

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KRYSTEXXA, 8 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 8 mg peglotykazy (o stężeniu 8 mg/ml). Moc produktu wskazuje na ilość aktywnych cząsteczek urykazy w peglotykazie, bez uwzględnienia procesu pegylacji.

Substancja czynna, peglotykaza, jest urykazą wytwarzaną przez zmodyfikowane genetycznie szczepy *Escherichia coli*, sprzężoną przy udziale wiązań kowalencyjnych z glikolem monometoksy-polietylenowym (mPEG).

Mocy tego produktu nie należy porównywać z mocą żadnego z pozostałych pegylowanych lub niepegylowanych białek należących do tej samej klasy terapeutycznej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty lub lekko opalizujący bezbarwny roztwór o pH $7,3 \pm 0,3$.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy KRYSTEXXA jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej, wyniszczającej, przewlekłej, guzkowej postaci dny moczanowej u dorosłych pacjentów, u których może także dojść do erozji chrząstki stawowej i u których nie udało się uzyskać normalizacji stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi mimo stosowania inhibitorów oksydazy ksantynowej w maksymalnej, uzasadnionej ze względów medycznych dawce lub u których te leki są przeciwwskazane (patrz punkt 4.4).

Decyzja o zastosowaniu leczenia produktem KRYSTEXXA powinna być oparta na bieżącej ocenie korzyści i ryzyka u poszczególnych pacjentów (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta i nadzorowana przez lekarza specjalistę mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie, przewlekłej dny moczanowej.

Produkt leczniczy należy podawać w placówce opieki zdrowotnej przez lekarzy przygotowanych do leczenia reakcji anafilaksji i reakcji na wlew. Podczas infuzji, a także przez co najmniej 2 godziny po jej zakończeniu, konieczne jest ściśle monitorowanie stanu pacjenta. Dostępny musi być sprzęt do resuscytacji. Zgłaszano również występowanie reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego.

Dawkowanie

Zalecana dawka peglotykazy to 8 mg podawanych w infuzji dożylniej co dwa tygodnie.

Przed rozpoczęciem infuzji u pacjentów należy zastosować premedykację w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji na wlew, np. lek przeciwhistaminowy poprzedniego dnia wieczorem i ponownie około 30 minut przed infuzją, a także paracetamol i kortykosteroid tuż przed każdą infuzją (patrz punkt 4.4).

Przed każdą infuzją należy skontrolować stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Produktu leczniczego KRYSTEXXA nie należy podawać w przypadku stwierdzenia wartości przekraczających 6 mg/dl (360 µmol/l) podczas dwóch kolejnych oznaczeń (patrz punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia i w szczególności przed kontrolą stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, pacjenci powinni odstawić doustne leki obniżające stężenie moczanów, których nie można także podawać w trakcie przyjmowania produktu KRYSTEXXA (patrz punkt 4.4).

Nie ustalono optymalnego czasu leczenia (patrz punkt 4.4). Czas leczenia należy określić na podstawie utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi < 6 mg/dl) i oceny klinicznej.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Ze względu na zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa stosowania peglotykazy u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest niższy i wyższy niż 50 ml/min, nie jest konieczna modyfikacja dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest potrzebna modyfikacja dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego KRYSTEXXA u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Po rozcieńczeniu w 250 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) lub 9 mg/ml (0,9%), produkt leczniczy KRYSTEXXA podaje się w infuzji dożyłnej w czasie nie krótszym niż 2 godziny, przy czym tempo wlewu powinno wynosić około 2 ml na minutę.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do podania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wiadomo jest, że niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD) i inne zaburzenia metabolizmu komórkowego powodują hemolizę i methemoglobinemię. U wszystkich pacjentów należących do grupy podwyższonego ryzyka niedoboru G6PD (np. u pacjentów pochodzenia afrykańskiego lub śródziemnomorskiego) przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego KRYSTEXXA należy wykonać badania przesiewowe pod kątem niedoboru G6PD.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U każdego pacjenta należy na bieżąco ocenić stosunek korzyści do ryzyka z uwzględnieniem wpływu na zanikanie guzków dnawych, a także ryzyko wystąpienia reakcji na wlew, zaostrzeń dny i możliwości zwiększenia zagrożenia dla serca. Należy również wziąć pod uwagę długoterminowe ryzyko związane z profilaktycznym stosowaniem leków zapobiegających wystąpieniu reakcji na wlew, takich jak glikokortykoidy.

Ilość danych z badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących długotrwałego leczenia, jest ograniczona. Należy to uwzględnić przy podejmowaniu decyzji o leczeniu trwającym dłużej niż 6 miesięcy.

Reakcje związane z podawaniem wlewu / anafilaksja

Produkt leczniczy KRYSTEXXA może wywołać ciężką reakcję alergiczną, ze wstrząsem anafilaktycznym i zatrzymaniem akcji serca włącznie. Zaleca się zwrócenie szczególnej uwagi na pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami układu krążenia i oddechowego.

U pacjentów należy zastosować premedykację lekami przeciwhistaminowymi, kortykosteroidami i paracetamolem. Należy ich ściśle monitorować pod kątem wystąpienia objawów niepożądanych wskazujących na ciężką reakcję nadwrażliwości, w tym anafilaksję, co najmniej przez 1 godzinę po zakończeniu infuzji (patrz punkt 4.8). Jeśli w trakcie infuzji wystąpi reakcja na wlew, można zwolnić tempo wlewu lub przerwać jego podawanie i wznowić w wolniejszym tempie, według uznania lekarza.

W większości przypadków reakcje związane z podawaniem wlewu obserwowano po zaniku odpowiedzi na leczenie z powodu pojawienia się przeciwciał skierowanych przeciwko peglotykazie, to znaczy gdy stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi przekroczyło 6 mg/dl (360 μ mol/l). Dlatego przed każdą infuzją należy skontrolować stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Produkt leczniczy KRYSTEXXA należy odstawić, gdy stężenie przekroczy 6 mg/dl podczas 2 kolejnych oznaczeń.

