

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

KRYSTEXXA 8 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 8 mg peglotikázy (8 mg/ml koncentrát). Sila označuje podiel urikázy v peglotikáze bez ohľadu na PEGyláciu.

Liečivo peglotikáza je kovalentný konjugát urikázy vytvorený geneticky modifikovaným kmeňom mikroorganizmu *Escherichia coli* a monometoxypoly (etylénglykolom).

Sila tohto produktu sa nemá porovnávať so silou iného pegylovaného alebo nepegylovaného proteínu z rovnakej terapeutickej skupiny.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číry až slabo opalizujúci bezfarebný roztok pri pH 7,3±0,3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek KRYSTEXXA je indikovaný na liečbu závažnej vysilujúcej chronickej uzlovitej dny u dospelých pacientov, ktorí môžu mať tiež erozívne ochorenie kĺbov a u ktorých sa nenormalizovala sérová hladina kyseliny močovej pomocou inhibítorov xantínoxidázy pri maximálnej vhodnej dávke, alebo v prípade ktorých sú tieto lieky kontraindikované (pozri časť 4.4).

Rozhodnutie o liečbe liekom KRYSTEXXA má byť založené na nepretržitom posudzovaní prínosov a rizík pre individuálneho pacienta (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať špecializovaní lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou závažnej refraktérnej chronickej dny, a na túto liečbu majú tiež dohliadať.

Liek majú podávať v zdravotníckom zariadení zdravotnícki pracovníci, ktorí sú pripravení na kontrolu anafylaxie a infúzných reakcií. Počas infúzie a najmenej 2 hodiny po skončení infúzie je potrebné pacienta pozorne sledovať. Musí sa zabezpečiť dostupnosť resuscitačného zariadenia. Boli hlásené aj prípady reakcií z precitlivenosti oneskoreného typu.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 8 mg peglotikázy podávanej ako intravenózna infúzia každé dva týždne.

Pred podaním infúzie musia byť pacienti premedikovaní, aby sa minimalizovalo riziko reakcií spojených s infúziou, napr. antihistaminikom podaným večer pred infúziou a znova približne 30 minút pred infúziou, ako aj paracetamolom a kortikosteroidom podanými tesne pred každou infúziou (pozri časť 4.4).

Pred podaním každej infúzie je potrebné skontrolovať sérovú hladinu kyseliny močovej. Liek KRYSTEXXA sa nemá podávať v prípade, že sa dvakrát po sebe namerali hladiny vyššie ako 6 mg/dl (360 µmol/l) (pozri časť 4.4).

Pred začatím liečby a najmä pred sledovaním hladín kyseliny močovej v sére musia pacienti prestať užívať perorálne lieky na zníženie hladiny urátu a počas liečby liekom KRYSTEXXA nesmú začať liečbu perorálnym liekom znižujúcim hladinu urátu (pozri časť 4.4).

Optimálna dĺžka liečby nebola stanovená (pozri časť 4.4). Dĺžka liečby má byť založená na zachovaní odpovede (sérová hladina kyseliny močovej < 6 mg/dl) a na posúdení klinického stavu pacienta.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

V prípade pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebné upraviť dávku na základe podobného profilu účinnosti a bezpečnosti peglotikázy v prípade pacientov s klírensom kreatinínu nižším a vyšším ako 50 ml/min. (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

V prípade pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku KRYSTEXXA v prípade detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek KRYSTEXXA po zriedení s 250 ml roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo 9 mg/ml (0,9 %) sa podáva ako intravenózna infúzia v trvaní najmenej 2 hodín pri rýchlosti prietoku približne 2 ml/minútu.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Deficiencia glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) a iné poruchy bunkového metabolizmu, o ktorých je známe, že spôsobujú hemolýzu a methemoglobinémiu. Pred začatím liečby liekom KRYSTEXXA musia byť všetci pacienti s vyšším rizikom deficiencie G6PD (napr. pacienti afrického alebo stredoziemského pôvodu) vyšetrení z hľadiska deficiencie G6PD.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pomer prínosu a rizika sa má pravidelne posudzovať pre každého pacienta zvlášť, pričom sa má zohľadniť účinok na vymiznutie tofusu, ako aj riziko infúzných reakcií, epizódy dny a potenciálne zvýšené kardiálne riziko. Do úvahy treba vziať tiež dlhodobé riziko profylaktických liekov na prevenciu infúzných reakcií, napríklad glukokortikoidov.

