locītavām, kas savukārt veicina pārvēršanos par alantoīnu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajos pētījumos tika novērots, ka pacientiem, kas tika ārstēti ar zālēm KRYSTEXXA (8 mg reizi divās nedēļās), aptuveni 24 stundas pēc pirmās peglotikāzes devas vidējie urīnskābes līmeņi plazmā (USP) samazinājās līdz 0,7 mg/dl, salīdzinot ar vidējo USP līmeni 8,2 mg/dl pacientiem, kas tika ārstēti ar placebo.

Palielinot peglotikāzes devu vai koncentrāciju, urīnskābes līmenis plazmā samazinājās. Ilgstoša urīnskābes līmeņa plazmā samazināšanās zem 6 mg/dl šķīdības koncentrācijas tika novērota ilgāk par 12 dienām, lietojot vienu 8 mg un 12 mg devu.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Zāļu KRYSTEXXA lietošanas efektivitāte un drošība tika novērtēta divos atkārtotos III fāzes pamatpētījumos (PODAGRA 1 un PODAGRA 2), kuros tika iesaistīti 212 pieaugušie pacienti ar allopurinola terapijai nepakļāvīgu hronisku podagru.

Pacienti tika nejaušināti izvēlēti ar attiecību 2:2:1, lai ik pēc 2 vai 4 nedēļām saņemtu 8 mg zāļu vai 6 mēnešus saņemtu placebo. Vidējais sākotnējais USP bija 9,8 mg/dl. Septiņdesmit vienam procentam (71 %) pacientu tofu līmenis atbilda sākotnējiem rādītājiem. Vidējais podagras saasinājumu skaits 18 mēnešus pirms iekļaušanas šajā pētījumā uz pacientu bija 10.

Abu pētījumu primārais mērķa kritērijs bija to pacientu ar atbildes reakciju īpatsvars, kuriem vismaz 80 % laika 3. un 6. mēnesī urīnskābes līmenis plazmā (USP) bija zemāks par 0,36 mmol/l (6 mg/dl).

Kā redzams 2. tabulā, lielākajai daļai pacientu, kas tika ārstēti ar zālēm KRYSTEXXA (8 mg reizi divās nedēļās), bija atbildes reakcija, salīdzinot ar pacientiem, kas tika ārstēti ar placebo. Pētījumā iesaistītajiem pacientiem ārstēšanas kursa 6. mēneša periodā USP vērtības saglabājās < 6 mg/dl robežās. Lai arī 4 nedēļu režīma laikā tika novērota primārā mērķa kritērija efektivitāte, šis režīms tika saistīts ar biežākām infūziju izraisītām reakcijām.

2. tabula Vismaz 80 % laika 3. un 6. mēnesī urīnskābes līmenis plazmā ir < 6 mg/dl

Ārstēšanas grupa	N	Atbildes reakcijas kritērijiem atbilstošo pētījumā iekļauto pacientu skaits (%)	95 % ticamības intervāls ¹	p-vērtība ²
PODAGRA³ 1				
Peglotikāze 8 mg reizi divās nedēļās	43	20 (47 %)	[32 %, 61 %]	< 0,001
Peglotikāze 8 mg reizi četrās nedēļās	41	8 (20 %)	[7 %, 32 %]	0,044
Placebo	20	0 (0 %)		
PODAGRA³ 2				
Peglotikāze 8 mg reizi divās nedēļās	42	16 (38 %)	[23 %, 53 %]	< 0,001
Peglotikāze 8 mg reizi četrās nedēļās	43	21 (49 %)	[34 %, 64 %]	< 0,001
Placebo	23	0 (0 %)		

¹95 % ticamības intervāls atbildes reakciju rādītāju atšķirībām starp peglotikāzes un placebo grupām

²p-vērtība, kas iegūta, salīdzinot peglotikāzes grupu ar placebo grupu, izmantojot Fišera precīzo (Fisher Exact) testu