Ponieważ jednocześnie stosowane doustne leki obniżające stężenie moczanów mogą potencjalnie maskować wzrost stężenia kwasu moczowego związany z zanikiem odpowiedzi na leczenie, u pacjentów przyjmujących takie leki ryzyko wystąpienia reakcji na wlew i (lub) anafilaksji jest zwiększone. Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia zaleca się odstawienie doustnych leków obniżających stężenie moczanów, których nie można także podawać w trakcie przyjmowania produktu KRYSTEXXA.

Ostre napady dny moczanowej (zaostrenie dny)

Po rozpoczęciu leczenia często obserwuje się zwiększenie liczby zaostreni dny moczanowej, prawdopodobnie w wyniku uwolnienia moczanów odkładających się w tkankach. Zaleca się profilaktyczne stosowanie kolchicyny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zaostreni dny moczanowej po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego KRYSTEXXA. Zalecane jest włączenie tych leków 1 tydzień przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego KRYSTEXXA i podawanie ich nieprzerwanie co najmniej przez 6 miesięcy, o ile są dobrze tolerowane i nie ma medycznych przeciwwskazań.

Nie ma potrzeby przerywania stosowania produktu leczniczego KRYSTEXXA z powodu zaostrenia dny moczanowej, które należy jednocześnie leczyć w sposób odpowiedni dla danego pacjenta. Nieprzerwane leczenie peglotykazą zmniejsza częstość i nasilenie ostrych napadów dny moczanowej.

Zastoinowa niewydolność serca

Nie przeprowadzono oficjalnych badań produktu leczniczego KRYSTEXXA u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ale u niewielkiej liczby pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej schorzeniami sercowo-naczyniowymi, którzy leczeni byli peglotykazą w ramach badań klinicznych, odnotowano zaostrenie zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, których stan powinien być ściśle monitorowany po zakończeniu infuzji.

Hemoliza i (lub) methemoglobinemia

W przypadku stwierdzenia hemolizy i (lub) methemoglobinemii u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy KRYSTEXXA należy natychmiast, definitywnie odstawić produkt i zastosować odpowiednie środki.

Pacjenci o masie ciała przekraczającej 100 kg

U pacjentów o masie ciała przekraczającej 100 kg obserwowano niższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie; jednak ze względu na mylące czynniki w próbie o niewielkiej liczebności nie jest jasne, czy u pacjentów ważących ponad 100 kg podawano dawkę optymalną do osiągnięcia pożądanego

efektu. Stwierdzono także tendencję do występowania przypadków wysokiego miana przeciwciał skierowanych przeciwko peglotykazie i reakcji na wlew u większego odsetka pacjentów z tej grupy wagowej (patrz punkt 4.8).

Wznowienie leczenia produktem KRYSTEXXA

Dostępna jest bardzo ograniczona ilość danych dotyczących wznowienia leczenia po przerwaniu kuracji na ponad 4 tygodnie. Ze względu na immunogenność produktu KRYSTEXXA u pacjentów, u których wznowiono leczenie, ryzyko wystąpienia reakcji na wlew, w tym anafilaksji, może być zwiększone. Dlatego zaleca się staranne monitorowanie pacjentów, którym ponownie podano produkt KRYSTEXXA w infuzji po przerwie w leczeniu.

Podaż sodu

W jednej dawce produktu leczniczego KRYSTEXXA znajduje się 4,2 mg sodu (mniej niż 1 mmol) (to znaczy, że w zasadzie produkt nie zawiera sodu).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ponieważ przeciwciała przeciwko peglotykazie mogą wiązać się z cząsteczką PEG produktu KRYSTEXXA, mogą także potencjalnie wiązać się z innymi pegylowanymi produktami. Nie wiadomo, czy rozwój przeciwciał anti-PEG może spowodować osłabienie skuteczności innych pegylowanych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu u kobiet w okresie ciąży. Wyniki badania nad rozwojem zarodka i płodu u szczurów nie wskazują na bezpośrednie ani pośrednie szkodliwe działanie w postaci toksycznego wpływu na rozrodczość. Wyniki wciąż trwających badań toksycznego wpływu na reprodukcję nie są dostępne (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy KRYSTEXXA nie jest zalecany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy peglotykaza albo jej metabolity wydzielane są do pokarmu kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia. Z tego względu nie należy stosować produktu KRYSTEXXA podczas karmienia piersią, o ile wyraźne korzyści u matki nie przeważają nad nieznanym ryzykiem dla noworodka/niemowlęcia.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność u mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt KRYSTEXXA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia u pacjenta związanych z leczeniem objawów upośledzających zdolność koncentracji i czas reakcji (tj. bólów lub zawrotów głowy) zaleca się rezygnację z prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn do czasu ich ustąpienia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane najczęściej w badaniach klinicznych z grupą kontrolną to: anafilaksja występująca z częstością 6,5% (8/123) u pacjentów przyjmujących dawkę 8 mg co 2 tygodnie; reakcja na wlew występująca z częstością 26% oraz zaostrzenia dny moczanowej występujące częściej w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Działania niepożądane w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych fazy 3 sklasyfikowano zgodnie z następującymi kryteriami (patrz Tabela 1 poniżej): bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (niemożliwa do oszacowania na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania oraz każdej klasy układów i narządów, objawy niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częste: Hiperglikemia Niezbyt częste: Hiperkaliemia
Zaburzenia serca	Niezbyt częste: Zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo częste: Nudności Częste: Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo częste: Zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, podrażnienie skóry, suchość naskórka Niezbyt częste: Zapalenie tkanki podskórnej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo częste: Zaostrzenie dny moczanowej Częste: Obrzęk stawów
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana: Hemoliza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo częste: Reakcje związane z podaniem wlewu Częste: Anafilaksja, choroba grypopodobna

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z podaniem wlewu

Reakcje związane z podaniem wlewu mogą wystąpić po rozpoczęciu dowolnej infuzji, mimo zastosowania u pacjentów premedykacji doustnymi lekami przeciwhistaminowymi, kortykosteroidami w postaci dożylniej i (lub) paracetamolem i na ogół pojawiają się w trakcie infuzji lub w ciągu 1 godziny po jej zakończeniu. Pierwsza reakcja na wlew występuje zazwyczaj po 2.–4. infuzji.