Údaje pre dlhodobú liečbu z kontrolovaných klinických štúdií sú obmedzené, čo treba vziať do úvahy pri rozhodovaní o liečbe trvajúcej dlhšie ako 6 mesiacov.

Reakcie spojené s infúziou / anafylaxia

Liek KRYSTEXXA môže vyvolať závažné alergické reakcie vrátane anafylaktického šoku so zástavou srdca. V prípade pacientov s existujúcim ochorením srdca a pľúc sa odporúča osobitná pozornosť.

Pacienti majú byť premedikovaní antihistaminikami, kortikosteroidmi a paracetamolom a najmenej 1 hodinu po skončení infúzie dôkladne skontrolovaní z hľadiska nástupu nežiaducich reakcií naznačujúcich závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Ak sa počas podávania lieku vyskytne infúzna reakcia, infúzia sa môže po zvážení lekára spomaliť alebo zastaviť a znova začať pri nižšej rýchlosti.

Väčšina reakcií spojených s infúziou sa pozorovala po vymiznutí terapeutickje odpovede v dôsledku vytvorenia protilátok proti peglotikáze, t. j. keď boli hodnoty sérovej kyseliny močovej vyššie ako 6 mg/dl (360 µmol/l). Pred podaním každej infúzie je preto potrebné skontrolovať sérovú hladinu kyseliny močovej. Liek KRYSTEXXA sa má prestať podávať, ak sa namerali dvakrát po sebe hladiny vyššie ako 6 mg/dl.

Keďže súbežné použitie perorálnej liečby na zníženie urátu môže potenciálne maskovať zvýšenie sérovej hladiny kyseliny močovej spojenej s vymiznutím odpovede, pacienti, ktorí dostávajú súbežnú liečbu na zníženie urátu, môžu mať zvýšené riziko infúzných reakcií a/alebo anafylaxie. Pred začatím liečby sa preto odporúča vysadiť perorálne lieky na zníženie hladiny urátu a nezačínať liečbu perorálnymi liekmi na zníženie urátu počas používania lieku KRYSTEXXA.

Akútne ataky dny (epizóda dny)

Po začatí liečby sa často pozoruje zvýšenie počtu epizód dny, pravdepodobne v dôsledku mobilizácie urátu z usadenín v tkanivách. Na zníženie pravdepodobnosti vzniku epizód dny po začatí liečby liekom KRYSTEXXA sa odporúča profylaxia kolchicínom alebo nesteroidným protizápalovým liekom (NSAID). Odporúča sa začať túto liečbu 1 týždeň pred začiatkom liečby liekom KRYSTEXXA a pokračovať v liečbe najmenej 6 mesiacov, pokiaľ nie je kontraindikovaná alebo nie je tolerovaná.

Liečba liekom KRYSTEXXA sa nemusí prerušiť pre epizódu dny, ktorá sa má liečiť súbežne podľa potreby individuálneho pacienta. Neprerušovaná liečba peglotikázou znižuje frekvenciu a intenzitu epizód dny.

Kongestívne zlyhávanie srdca

Liek KRYSTEXXA nebol formálne skúmaný v prípade pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, ale malý počet pacientov s existujúcimi kardiovaskulárnymi stavmi, ktorí boli liečení peglotikázou v klinických skúšanách, mali exacerbácie kongestívneho zlyhávania srdca. Obozretnosť je potrebná v prípade pacientov, ktorí majú kongestívne zlyhávanie srdca a pacienti musia byť po podaní infúzie pozorne sledovaní.