³PODAGRA — podagras rezultāti un urāta līmeņa pazemināšanas terapija

Ārstēšanas ietekme uz tofiem tika novērtēta, izmantojot standartizētu digitālo fotoattēlu un attēla analīzi, izmantojot ārstēšanas grupai anonīmi noteikto galveno lasītāju. Kā redzams 3. tabulā, 6. mēnesī pacientu procentuālā daļa, kam novēroja pilnīgu reakciju uz tofu (noteikta kā vismaz viena mērķa tofa 100 % izšķīšana, nerodoties jaunam tofam vai nesākot progresēt esošam tofam), bija 29,0 % pacientu, kas tika ārstēti ar 8 mg peglotikāzes reizi divās nedēļās, salīdzinot ar 6,9 % pacientu, kas tika ārstēti ar placebo, izņemot tos pacientus, kuru dati nebija pieejami, tādējādi uzskatot tos par pētījumam neatbilstošiem.

3. tabula Vispārējie dati par pilnīgu tofa izšķīšanu (pētījumu PODAGRA 1 un PODAGRA 2 apkopotā analīze)

Novērtējuma laika punkts	8 mg peglotikāzes reizi divās nedēļās (N = 62)		Placebo (N = 29)		p-vērtība ³
	N ¹	Pacientu ar CR skaits (%) ²	N ¹	Pacientu ar CR skaits (%) ²	
13. nedēļa	46	10 (16,1 %)	25	0 (0,0 %)	p≤0,05
19. nedēļa	44	16 (25,8 %)	26	2 (6,9 %)	p≤0,05
25. nedēļa	40	18 (29,0 %)	25	2 (6,9 %)	p≤0,05

¹ To pacientu skaits, kuru dati bija pieejami

² To pacientu skaits, kuru dati nebija pieejami, tādējādi uzskatot tos par pētījumam neatbilstošiem

³ p-vērtība, kas iegūta, salīdzinot peglotikāzes grupu ar placebo grupu, izmantojot Fišera precīzo (Fisher Exact) testu

Pacientiem, kurus ārstēja ar peglotikāzi 8 mg reizi divās nedēļās, sākotnējo rādītāju HAQ-ĀVN punktu skaits bija 42,4 un 25. nedēļā — 27,1, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem — attiecīgi 51,6 un 53,4 (p≤0,001).

Pacientiem, kurus ārstēja ar peglotikāzi 8 mg reizi divās nedēļās, sākotnējo rādītāju HAQ-DI punktu skaits bija 1,1 un 25. nedēļā — 0,84, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem — attiecīgi 1,2 un 1,3 (p≤0,001). Pacientiem, kurus ārstēja ar peglotikāzi 8 mg reizi divās nedēļās, sākotnējo sāpju rādītāju punkti (iegūti, izmantojot vizuālo analoģu skalu) bija 44,2 un 25. nedēļā — 28,4, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem — attiecīgi 53,9 un 57,2 (p≤0,001).

Papildus citiem sekundārajiem mērķa kritērijiem, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, pietūkušu un jutīgu locītavu skaita samazinājums tika novērots tiem pacientiem, kas tika ārstēti ar zālēm KRYSTEXXA ik pēc 2 nedēļām. Placebo grupas pacientiem šīs izmaiņas bija niecīgas.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus KRYSTEXXA vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās attiecībā uz ar tumorolīzes sindromu saistītas hiperurikēmijas ārstēšanu un/vai profilaksi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Zāles KRYSTEXXA tika ievadītas, veicot intravenozo infūziju, kur $T_{max} = 2,25$ h (sākmdevas diapazons: 1,92–4,25 h). Peglotikāzes ilgstoša pusperioda dēļ, lietojot zāļu KRYSTEXXA 8 mg devu reizi divās nedēļās, var pastāvēt uzkrāšanās iespējamība (214 h; beigu pusperioda diapazons: 123–444 h). Vidējā aprēķinātā C_{max} vērtība, veicot pēdējo infūziju, ir 2,17 µg/ml (diapazons: 1,25–4,77). Vidējais apgabals saskaņā ar KRYSTEXXA plazmas koncentrāciju salīdzinājumā ar laika līkni līdzsvara stāvoklī (AUC_{0-t}) ir 445 h*µg/ml (diapazons: 223–1040 h*µg/ml). Neklīniskos pētījumos pierādīts, ka peglotikāzes līmeņa samazināšanu nodrošina izvadīšana caur nierēm/urīnu. Izvade caur urīnu ir PEG daļas galvenais eliminācijas ceļš.