Do najczęstszych przedmiotowych i podmiotowych objawów miejscowej reakcji na wlew zalicza się: rumień, świąd i wysypkę. Do najczęstszych przedmiotowych i podmiotowych objawów uogólnionej reakcji na wlew zalicza się: pokrzywkę, duszność, zaczerwienienie twarzy, nadmierną potliwość, ból lub uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, dreszcze i nadciśnienie krwi.

Anafilaksję (cechującą się występowaniem świstu krtaniowego, świszczącego oddechu, obrzęku wokół ust i języka lub labilnością parametrów hemodynamicznych z jednoczesną wysypką lub pokrzywką albo bez wysypki i pokrzywki) odnotowano u 14 (5,1%) z 273 wszystkich pacjentów leczonych produktem KRYSTEXXA w ramach badań klinicznych. U jednego pacjenta leczonego produktem KRYSTEXXA podawanym w dawce wynoszącej 8 mg co 4 tygodnie wystąpiła reakcja nadwrażliwości typu opóźnionego.

Podczas badań klinicznych u 91% pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z podaniem wlewu, stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi przekroczyło 6 mg/dl (360 $\mu\text{mol/l}$) z powodu wytworzenia się przeciwciał skierowanych przeciwko peglotykazie.

Zazwyczaj reakcje związane z podaniem wlewu występowały u większego odsetka pacjentów o masie ciała wynoszącej ponad 100 kg. Zgłoszono je odpowiednio u 54% pacjentów ważących od 70 do ≤ 100 kg, u 70% pacjentów ważących od >100 do ≤ 120 kg i u 75% pacjentów ważących >120 kg.

W wielu przypadkach reakcja na wlew ustępowała po zwolnieniu tempa lub zatrzymaniu infuzji, zanim wznowiono infuzję w wolniejszym tempie. W innych przypadkach reakcja ustępowała po zastosowaniu leczenia wspomagającego płynami podawanymi dożylnie, dodatkowymi glikokortykoidami lub lekami przeciwhistaminowymi, albo po zaprzestaniu wlewów i podaniu noradrenaliny z powodu reakcji anafilaktycznej.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje anafilaktyczne z utratą przytomności, zapaścią krążeniową i zatrzymaniem akcji serca włącznie, które wymagały przyjęcia do oddziału pomocy doraźnej.

Zaostrzenie dny moczanowej

Po rozpoczęciu leczenia produktem KRYSTEXXA może zwiększyć się częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej, mimo profilaktycznego stosowania kolchicyny lub NLPZ, ale po 3 miesiącach leczenia produktem KRYSTEXXA częstość i nasilenie tych zaostrzeń zmniejszają się.

W badaniach klinicznych odsetek pacjentów, u których w ciągu pierwszych 3 miesięcy wystąpiły zaostrzenia dny, wyniósł 75% w grupie osób leczonych produktem KRYSTEXXA podawanym w dawce wynoszącej 8 mg co 2 tygodnie w porównaniu z 54% pacjentów z grupy przyjmującej placebo. Można to porównać z częstością występowania zaostrzeń wynoszącą 41% i 67% w tych samych grupach w okresie kolejnych 3 miesięcy, podczas gdy zaostrzenia dny u pacjentów przyjmujących peglotykazę w dawce wynoszącej 8 mg podawanej co 2 tygodnie przez jeden rok były niezbyt częste.

Immunogenność

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko peglotykazie (klasy IgM i IgG) wytworzyły się u 89% pacjentów leczonych produktem KRYSTEXXA podawanym w dawce wynoszącej 8 mg co 2 tygodnie i u 15% pacjentów z grupy stosującej placebo. U 41% pacjentów leczonych produktem KRYSTEXXA podawanym w dawce wynoszącej 8 mg co 2 tygodnie wytworzyły się również przeciwciała anty-PEG.

Wysokie miano przeciwciał przeciwko peglotykazie wiązało się z niepowodzeniem utrzymania normalizacji stężenia kwasu moczowego (< 6 mg/dl).

U pacjentów z wysokim mianem przeciwciał przeciwko peglotykazie stwierdzono także częstsze występowanie reakcji na wlew: u 46% (18 z 39) w grupie przyjmującej produkt KRYSTEXXA co 2 tygodnie w porównaniu z 9% (4 z 46) wśród pacjentów z niskim mianem lub bez przeciwciał.

4.9 Przedawkowanie

W fazie klinicznych prac rozwojowych nie odnotowano żadnego przypadku przedawkowania produktu leczniczego KRYSTEXXA. Maksymalna dawka, którą podano jednorazowo drogą dożylną podczas badań klinicznych, wynosiła 12 mg. W raporcie z okresu po wprowadzenia produktu do obrotu udokumentowano przypadek podania zawartości 2 fiolek (16 mg), bez wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z podaniem produktu KRYSTEXXA.

Ponieważ nie zidentyfikowano żadnej swoistej odtrutki, zalecane jest monitorowanie stanu pacjentów, u których podejrzewa się przedawkowanie produktu, a także zastosowanie ogólnych środków wspomagających.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwdnawe, inne produkty przeciwdnawe, kod ATC: M04AX02

Peglotykaza jest to enzym urykaza sprzężony z mPEG, przy czym średni stopień substytucji molarnej wynosi 40,8 mola mPEG/mol białka (10,2 mola mPEG na monomeryczną podjednostkę dojrzalej formy homotetramerycznego białka urykazy). Przeciętna masa cząsteczkowa peglotykazy wynosi około 545 kDa, przy czym masa aktywnej cząsteczki białka to około 137 kDa.