Hemolýza a/alebo methemoglobinémia

Ak sa v prípade pacientov užívajúcich liek KRYSTEXXA vyskytne hemolýza a/alebo methemoglobinémia, liečba sa má ihneď natrvalo zastaviť a majú sa zaviesť príslušné opatrenia.

Pacienti s telesnou hmotnosťou vyššou ako 100 kg

V prípade pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 100 kg sa pozorovala nižšia miera odpovede; v dôsledku vedľajších faktorov u malej vzorky pacientov však nie je jasné, či bola dávka optimálna na dosiahnutie účinku v prípade pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 100 kg. Vysoké titry protilátok proti peglotikáze a reakcie spojené s infúziou sa tiež vyskytovali u väčšieho počtu pacientov v tejto hmotnostnej skupine (pozri časť 4.8).

Opätovná liečba liekom KRYSTEXXA

O opätovnej liečbe po prerušení terapie na viac ako 4 týždne sú k dispozícii veľmi obmedzené údaje. Pacienti, ktorí dostávajú opätovnú liečbu liekom KRYSTEXXA, môžu mať v dôsledku imunogenicity lieku zvýšené riziko reakcií spojených s infúziou vrátane anafylaxie. Pacienti, ktorí dostávajú opätovné infúzie lieku KRYSTEXXA po prerušení liečby, preto musia byť pozorne sledovaní.

Príjem sodíka

Liek KRYSTEXXA obsahuje 4,2 mg sodíka (menej ako 1 mmol) v dávke (v podstate bez sodíka).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Keďže protilátky proti peglotikáze sa môžu viazať na podiel PEG v lieku KRYSTEXXA, môžu sa viazať aj na iné PEGylatované produkty. Nie je známe, či vytvorenie protilátok proti PEG môže znížiť účinnosť iných PEGylovaných liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O použití lieku v prípade gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje. Zo štúdie embryofetálneho vývinu v prípade potkanov nevyplýva priamy alebo nepriamy škodlivý účinok, pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu. Výsledky pokračujúcich štúdií reprodukčnej toxicity nie sú k dispozícii (pozri časť 5.3). Liek KRYSTEXXA sa neodporúča používať počas gravidity.

Laktácia

Nie je známe, či sa peglotikáza alebo jej metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nedá vylúčiť. Liek KRYSTEXXA sa preto nemá používať počas dojčenia, ak zjavný prínos pre matku neprevyšuje neznáme riziko pre novorodenca/dojča.

Fertilita

Účinok na fertilitu mužov a žien sa neskúmal.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek KRYSTEXXA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak majú pacienti príznaky spojené s liečbou, ktoré narúšajú ich schopnosť sústrediť sa a reagovať (t. j. bolesť hlavy alebo závraty), odporúča sa, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, kým účinok neustúpi.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V kontrolovaných klinických skúšaní tvorila väčšinu často hlásených závažných nežiaducich účinkov anafylaxia, ktorá sa vyskytovala vo frekvencii 6,5 % (8/123) v prípade pacientov liečených dávkou 8 mg každé 2 týždne, infúzne reakcie, ktoré sa vyskytovali vo frekvencii 26 % a epizódy dny, ktoré boli častejšie počas prvých 3 mesiacov liečby.

Zoznam nežiaducich účinkov zhrnutý v tabuľke

Na klasifikáciu nežiaducich účinkov hlásených v klinických skúšaní fázy 3 sa použila nasledujúca konvencia (pozri tabuľku 1): veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií a triedy orgánových systémov sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté: Hyperglykémia Menej časté: Hyperkaliémia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté: Exacerbácia kongestívneho zlyhávania srdca
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté: Nauzea Časté: Vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté: Dermatitída, urtikária, pruritus, podráždenie kože, suchá koža Menej časté: Celulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté: Epizóda dny Časté: Opuch kĺbov
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme: Hemolýza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté: Reakcia spojená s infúziou Časté: Anafylaxia, ochorenie podobné chrípke

Opis vybraných nežiaducich účinkovReakcie spojené s infúziou

Reakcie spojené s infúziou sa môžu vyskytnúť po začatí ktorejkoľvek infúzie napriek tomu, že pacienti boli premedikovaní perorálnym antihistaminikom, intravenóznym kortikosteroidom a/alebo paracetamolom, a tieto reakcie sa vyskytujú zvyčajne do 1 hodiny po skončení infúzie. Prvá infúzna reakcia sa zvyčajne vyskytuje po 2. až 4. infúzii.