Populācijas farmakokinētiskajos pētījumos ir secināts, ka vecums, dzimums un svars neietekmē peglotikāzes farmakokinētiskās īpašības. Saskaņā ar sadalījuma analīzes rezultātiem antipeglotikāzes antivielu veidošanās ir saistīta ar CL un V_c palielinājumu. Klīrenss ir 0,0145 l/h ar diapazonu 0,00904–0,0229, ja antipeglotikāzes antivielu daudzums nepieaug, un 0,0193 l/h ar diapazonu 0,00675–0,0340, ja antipeglotikāzes antivielu daudzums pieaug. Izkliedes tilpums ir 4,45 l ar diapazonu 2,62–5,89, ja antipeglotikāzes antivielu daudzums nepieaug, un 5,77 l ar diapazonu 2,77–10,6, ja antipeglotikāzes antivielu daudzums pieaug.

1. fāzes farmakokinētikā tika konstatēta devas intervāla (0,5–8 mg) proporcionalitāte, kas ir redzama C_{max} vērtībās. Tomēr atšķirīgo AUC vērtību dēļ AUC proporcionalitāte netika konstatēta, kas varētu būt saistīts ar antivielu klīrensa atspoguļojumu daļai pētījumā iesaistīto pacientu.

Saskaņā ar farmakokinētikas/farmakodinamikas analīzes datiem augstākas devas tika saistītas ar zemākiem urīnskābes līmeņiem un straujāku šo līmeņu samazinājumu salīdzinājumā ar mazākām devām. Ar peglotikāzes klīrensu saistīto peglotikāzes antivielu veidošanās rezultātā tika novērota neliela urāta līmeņa samazināšanās stimulēšana. Tiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem, kam neveidojās antipeglotikāzes antivielas, kas attīra no peglotikāzes, tika novērota ievērojama ietekme uz urāta līmeņa samazināšanās stimulēšanu. Ne ķermeņa svars, ne sākotnējais kreatīna klīrenss neietekmēja farmakodinamisko reakciju.

Īpašās populācijas

Oficiāli pētījumi, lai novērtētu nieru mazspējas ietekmi uz peglotikāzes farmakokinētiku, nav veikti. Kopā 32 % (27 no 85) pacientu, kas tika ārstēti ar zālēm KRYSTEXXA (8 mg reizi divās nedēļās), kreatīna klīrenss bija $\leq 62,5$ ml/min.

Oficiāli pētījumi, lai novērtētu aknu mazspējas ietekmi uz peglotikāzes farmakokinētiku, nav veikti.

Klīniskajos pētījumos tika novērots, ka 34 % (29 no 85) pacientu, kas tika ārstēti ar zālēm KRYSTEXXA (8 mg reizi divās nedēļās), bija 65 gadus veci un vecāki, 12 % (10 no 85) — 75 gadus veci un vecāki. Netika konstatētas vispārējas drošības vai efektivitātes atšķirības vecākiem vai jaunākiem pacientiem, tomēr nav izslēdzama dažu vecāku cilvēku lielāka jutība. 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāļu KRYSTEXXA farmakokinētika attiecībā uz bērniem un pusaudžiem nav pētīta.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Zāļu KRYSTEXXA atkārtotas devas toksicitātes pētījumos, kas tika veikti žurkām un suņiem, dažādos audos tika novērotas peglotikāzi saturošas vakuolas. Tika novērots, ka vakuolizācijas pakāpe un skarto audu skaits ir atkarīgs gan no lietotās peglotikāzes devas, gan no iedarbības ilguma. Šo atklājumu iespējamā klīniskā nozīme pašlaik nav zināma; tomēr neviena nevēlama blakusparādība netika saistīta ar vakuolām.

Nav veikti neklīniski pētījumi, lai novērtētu mutagēno un kancerogēno potenciālu.