Mechanizm działania

Peglotykaza katalizuje reakcję przekształcania kwasu moczowego w obojętny, doskonale rozpuszczalny w wodzie metabolit alantoinę, a produktami pośrednimi procesów oksydacyjnych są nadtlenek wodoru i dwutlenek węgla. Alantoina usuwana jest w mechanizmie wydzielania nerkowego i w ten sposób obniża stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. Proces ten powoduje powstanie gradientu stężeń między kwasem moczowym znajdującym się w surowicy krwi a kryształami moczanu sodowego odkładającymi się w tkankach i stawach, w wyniku czego moczony uwalniane są z tkanek/stawów i mogą być przekształcone w alantoinę.

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniach klinicznych średnie stężenie kwasu moczowego w osoczu (ang. PUA - plasma uric acid) zmniejszyło się do 0,7 mg/dl w ciągu około 24 godzin po podaniu pierwszej dawki peglotykazy u pacjentów leczonych produktem KRYSTEXXA stosowanym w dawce wynoszącej 8 mg co 2 tygodnie w porównaniu ze średnią wartością PUA wynoszącą 8,2 mg/dl u pacjentów z grupy przyjmującej placebo.

Stężenie kwasu moczowego w osoczu obniżało się w miarę zwiększania dawki lub stężenia peglotykazy. Trwale obniżenie stężenia kwasu moczowego w osoczu poniżej stężenia rozpuszczalnego wynoszącego 6 mg/dl obserwowano przez ponad 12 dni po podaniu dawek jednorazowych w wysokości 8 mg i 12 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu KRYSTEXXA oceniano w dwóch badaniach podstawowych z powtórzeniem sekwencji (GOUT 1 i GOUT 2), które przeprowadzono z udziałem 212 dorosłych pacjentów z przewlekłą dną moczanową oporną na leczenie allopurynolem.

Pacjentów randomizowano w stosunku 2:2:1 do grup przyjmujących przez 6 miesięcy dawkę wynoszącą 8 mg co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie albo placebo. Średnie wyjściowe stężenie kwasu moczowego w osoczu wynosiło 9,8 mg/dl. W punkcie wyjścia u siedemdziesięciu jeden procent (71%) pacjentów stwierdzono guzki dnawe. W okresie 18 miesięcy przed przystąpieniem do badania średnia liczba zaostrzeń dny moczanowej przypadających na pacjenta wynosiła 10.

W obydwu badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie, u których uzyskano obniżenie stężenia kwasu moczowego w osoczu (PSA) poniżej 0,36 mmol/l (6 mg/dl) utrzymujące się przez co najmniej 80% czasu w Miesiącu 3 i Miesiącu 6.

Jak pokazano w Tabeli 2, większy odsetek pacjentów leczonych produktem KRYSTEXXA podawanym w dawce wynoszącej 8 mg co 2 tygodnie odpowiedział na leczenie w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. U osób odpowiadających na leczenie wartości PSA < 6 mg/dl utrzymywały się przez cały trwający 6 miesięcy okres leczenia. Choć wykazano także skuteczność 4-tygodniowego schematu leczenia w odniesieniu do pierwszoplanowego punktu końcowego, jego stosowanie wiązało się ze wzrostem częstości występowania reakcji na wlew.

Tabela 2. Stężenie kwasu moczowego w osoczu (PSA) < 6 mg/dl utrzymujące się przez co najmniej 80% czasu w Miesiącu 3 i Miesiącu 6

Grupa leczona	N	Liczba (%) osób spełniających kryteria odpowiedzi na leczenie	95% przedział ufności ¹	Wartość p ²
GOUT³ 1				
Peglotykaza 8 mg co 2 tygodnie	43	20 (47%)	[32%, 61%]	<0,001
Peglotykaza 8 mg co 4 tygodnie	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0,044
Placebo	20	0 (0%)		
GOUT³ 2				
Peglotykaza 8 mg co 2 tygodnie	42	16 (38%)	[23%, 53%]	<0,001
Peglotykaza 8 mg co 4 tygodnie	43	21 (49%)	[34%, 64%]	<0,001
Placebo	23	0 (0%)		

¹ 95% przedział ufności dla różnic liczby osób odpowiadających na leczenie w grupie leczonej peglotykazą i w grupie placebo

² Wartość p ustalona w teście dokładnym Fishera w celu porównania grupy leczonej peglotykazą z grupą placebo

³ GOUT = Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy (badanie dotyczące wyników leczenia dny i stosowania leków obniżających stężenie moczanów)

Wpływ leczenia na guzki dnawe oceniano metodą standaryzowanej fotografii cyfrowej i analizy obrazu przez osobę interpretującą wyniki, która nie знаła przydziału do kierunków leczenia. Jak pokazano w Tabeli 3, w Miesiącu 6. odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie w postaci ustąpienia guzków dnawych (zdefiniowaną jako 100% zanik co najmniej jednego guzka docelowego, bez pojawienia się nowych guzków czy pogorszenia już istniejących), wyniósł 29,0% w grupie leczonej peglotykazą podawaną w dawce 8 mg co 2 tygodnie i 6,9% w grupie placebo, z wyłączeniem pacjentów, u których brakowało danych (zaliczonych do grupy niepowodzenia leczenia).