K najčastejším symptómom a príznakom lokálnych infúzných reakcií patrí: erytém, pruritus a vyrážka. K najčastejším symptómom a príznakom systémových infúzných reakcií patrí: urtikária, dyspnoe, návaly horúčavy, hyperhidróza, nevoľnosť alebo bolesť v hrudníku, zimnica a hypertenzia.

Anafylaxia (charakterizovaná stridorom, sipotom, edémom v okolí úst/jazyka alebo hemodynamickou nestabilitou s vyrážkou alebo urtikáriou alebo bez vyrážky a urtikárie) sa vyskytla v prípade 14 (5,1 %) z celkového počtu 273 pacientov liečených liekom KRYSTEXXA v klinických skúšaníach. Jeden pacient liečený liekom KRYSTEXXA v dávke 8 mg každé 4 týždne mal oneskorený typ reakcie z precitlivenosti.

V klinických skúšaníach malo sérovú hladinu kyseliny močovej vyššiu ako 6 mg/dl (360 µmol/l) v dôsledku vytvorenia protilátok proti peglotikáze 91 % pacientov, ktorí mali reakciu spojenú s infúziou.

Reakcie spojené s infúziou sa zvyčajne vyskytovali u vyššieho počtu pacientov, ktorí mali telesnú hmotnosť vyššiu ako 100 kg. Tieto reakcie boli hlásené v prípade 54 % pacientov v skupine s hmotnosťou 70 až ≤100 kg, v prípade 70 % pacientov v skupine s hmotnosťou >100 až ≤120 kg a v prípade 75 % pacientov v skupine s hmotnosťou >120 kg.

Mnoho reakcií spojených s infúziou ustúpilo pri spomalení alebo zastavení infúzie pred opakovaným začatím infúzie pri nižšej rýchlosti. Ďalšie reakcie ustúpili po podpornej liečbe intravenóznymi tekutinami, ďalšími glukokortikoidmi alebo antihistaminikami, alebo po zastavení infúzie a použití epinefrínu na anafylaktické reakcie.

V období po uvedení lieku na trhu boli hlásené závažné anafylaktické reakcie vrátane straty vedomia, kolapsu obehového systému a zástavy srdca, ktoré vyžadovali prevoz na pohotovostné oddelenie nemocnice.

Epizódy dny

Po začatí liečby liekom KRYSTEXXA sa môže zvýšiť frekvencia epizód dny napriek profylaxii dny kolchicínom alebo liekmi NSAID, ale frekvencia a závažnosť epizód dny sa zníži po 3 mesiacoch liečby liekom KRYSTEXXA.

V klinických skúšaní bolo percento pacientov, ktorí mali epizódy v prvých 3 mesiacoch, 75 % v prípade pacientov liečených liekom KRYSTEXXA v dávke 8 mg každé 2 týždne v porovnaní s 54 % v prípade pacientov s placebom. Miery epizód v rovnakých skupinách v ďalších 3 mesiacoch boli 41 % a 67 % a epizódy dny boli zriedkavé v prípade pacientov, ktorí dostávali peglotikázu v dávke 8 mg každé 2 týždne počas viac než jedného roka.

Imunogenicitá

V klinických skúšaní sa protilátky proti peglotikáze (IgM a IgG) vytvorili v prípade 89 % pacientov liečených liekom KRYSTEXXA v dávke 8 mg každé 2 týždne a v prípade 15 % pacientov v skupine s placebom. Protilátky proti PEG sa vytvorili tiež v prípade 41 % pacientov liečených liekom KRYSTEXXA v dávke 8 mg každé 2 týždne.