Grūsnu žurku pētījumos netika atklāta embriotoksicitāte vai teratogenitāte, par 46 reizēm pārsniedzot klīnisko devu (AUC). Ietekme uz žurku tēviņu vai mātišu auglību netika konstatēta. Prenatālās un pēcnatālās attīstības pētījumi ar žurkām, kā arī embrija/augļa attīstības pētījumi ar trušiem vēl turpinās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrijs hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm, izņemot 6.6 apakšpunktā minētās.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Zāļu KRYSTEXXA, kas atšķaidītas ar 250 ml nātrijs hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) vai 9 mg/ml (0,9 %), ķīmiskā un fizikālā stabilitāte tika novērota 4 stundas temperatūrā 2 °C–8 °C un istabas temperatūrā

(20 °C–25 °C), ja šķīdums ir sagatavots saskaņā ar 6.6 apakšpunktā sniegtajiem norādījumiem. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja atšķaidītais šķīdums netiek nekavējoties izlietots, to var uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Šķīdums jāizlieto 4 stundu laikā pēc atšķaidīšanas (skatīt 6.6 apakšpunktu).

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt. Nekratīt.

Flakonu uzglabāt ārējā kartona iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

2 ml flakons (I klases stikls), kas satur 1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, noslēgts ar aizbāzni (ar teflonu pārklāta brombutila gumija) un alumīnija aizvākojumu ar noņemamu polipropilēna vāciņu.

Iepakojumā: 1 flakons

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu:

- pirms zāļu KRYSTEXXA atšķaidīšanas un ievadīšanas flakons ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīkas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Ievadīt drīkst tikai dzidru vai viegli opalescējošu, caurspīdīgu šķīdumu, kurā nav redzamas nogulsnes;
- infūziju šķīduma pagatavošanas laikā ir jāizmanto atbilstošas aseptiskās metodes. Flakonu nedrīkst kratīt;
- 1 ml zāļu KRYSTEXXA no flakona jāatvelk ar sterilu šļirci;
- 1 ml zāļu KRYSTEXXA jāievada vienā 250 ml nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) maisīnā vai 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma maisīnā injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai;
- infūzijas maisījums ar atšķaidīto zāļu KRYSTEXXA šķīdumu vairākas reizes uzmanīgi jāpavirpina, lai šķīdumu samaisītu. Infūzijas maisījumu ar atšķaidīto zāļu KRYSTEXXA šķīdumu nedrīkst kratīt;
- pirms ievadīšanas atšķaidītajam zāļu KRYSTEXXA šķīdumam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Zāļu KRYSTEXXA flakonu vai šķīdumu intravenozai infūzijai nekādā gadījumā nedrīkst uzsildīt mākslīgi (piemēram, karstā ūdenī, mikroviļņu krāsnī utt.).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/810/001

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 08/01/2013

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. **BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. **IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. **CITI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS apliecības NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā, būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1 modulī.

Riskvadības plāns (RVP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī apstiprinātajai RVP versijai un jāveic atbilstoši RVP papildinājumi, saskaņojot ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP).

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas;
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

PADZ

Zāļu PADZ ciklam jāatbilst standarta prasībām.

• NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

Nav piemērojami.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts

**Paredzētais
beigu datums**

<p>M0402: ES peglotikāzes pēcreģistrācijas novērojuma pētījums Līdz 2018. gada decembra beigām pieteikuma iesniedzējam jānodrošina ilgtermiņa ES novērojuma pētījums par peglotikāzes lietošanas drošību pieaugušajiem pacientiem ar hiperurikēmiju un smagu, novājinošu, hronisku mezglaino podagru, kā arī par atkārtoti ārstētu pacientu efektivitātes un drošības datiem. Ik gadu pieteikuma iesniedzējam jāiesniedz starpposma ziņojumi.</p>	<p>Pētījuma protokols 2 mēnešus pēc Komisijas Lēmuma</p>
--	--

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

KRYSTEXXA 8 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
pegloticase

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 8 mg peglotikāzes (8 mg/ml koncentrāta)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Nekratīt.
Tikai vienai lietošanas reizei

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzlabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Flakonu uzglabāt ārējā kartona iepakojumā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/12/810/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

KRYSTEXXA 8 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
pegloticaseIntravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

8 mg/1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

KRYSTEXXA 8 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pegloticase

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir zāles KRYSTEXXA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms zāļu KRYSTEXXA lietošanas
3. Kā lietot zāles KRYSTEXXA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt zāles KRYSTEXXA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir zāles KRYSTEXXA un kādam nolūkam tās lieto

Zāles KRYSTEXXA satur aktīvo vielu peglotikāze. Viela peglotikāze pieder pie pretpodagras līdzekļu klases.