Tabela 3. Całkowity zanik guzka dnawego (łączna analiza danych z badań GOUT 1 i GOUT 2)

	Peglotykaza 8 mg co 2 tygodnie (N = 62)		Placebo (N = 29)		Wartość p ³
	N ¹	Liczba pacjentów, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie (%) ²	N ¹	Liczba pacjentów, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie (%) ²	
Termin oceny					
Tydzień 13	46	10 (16,1%)	25	0 (0,0%)	p≤0,05
Tydzień 19	44	16 (25,8%)	26	2 (6,9%)	p≤0,05
Tydzień 25	40	18 (29,0%)	25	2 (6,9%)	p≤0,05

¹ Liczba pacjentów, których dane były dostępne

² Pacjentów, u których brakowało danych, zaliczono do grupy niepowodzenia leczenia

³ Wartości p ustalone w teście dokładnym Fishera w celu porównania grupy leczonej peglotykazą z grupą placebo

Wynik w skali HAQ-PGA wyniósł 42,4 punktu w punkcie wyjścia i 27,1 punktu w Tygodniu 25. u pacjentów leczonych peglotykazą podawaną w dawce 8 mg co 2 tygodnie w porównaniu z 51,6 punktu i 53,4 punktu w grupie placebo (p≤0,001).

Wynik w skali HAQ-DI wyniósł 1,1 punktu w punkcie wyjścia i 0,84 punktu w Tygodniu 25. u pacjentów leczonych peglotykazą podawaną w dawce 8 mg co 2 tygodnie w porównaniu z 1,2 punktu i 1,3 punktu w grupie placebo (p≤0,01). Wynik oceny dolegliwości bólowych w wizualnej skali analogowej wyniósł 44,2 w punkcie wyjścia i 28,4 w Tygodniu 25. u pacjentów leczonych

pegłotykażą podawaną w dawce 8 mg co 2 tygodnie w porównaniu z 53,9 i 57,2 w grupie placebo ($p \leq 0,001$).

W przypadku pozostałych drugoplanowych punktów końcowych, u pacjentów leczonych produktem KRYSTEXXA podawanym co 2 tygodnie stwierdzono zmniejszenie liczby stawów z tkliwością i obrzękiem w porównaniu ze stanem wyjściowym, natomiast u pacjentów przyjmujących placebo obserwowano niewielką zmianę.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego KRYSTEXXA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu i (lub) profilaktyce hiperurykემii związanej z zespołem rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy KRYSTEXXA podawany był w infuzji dożylniej, przy czym wartość T_{max} wyniosła 2,25 godz. (zakres: 1,92–4,25 godz. dla dawki początkowej). Stwierdzono możliwość kumulacji produktu KRYSTEXXA podawanego w dawce wynoszącej 8 mg co 2 tygodnie z powodu długiego okresu półtrwania pegłotykozy (214 godz.; zakres: 123 - 444 godz. dla okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji). Średnia wartość C_{max} wyliczona w czasie ostatniej infuzji wyniosła 2,17 $\mu\text{g/ml}$ (zakres: 1,25 - 4,77). Średnia wielkość pola pod krzywą stężenia osoczowego produktu KRYSTEXXA względem czasu w stanie stacjonarnym (AUC_{0-t}) wyniosła 445 godz.* $\mu\text{g/ml}$ (zakres: 223–1040 godz.* $\mu\text{g/ml}$). Według danych z badań klinicznych pegłotykaża wydalana jest z organizmu przez nerki – z moczem. Przepuszczalnie główną drogą eliminacji aktywnej cząsteczki PEG jest wydalanie z moczem.

W analizie populacyjnej PK wykazano, że wiek, płeć i masa ciała nie mają wpływu na farmakokinetykę pegłotykozy. Jak ustalono po analizie kompartmentowej, obecność przeciwciał przeciwko pegłotykazie wiązała się ze zwiększeniem wartości klirensu (CL) i V_c . Klirens wynosił 0,0145 l/h, przy zakresie 0,00904–0,0229 w przypadku braku zwiększenia miana przeciwciał przeciwko pegłotykazie, oraz 0,0193 l/h przy zakresie 0,00675–0,0340 w przypadku zwiększenia miana przeciwciał przeciwko pegłotykazie. Objętość dystrybucji wyniosła 4,45 l, przy zakresie 2,62-5,89 w przypadku braku zwiększenia miana przeciwciał przeciwko pegłotykazie, oraz 5,77 l/h przy zakresie 2,77–10,6 w przypadku zwiększenia miana przeciwciał przeciwko pegłotykazie.

Farmakokinetyka fazy 1 cechowała się proporcjonalnością w odstępie między kolejnymi dawkami (0,5–8 mg), co odzwierciedlają wartości C_{max} . Ze względu na zmienność wartości pola pod krzywą stężenia do czasu (AUC), nie obserwowano jednak proporcjonalności AUC, co może być odbiciem zjawiska klirensu przeciwciał u niektórych osób.

W analizie PK/PD wykazano, że wyższe dawki wiązały się z mniejszym stężeniem kwasu moczowego i szybszym jego obniżaniem w porównaniu z dawkami mniejszymi. Skutkiem obecności przeciwciał przeciwko pegłotykazie, związanych z klirensem pegłotykozy, było niewielkie pobudzenie procesów eliminacji moczanów z organizmu. U osób, u których nie stwierdzono przeciwciał przeciwko pegłotykazie powodujących usuwanie pegłotykozy, obserwowano istotny wpływ na pobudzenie procesów eliminacji moczanów z organizmu. Ani masa ciała, ani wyjściowy klirens kreatyniny nie wpływały w sposób istotny na odpowiedź PD.

Szczególne populacje

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę pegłotykozy. W sumie u 32% (27 z 85) pacjentów leczonych produktem KRYSTEXXA podawanym w dawce wynoszącej 8 mg co 2 tygodnie klirens kreatyniny wyniósł $\leq 62,5$ ml/min.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby.