Vysoké titry protilátok proti peglotikáze boli spojené so stratou normalizácie kyseliny močovej (<6 mg/dl).

Vyšší výskyt infúzných reakcií sa pozoroval tiež v prípade pacientov s vysokými titrami protilátok proti peglotikáze: 46 % (18 z 39 pacientov) v skupine užívajúcej liek KRYSTEXXA každé 2 týždne v porovnaní s 9 % (4 z 46 pacientov) v prípade pacientov s nízkymi titrami protilátok alebo bez titru protilátok.

4.9 Predávkovanie

Počas klinického vývoja nebol hlásený žiadny prípad predávkovania liekom KRYSTEXXA. Maximálna dávka, ktorá bola podaná ako jedna intravenózna dávka počas klinických štúdií, bola 12 mg. Jedna správa z obdobia po uvedení lieku na trh dokumentovala podanie obsahu 2 injekčných liekoviek (16 mg) bez nežiaducej reakcie spojenej s podaním lieku KRYSTEXXA.

Pacienti, v prípade ktorých je podozrenie na predávkovanie, musia byť sledovaní a musia sa zaviesť všeobecné podporné opatrenia, keďže nie je dostupné žiadne špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Prípravky proti dne, iné prípravky proti dne, ATC kód: M04AX02

Peglotikáza je urikázový enzým konjugovaný s mPEG na priemernom stupni substitúcie 40,8 mólov mPEG/mól proteínu (10,2 mólov mPEG/monomérovej podjednotky zrelého homotetraméroveho urikázového proteínu). Priemerná molekulová hmotnosť peglotikázy je približne 545 kDa a podiel proteínu predstavuje približne 137 kDa.

Spôsob účinku

Peglotikáza katalyzuje premenu kyseliny močovej na inertný metabolit alantoín s vysokou rozpustnosťou vo vode, pričom vzniká peroxid vodíka a oxid uhličitý ako vedľajšie produkty oxidácie. Alantoín sa vylučuje obličkami, čím sa zníži sérová hladina kyseliny močovej. To vyvolá koncentračný gradient medzi sérovou hladinou kyseliny močovej a usadeninami urátu sodného v tkanive/kĺboch, čo vedie k migrácii urátu z tkanív/kĺbov a umožňuje premenu na alantoín.

Farmakodynamické účinky

V klinických skúšaníach sa priemerné plazmatické hladiny kyseliny močovej (PUA) znížili na 0,7 mg/dl približne 24 hodín po prvej dávke peglotikázy v prípade pacientov liečených liekom KRYSTEXXA v dávke 8 mg každé 2 týždne v porovnaní s priemernou hodnotou PUA 8,2 mg/dl v prípade pacientov s placebom.

Plazmatická hladina kyseliny močovej sa znižovala so zvyšujúcou dávkou alebo koncentráciou peglotikázy. Neustály pokles plazmatickej hladiny kyseliny močovej pod úroveň koncentrácie rozpustnosti 6 mg/dl sa pozoroval viac ako 12 dní pri použití dávok 8 mg a 12 mg.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lieku KRYSTEXXA sa posudzovali v dvoch opakovaných hlavných skúšaníach fázy 3 (GOUT 1 a GOUT 2), ktorých sa zúčastnilo 212 dospelých pacientov s chronickou dnou refraktérnou voči alopurinolu.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:2:1 na užívanie dávky 8 mg každé 2 týždne alebo každé 4 týždne, alebo placebo počas 6 mesiacov. Priemerná hodnota PUA na začiatku bola 9,8 mg/dl. Sedemdesiatjeden percent (71 %) pacientov malo na začiatku tofusy. Priemerný počet epizód dny na pacienta počas 18 mesiacov pred vstupom do štúdie bol 10.