Peglotikāzi lieto smagas ilgtermiņa podagras ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kam ir bijušas arī viena vai vairākas sāpīgu urīnskābju kristālu izgulsnes zem ādas, kas apgrūtināja ikdienas darbības, un kam nav atbildes reakcijas vai kas nevar lietot citus pretpodagras līdzekļus.

Zāļu KRYSTEXXA iedarbība

Podagra izraisa pārmērīgu urīnskābes līmeni ķermenī. Urīnskābes veido izgulsnes jeb kristālus locītavās, nierēs un citos orgānos, kas var izraisīt izteiktas sāpes, apsārtumu un pietūkumu (iekaisumu).

Zāles KRYSTEXXA satur enzīmu, ko sauc par urikāzi, kas urīnskābi pārveido vielā, ko sauc par alantoīnu, kas no organisma viegli izdalās ar urīnu.

2. KAS JĀZINA PIRMS ZĀĻU KRYSTEXXA LIETOŠANAS

Nelietojiet zāles KRYSTEXXA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret peglotikāzi, citu urikāzi vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir reta asins slimība, ko sauc par glikozes-6-fosfāta dehidrogenāzes (G6PD) deficītu jeb favizmu. Pirms zāļu KRYSTEXXA lietošanas, Jūsu ārsts var Jums veikt G6PD analīzi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms zāļu KRYSTEXXA lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja pašreiz lietojat citas zāles, kas paredzētas urīnskābes līmeņa pazemināšanai;
- ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir sirds mazspēja;
- ja Jums jebkad ir teikts, ka Jums ir enzīma deficīts, kas izraisa anēmiju;
- ja Jūsu svars ir virs 100 kg;
- ja iepriekš jau lietojāt zāles KRYSTEXXA.

Novērošana ārstēšanas laikā

Pirms katras devas ievadīšanas Jūsu ārsts Jums veiks asins analīzes, lai noteiktu urīnskābes līmeni un pārliecinātos, ka varat turpināt zāļu KRYSTEXXA lietošanu.

Bērni un pusaudži

Pētījumi par zāļu KRYSTEXXA lietošanu bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav veikti. Tāpēc šīs zāles nav ieteicams lietot šai vecuma grupai.

Citas zāles un KRYSTEXXA

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ka pašreiz lietojat citas zāles, kas samazina urāta līmeni (piemēram, allopurinolu vai Febuxostat), vai zāles, kas satur polietilēnglikolu (PEG) (piemēram, peginterferonu vai Doxorubicin). Šīs zāles var paaugstināt infūzijas izraisītu reakciju risku.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Nelietojiet zāles KRYSTEXXA, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, jo nav pieejami dati par šo zāļu ietekmi uz bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zāles KRYSTEXXA neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus. Ja pēc zāļu KRYSTEXXA lietošanas Jums ir slikta pašsajūta, novērojat tādus simptomus kā reibonis vai galvassāpes vai jūtat nogurumu, nevadiet transportlīdzekli vai neapkalpoiet mehānismus.

Zāles KRYSTEXXA satur nātriju

Viena zāļu KRYSTEXXA deva satur 4,2 mg nātrija, tātad būtībā — nesatur nātriju.

3. Kā lietot zāles KRYSTEXXA

Zāles KRYSTEXXA ir jāievada ārstam vai medmāsai, kam ir pieredze smagas, hroniskas podagras ārstēšanā, ārstniecības iestādē.

Zāļu KRYSTEXXA deva

Ieteicamā KRYSTEXXA deva ir 8 mg. Šī deva netiek pielāgota atkarībā no svara, vecuma vai nieru slimības.

Pirms ārstēšanās ar zālēm KRYSTEXXA sākšanas Jūsu ārsts var ieteikt lietot arī citas zāles (piemēram, antihistamīnu, paracetamolu un kortikosteroīdu), lai novērstu ar infūziju saistīto reakciju veidošanās risku šīs ārstēšanās laikā. Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem.