34% (29 z 85) uczestniczących w badaniach klinicznych pacjentów leczonych produktem KRYSTEXXA podawanym w dawce wynoszącej 8 mg co 2 tygodnie było w wieku co najmniej 65 lat, a 12% (10 z 85) – w wieku co najmniej 75 lat. Zasadniczo nie stwierdzono żadnych różnic bezpieczeństwa czy skuteczności leczenia między pacjentami starszymi i młodszymi, ale nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych osób w starszym wieku. Nie jest potrzebna modyfikacja dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki produktu leczniczego KRYSTEXXA u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym produktu KRYSTEXXA u szczurów i psów obserwowano obecność w różnych tkankach wakuoli zawierających peglotykazę. Wydaje się, że stopień wakuolizacji oraz ilość zajętych tkanek zależała zarówno od zastosowanej dawki peglotykazy, jak i czasu ekspozycji. Obecnie nie jest znane potencjalne znaczenie kliniczne tego zjawiska, jednak obecność wakuoli nie wiązała się z występowaniem żadnych zdarzeń niepożądanych.

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących oceny potencjalnego działania rakotwórczego oraz mutagennego.

W badaniach na ciężarnych samicach szczurów nie stwierdzono żadnych oznak działania embriotoksycznego czy teratogennego w przypadku narażenia przekraczającego 46-krotnie ekspozycję u człowieka w warunkach klinicznych (AUC). Nie odnotowano u szczurów żadnego wpływu na płodność osobników płci męskiej i żeńskiej. Wciąż trwają badania dotyczące rozwoju prenatalnego i postnatalnego u szczurów, a także rozwoju zarodka i płodu u królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu wodorofosforan dwuwodny
Dwuwodny dwuwodorofosforan (V) sodu
Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Wykazano, że produkt leczniczy KRYSTEXXA rozcieńczony w 250 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) lub 9 mg/ml (0,9%) zachowuje trwałość fizyczną i chemiczną przez 4 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C oraz w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C), jeśli roztwór został przygotowany zgodnie z opisem podanym w punkcie 6.6. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być użyty natychmiast. Jeśli produkt po rozcieńczeniu nie zostanie natychmiast użyty, może być przechowywany w lodówce (w temp. od 2°C do 8°C). Roztwór należy zużyć w ciągu 4 godzin od momentu rozcieńczenia (patrz punkt 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać. Nie wstrząsać.

W celu ochrony przed dostępem światła fiołki należy przechowywać w pudełku tekturowym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 2 ml (szkło typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym teflonem i aluminiową uszczelką oraz nakładką z polipropylenu typu „flip-off”, zawierająca 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Wielkość opakowania: 1 fiołka

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja przygotowania do podania:

- Przed rozcieńczeniem i podaniem należy obejrzeć fiołkę z produktem leczniczym KRYSTEXXA i sprawdzić czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub przebarwień. Mogą być użyte wyłącznie roztwory przejrzyste lub lekko opalizujące, bezbarwne i niezawierające widocznych cząsteczek.
- Podczas przygotowywania roztworu do infuzji należy przestrzegać właściwych zasad aseptyki. Nie należy wstrząsać fiołki.
- Należy pobrać 1 ml produktu KRYSTEXXA z fiołki do sterylnej strzykawki.
- 1 ml produktu KRYSTEXXA należy wstrzyknąć do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) lub 9 mg/ml (0,9%).
- Worek infuzyjny zawierający rozcieńczony produkt KRYSTEXXA należy kilkakrotnie ostrożnie odwrócić, żeby dokładnie wymieszać zawartość. Nie należy potrząsać workiem infuzyjnym z rozcieńczonym produktem KRYSTEXXA.
- Przed podaniem rozcieńczony produkt leczniczy KRYSTEXXA należy pozostawić do ogrzania w temperaturze pokojowej. Nigdy nie wolno podgrzewać (np. w gorącej wodzie lub mikrofalówce) produktu leczniczego KRYSTEXXA w fiołce lub w roztworze przygotowanym do podania w infuzji dożylniej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/810/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08/01/2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego z zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (patrz Aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan zarządzania ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka; na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać według standardowych wymagań.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

- **ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
<p>M0402: Badanie obserwacyjne dotyczące stosowania peglotykazy po wprowadzeniu do obrotu w UE</p> <p>Wnioskodawca powinien przeprowadzić w UE do końca grudnia 2018 r. długotrwałe badanie obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa stosowania peglotykazy u dorosłych pacjentów z hiperurykemią i ciężką, wyniszczającą, przewlekłą guzkową postacią dny moczanowej, a także badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów ponownie przyjmujących produkt. Wnioskodawca powinien corocznie przedstawiać raporty tymczasowe.</p>	<p>Protokół badania – w ciągu 2 miesięcy po wydaniu decyzji przez Komisję</p>

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KRYSTEXXA, 8 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
peglotykaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 8 mg peglotykazy (o stężeniu 8 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu wodorofosforan dwuwodny, dwuwodny dwuwodorofosforan (V) sodu, chlorek sodu, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Stosowanie dożylne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.
Nie wstrząsać.
Do jednorazowego użytku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
W celu ochrony przed dostępem światła fiolki należy przechowywać w pudełku tekturowym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/810/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

KRYSTEXXA, 8 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
pegłotykaza
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

8 mg / 1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

KRYSTEXXA, 8 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji peglotykaza

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KRYSTEXXA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KRYSTEXXA
3. Jak stosować lek KRYSTEXXA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KRYSTEXXA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KRYSTEXXA i w jakim celu się go stosuje

Lek KRYSTEXXA zawiera substancję czynną peglotykazę. Peglotykaza należy do grupy leków przeciwdnawych.

Peglotykaza stosowana jest w leczeniu ciężkiej, przewlekłej postaci dny moczanowej u dorosłych pacjentów nieodpowiadających na inne leki przeciwdnawne lub niemogących ich przyjmować, u których występuje również pod skórą co najmniej jeden złóg kryształów kwasu moczowego powodujący dolegliwości bólowe i utrudniający wykonywanie codziennych czynności.