Zāļu KRYSTEXXA ievadīšana

Zāles KRYSTEXXA lēnām ievada vēnā (intravenoza infūzija) un ārstēšanas process ilgst aptuveni 2 stundas vai dažreiz ilgāk. Ja infūzijas laikā novērojat reakciju, Jūsu ārsts var pārtraukt vai pielāgot ārstēšanas procesu. Pēc ārstēšanas Jūsu ārsts var likt Jums uzgaidīt, lai pārlicinātos, ka Jums nav ar infūziju saistītu reakciju.

Zāles KRYSTEXXA saņemsiet ik pēc 2 nedēļām.

Ja pārtraucat lietot zāles KRYSTEXXA un pēc tam atsākat tās lietot, iespējams, Jums būs paaugstināts ar infūziju saistītu reakciju risks, tostarp smagas akūtas alerģiskas reakcijas (anafilakse), tāpēc, atsākot zāļu lietošanu, Jūsu ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs.

Pirms nākamās devas ievadīšanas ārsts veiks arī asins analīzes, lai pārbaudītu urīnskābes līmeni un pārlicinātos, ka varat turpināt lietot zāles KRYSTEXXA.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Visbiežāk novērotās nopietnas blakusparādības: smagas akūtas alerģiskas reakcijas (**bieži**), ar infūziju saistītas reakcijas (**ļoti bieži**) un podagras saasinājumi (**ļoti bieži**).

Zāles KRYSTEXXA ievadīs ārsts vai medmāsa, kas arī novēros, vai Jums nerodas blakusefekti zāļu KRYSTEXXA ievadīšanas laikā un pēc tam.

Smagas akūtas alerģiskas reakcijas (**bieži**), tostarp nespēks, pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās un sirds apstāšanās. Alerģiskas reakcijas parasti sākas 2 stundas pēc infūzijas, taču tās var sākties arī vēlāk.

Ja pēkšņi ievērojat šādus simptomus:

- rīkles, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums;
- spiedoša sajūta rīklē, balss aizsmakums vai apgrūtināta rīšana;
- elpas trūkums, sēkšana vai elpošanas traucējumi;
- izsitumi, nieze vai nātrene,

NEKAVĒJOTIES pastāstiet to ārstam vai medmācai, jo visi šie simptomi var liecināt par nopietnu alerģisku reakciju.

Šādas lokālās infūzijas pazīmes un simptomi ir novēroti visbiežāk: apsārtums injekcijas vietā, nieze un izsitumi. Šādas vispārējās infūzijas izraisītas reakcijas ir novērotas visbiežāk: nātrene, elpas trūkums, sejas apsārtums, svīšana, sāpes vai diskomforts krūšu kurvī, drudzis un augsts asinsspiediens.

Alerģiskas reakcijas visbiežāk sākas pacientiem ar svaru virs 100 kg.

Pieaugošs podagras saasinājums visbiežāk tiek novērots, sākot zāļu KRYSTEXXA lietošanu. Jūsu ārsts var parakstīt Jums zāles, lai novērstu podagras saasinājumu pēc zāļu KRYSTEXXA lietošanas sākšanas.

Podagras saasinājuma dēļ zāļu KRYSTEXXA lietošana nav jāpārtrauc.

Ļoti bieži novērotas šādas blakusparādības (var ietekmēt vairāk par 1 no 10 cilvēkiem): nātrene, ādas apsārtums, nieze, sausa āda vai ādas kairinājums, slikta dūša.

Bieži novērotas šādas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem): augsts cukura līmenis asinīs, vemšana, locītavu pietūkums, gripai līdzīgi simptomi.

Retāk novērotas šādas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem): sirds slimības, ko sauc par sastrēguma sirds mazspēju, pasliktināšanās, ādas infekcija, paaugstināts kālija līmenis asinīs.

Biežums nav zināms (izmantojot pieejamos datus, nevar noteikt): sarkano asins šūnu skaita samazināšanās.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt KRYSTEXXA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīs zāles tiks uzglabātas tajā ārstniecības iestādē, kur tās tiks ievadītas.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).
Flakonu uzglabāt ārējā kartona iepakojumā. Sargāt no gaismas.

No bakterioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja atšķaidītais šķīdums netiek nekavējoties izlietots, to var uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Šķīdums jāizlieto 4 stundu laikā pēc atšķaidīšanas.

Nelietojiet šīs zāles, ja atšķaidītajā šķīdumā pamanāt sīkas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko KRYSTEXXA satur

- Aktīvā viela ir peglotikāze. Viens flakons satur 8 mg peglotikāzes (8 mg/ml koncentrāta).
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.

KRYSTEXXA ārējais izskats un iepakojums

KRYSTEXXA 8 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai tiek piegādāts 2 ml stikla flakonos, kuros ir 1 ml koncentrāta. KRYSTEXXA ir dzidrs vai viegli opalescējošs, caurspīdīgs šķīdums.

Iepakojumā ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

KRYSTEXXA jāpagatavo šādi:

Norādījumi par infūziju šķīduma pagatavošanu:

- pirms zāļu KRYSTEXXA atšķaidīšanas un ievadīšanas flakons ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav sīkas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Ievadīt drīkst tikai dzidru vai viegli opalescējošu, caurspīdīgu šķīdumu, kurā nav redzamas nogulsnes;
- infūziju šķīduma pagatavošanas laikā ir jāizmanto atbilstošas aseptiskās metodes. Flakonu nedrīkst kratīt;
- 1 ml zāļu KRYSTEXXA no flakona jāatvelk ar sterilu šļirci.

- 1 ml zāļu KRYSTEXXA jāievada vienā 250 ml nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) maisījumā vai 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma maisījumā injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai;
- infūzijas maisījums, kurā ir atšķaidīts zāļu KRYSTEXXA šķīdums, vairākas reizes uzmanīgi jāpavirpina, lai šķīdumu samaisītu. Infūzijas maisījumu ar atšķaidītu zāļu KRYSTEXXA šķīdumu nedrīkst kratīt;
- pirms ievadīšanas atšķaidītajam zāļu KRYSTEXXA šķīdumam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Zāļu KRYSTEXXA flakonu vai šķīdumu intravenozai infūzijai nekādā gadījumā nedrīkst uzsildīt mākslīgi (piemēram, karstā ūdenī, mikroviļņu krāsnī utt.).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Zāles vairs nav reģistrētas

IV PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN IEROSINĀTO REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU
IZMAIŅU PAMATOJUMS**

Zāles vairs nav reģistrētas

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par peglotikāzes *PADZ*, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Šajā periodiski atjaunojamajā drošuma ziņojumā tika iesniegti ziņojumi par reakcijām, kas saistītas ar infūziju un anafilaksi un radušās reizē ar vienlaicīgu iekšķīgu urāta līmeņa pazemināšanas vielu lietošanu, kur infūzijas izraisītas reakcijas tika novērotas 28 gadījumos, bet anafilaktiskas reakcijas — 9 gadījumos. Tā kā šīs nevēlamās blakusparādības vismaz dažos gadījumos, iespējams, tiktu novērstas, ja pacienti nebūtu vienlaicīgi ārstēti, izmantojot urāta līmeņa pazemināšanas vielas, zāļu aprakstā jāiekļauj informācija par to, ka ir svarīgi pārtraukt urīnskābes līmeņa pazemināšanas vielu terapiju, jo tā var maskēt urīnskābes līmeņa serumā paaugstināšanos (tādējādi palielinot infūzijas izraisīto reakciju un anafilaktisko reakciju risku). Abu attiecīgo rindkopu secība tika mainīta, lai uzsvērtu saistību starp vienlaicīgu urāta līmeņa pazemināšanas zāļu lietošanu un urīnskābes līmeņa serumā mērīšanu. Turklāt kā piesardzības pasākums tika iekļauts papildu labojums, pagarinot novērošanas laiku pēc infūzijas beigām no 1 stundas līdz 2 stundām, kā arī paziņojums par to, ka tika novērotas vēlīna tipa hipersensitivitātes reakcijas.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus par anafilaksi un infūzijas izraisītām reakcijām, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja uzskata, ka bija nepieciešamas izmaiņas zāļu informācijā.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) piekrīt PRAC sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par peglotikāzi, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur peglotikāzi, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.