Jak działa lek KRYSTEXXA

U osób cierpiących na dnę moczanową stwierdza się zbyt wysokie stężenie kwasu moczowego w organizmie. Złogi kwasu moczowego w postaci kryształów odkładających się w stawach, nerkach i innych narządach, mogą powodować przenikliwy ból, zaczerwienienie i obrzęki (stan zapalny). Lek KRYSTEXXA zawiera enzym o nazwie urykaza, który przekształca kwas moczowy w substancję zwaną alantoiną. Alantoina może być łatwo usuwana z organizmu z moczem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KRYSTEXXA

Kiedy nie stosować leku KRYSTEXXA

- jeśli pacjent ma uczulenie na peglotykazę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występują rzadkie zaburzenia w postaci niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD), czyli fawizm. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku KRYSTEXXA lekarz może sprawdzić u pacjenta poziom G6PD.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku KRYSTEXXA należy zwrócić się do lekarza:

- jeśli pacjent przyjmuje obecnie inne leki obniżające stężenie kwasu moczowego
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek rozpoznano niewydolność serca
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek rozpoznano niedobór enzymu powodujący niedokrwistość
- jeśli pacjent waży ponad 100 kg
- jeśli pacjent był wcześniej leczony lekiem KRYSTEXXA

Kontrole przeprowadzane w trakcie leczenia

Przed podaniem każdej dawki lekarz zaleci wykonanie badań krwi w celu oznaczenia stężenia kwasu moczowego, żeby upewnić się czy pacjent może nadal przyjmować lek KRYSTEXXA.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań leku KRYSTEXXA u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania leku w tej grupie wiekowej pacjentów.

Inne leki i KRYSTEXXA

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to zwłaszcza przyjmowanych obecnie innych leków obniżających stężenie kwasu moczowego (takich jak allopurynol czy Febuxostat) lub leków zawierających glikol polietylenowy (PEG) (takich jak pegylowany interferon czy doksorubicyna). Stosowanie tych leków może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia reakcji na wlew.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Nie stosować leku KRYSTEXXA w ciąży lub w okresie karmienia piersią, ponieważ nie wiadomo, w jaki sposób może on wpływać na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek KRYSTEXXA nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w razie złego samopoczucia czy wystąpienia takich objawów jak zawroty lub bóle głowy albo uczucia zmęczenia po przyjęciu leku KRYSTEXXA.

Lek KRYSTEXXA zawiera sól

W jednej dawce leku KRYSTEXXA znajduje się 4,2 mg sodu co oznacza, że w zasadzie lek ten nie zawiera sodu.

3. Jak stosować lek KRYSTEXXA

Lek KRYSTEXXA należy podawać w placówce opieki zdrowotnej przez lekarza lub pielęgniarkę mających doświadczenie w leczeniu ciężkiej, przewlekłej postaci dny moczanowej.

W jakiej dawce podawany jest lek KRYSTEXXA

Zalecana dawka leku KRYSTEXXA to 8 mg. Dawka nie jest modyfikowana w zależności od masy ciała czy wieku pacjenta ani od tego, czy u pacjenta występują choroby nerek.

Przed rozpoczęciem stosowania leku KRYSTEXXA lekarz może zalecić pacjentowi przyjęcie innych leków (leki przeciwhistaminowe, paracetamol i kortykosteroidy), żeby ograniczyć ryzyko wystąpienia reakcji związanej z podaniem tego leku we wlewie dożylnym. Ten lek należy zawsze stosować według wskazań lekarza.

Jak podawany jest lek KRYSTEXXA

Lek KRYSTEXXA podawany jest powoli we wstrzyknięciu dożylnym (wlew dożylny), w czasie około 2 godzin lub dłuższym. W przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji podczas podawania wlewu, lekarz może przerwać lub zmodyfikować leczenie. Lekarz może poprosić pacjenta o pozostanie w placówce po podaniu leku żeby upewnić się, że nie wystąpiła u niego reakcja na wlew.

Lek KRYSTEXXA będzie podawany co 2 tygodnie.

U osób, u których wznowiono leczenie po przerwaniu podawania leku KRYSTEXXA, ryzyko wystąpienia reakcji na wlew może być większe. Dotyczy to również ostrych, ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji). W związku z tym lekarz będzie starannie obserwował pacjentów, u których wznowiono leczenie.

Przed podaniem następczej dawki lekarz zaleci także wykonanie badań krwi w celu oznaczenia stężenia kwasu moczowego, żeby upewnić się, czy pacjent może nadal przyjmować lek KRYSTEXXA.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należały: ciężkie ostre reakcje alergiczne (**często**), reakcje na wlew (**bardzo często**) i zaostrzenia dny moczanowej (**bardzo często występujące**).

Lek KRYSTEXXA będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, którzy będą obserwować pacjenta pod kątem występowania działań niepożądanych w czasie podawania leku i przez pewien czas po jego podaniu.

Do ciężkich reakcji alergicznych (**często występujące**) zalicza się omdlenie, nagły spadek ciśnienia krwi i zatrzymanie akcji serca. Reakcje alergiczne zwykle występują w ciągu 2 godzin po podaniu wlewu, ale mogą również pojawić się później.

W przypadku zauważenia takich objawów, jak:

- obrzęk gardła, języka lub innych części ciała
- ucisk w gardle, chrypka lub problemy z przelknięciem
- duszność, świszczący oddech lub problemy z oddychaniem
- wysypka, świąd lub pokrzywka

należy NIEZWŁOCZNIE zgłosić się do lekarza lub pielęgniarki, gdyż mogą to być oznaki ciężkiej reakcji alergicznej.

Do najczęstszych przedmiotowych i podmiotowych objawów miejscowej reakcji na wlew zalicza się: zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, świąd i wysypkę. Do najczęstszych przedmiotowych i podmiotowych objawów uogólnionej reakcji na wlew zalicza się: pokrzywkę, duszność, zaczerwienienie twarzy, poty, uczucie dyskomfortu lub ból w klatce piersiowej, dreszcze i wysokie ciśnienie krwi.

Prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznych jest większe u osób ważących ponad 100 kg.

Po rozpoczęciu stosowania leku KRYSTEXXA często obserwuje się zwiększenie liczby zaostrzeń dny moczanowej. Lekarz może zalecić przyjmowanie leków zmniejszających prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń dny moczanowej po rozpoczęciu stosowania leku KRYSTEXXA.

Nie ma potrzeby przerywania stosowania leku KRYSTEXXA z powodu zaostrzenia dny moczanowej.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób): pokrzywka, wysypka, świąd, suchość lub podrażnienie skóry, nudności

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób): wysokie stężenie glukozy (cukru) we krwi, wymioty, obrzęk stawów, objawy grypopodobne

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób): nasilenie choroby serca zwanej zastoinową niewydolnością serca, zakażenie skóry, podwyższenie stężenia potasu we krwi

Nieznana częstość występowania (niemożliwa do oszacowania na podstawie dostępnych danych): niszczenie czerwonych krwinek

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

5. Jak przechowywać lek KRYSTEXXA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek będzie przechowywany i podawany w placówce opieki zdrowotnej.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

W celu ochrony przed dostępem światła fiołki należy przechowywać w pudełku tekturowym.

Z bakteriologicznego punktu widzenia lek należy użyć natychmiast. Jeśli produkt po rozcieńczeniu nie zostanie natychmiast użyty, może być przechowywany w lodówce (2°C do 8°C). Roztwór należy zużyć w ciągu 4 godzin od momentu rozcieńczenia.

Nie stosować tego leku, jeśli w rozcieńczonym roztworze zauważy się jakiegokolwiek stałe cząsteczki lub przebarwienia.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KRYSTEXXA

- Substancją czynną leku jest peglotykaza. Każda fiołka zawiera 8 mg peglotykazy (o stężeniu 8 mg/ml).
- Pozostałe składniki to: disodu wodorofosforan dwuwodny, dwuwodny dwuwodorofosforan (V) sodu, chlorek sodu oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek KRYSTEXXA i co zawiera opakowanie

KRYSTEXXA 8 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest dostępny w szklanych fiołkach o pojemności 2 ml zawierających 1 ml koncentratu. KRYSTEXXA ma postać przejrzystego lub lekko opalizującego, bezbarwnego roztworu.

Wielkość opakowania: 1 fiołka.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt KRYSTEXXA należy przygotowywać w sposób następujący:

Instrukcja przygotowania roztworu do infuzji:

- Przed rozcieńczeniem i podaniem należy obejrzeć fiolkę z produktem leczniczym KRYSTEXXA i sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub przebarwień. Mogą być użyte wyłącznie roztwory przejrzyste lub lekko opalizujące, bezbarwne i niezawierające widocznych cząsteczek.
- Podczas przygotowywania roztworu do infuzji należy przestrzegać właściwych zasad aseptyki. Nie należy wstrząsać fiolki.
- Należy pobrać 1 ml produktu KRYSTEXXA z fiolki do sterylnej strzykawki.
- 1 ml produktu KRYSTEXXA należy wstrzyknąć do worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) lub 9 mg/ml (0,9%).
- Worek infuzyjny zawierający rozcieńczony produkt KRYSTEXXA należy kilkakrotnie ostrożnie odwrócić, żeby dokładnie wymieszać zawartość. Nie należy potrząsać workiem infuzyjnym z rozcieńczonym produktem KRYSTEXXA.
- Przed podaniem rozcieńczony produkt leczniczy KRYSTEXXA należy pozostawić do ogrzania w temperaturze pokojowej. Nigdy nie wolno podgrzewać (np. w gorącej wodzie lub mikrofalówce) produktu leczniczego KRYSTEXXA w fiolce lub w roztworze przygotowanym do podania w infuzji dożylniej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Aneks IV

Wnioski naukowe i podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając sprawozdanie oceniające PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących peglotykazy, CHMP doszedł do następujących wniosków naukowych:

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

W ramach tego okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR) zgłoszono przypadki reakcji związanych z podaniem wlewu lub anafilaksji zbieżnych z jednoczesnym stosowaniem doustnych leków obniżających stężenie moczanów. Zgłoszono 28 przypadków reakcji związanych z podaniem wlewu i 9 przypadków reakcji anafilaktycznych. Ponieważ, przynajmniej w części przypadków, można było zapobiec wystąpieniu tych działań niepożądanych, gdyby pacjenci nie otrzymywali jednoczesnego leczenia substancjami obniżającymi stężenie moczanów, konieczne jest wprowadzenie zmiany do charakterystyki produktu leczniczego podkreślającej znaczenie przerywania leczenia produktami obniżającymi stężenie kwasu moczowego w odniesieniu do maskowania wyników stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi (co prowadzi do podwyższonego ryzyka wystąpienia reakcji związanych z podaniem wlewu lub reakcji anafilaktycznej). Zmiana kolejności dwóch odnośnych paragrafów ma na celu podkreślenie powiązania między jednoczesnym leczeniem produktami obniżającymi stężenie moczanów i pomiarem stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. Ponadto, wprowadzono również poprawkę dotyczącą wydłużenia czasu obserwacji po zakończeniu wlewu z 1 do 2 godzin, jako środek ostrożności w połączeniu ze stwierdzeniem, że zgłaszano również występowanie reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego.

W związku z powyższym i biorąc pod uwagę dostępne dane na temat anafilaksji i reakcji związanych z podaniem wlewu, Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) uważa, że zmiany w drukach informacyjnych były uzasadnione.

CHMP zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zalecenia zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących peglotykazy CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną peglotykazę jest korzystny i należy wprowadzić proponowane zmiany w drukach informacyjnych.

CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.