Primárnym parametrom v oboch skúšaníach bol pomer pacientov s odpoveďou, ktorí dosahovali plazmatickú hladinu kyseliny močovej (PUA) nižšiu ako 0,36 mmol/l (6 mg/dl) najmenej počas 80 % času v priebehu 3. až 6. mesiaca.

Ako je uvedené v tabuľke 2, vyšší pomer pacientov liečených liekom KRYSTEXXA v dávke 8 mg každé 2 týždne tvorili pacienti s odpoveďou v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. U pacientov s odpoveďou sa zachovali hodnoty PUA < 6 mg/dl počas celého šesťmesačného obdobia liečby. Napriek tomu, že štvortýždňový režim tiež preukázal účinnosť, pokiaľ ide o primárny parameter, tento režim bol spojený so zvýšenou frekvenciou infúzných reakcií.

Tabuľka 2 Plazmatické hladiny kyseliny močovej < 6 mg/dl počas najmenej 80 % času v priebehu 3. až 6. mesiaca

Liečebná skupina	N	Počet (%) jedincov spĺňajúcich kritériá pre odpoveď	95 % interval spoľahlivosti ¹	Hodnota p ²
GOUT³ 1				
Peglotikáza 8 mg každé 2 týždne	43	20 (47 %)	[32 %, 61 %]	<0,001
Peglotikáza 8 mg každé 4 týždne	41	8 (20 %)	[7 %, 32 %]	0,044
Placebo	20	0 (0 %)		
GOUT³ 2				
Peglotikáza 8 mg každé 2 týždne	42	16 (38 %)	[23 %, 53 %]	<0,001
Peglotikáza 8 mg každé 4 týždne	43	21 (49 %)	[34 %, 64 %]	<0,001
Placebo	23	0 (0 %)		

¹ 95 % interval spoľahlivosti pre rozdiely v miere pacientov s odpoveďou medzi skupinou užívajúcou peglotikázu a skupinou užívajúcou placebo

² Hodnota p na základe Fisherovho presného testu na porovnanie skupiny užívajúcej peglotikátu a skupiny užívajúcej placebo

³ GOUT = výsledky dny a terapia na zníženie urátu (Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy)

Účinnosť liečby na tofusy sa hodnotil na základe štandardizovanej digitálnej fotografie a analýzy zobrazení pomocou centrálného čítacieho zariadenia zaslepeného z hľadiska pridelenia liečby. Ako sa uvádza v tabuľke 3 pre 6. mesiac, percento pacientov, ktorí dosiahli úplnú odpoveď tofusu (definovaná ako 100 % vymiznutie najmenej jedného cieľového tofusu bez vzniku nových tofusov alebo bez progresie existujúcich tofusov) bolo 29,0 % v prípade pacientov liečených peglotikázou v dávke 8 mg každé 2 týždne v porovnaní so 6,9 % v prípade pacientov s placebom s výnimkou pacientov s chýbajúcimi údajmi, ktorí sa považovali za neúspešných.

Tabuľka 3 Celkové úplné vymiznutie tofusu (spoločná analýza GOUT 1 a GOUT 2)

Časový bod hodnotenia	Peglotikáza 8 mg každé 2 týždne (N = 62)		Placebo (N = 29)		Hodnota p ³
	N ¹	Počet pacientov s CR (%) ²	N ¹	Počet pacientov s CR (%) ²	
13. týždeň	46	10 (16,1 %)	25	0 (0,0 %)	p≤0,05
19. týždeň	44	16 (25,8 %)	26	2 (6,9 %)	p≤0,05
25. týždeň	40	18 (29,0 %)	25	2 (6,9 %)	p≤0,05

¹ Počet pacientov s dostupnými údajmi

² Pacienti s chýbajúcimi údajmi sa považovali za neúspešných

³ Hodnoty p na základe Fisherovho presného testu na porovnanie peglotikázy a placebo

Skóre HAQ-PGA na začiatku boli 42,4 oproti 27,1 v 25. týždni v prípade pacientov liečených peglotikázou v dávke 8 mg každé 2 týždne v porovnaní s 51,6 oproti 53,4 v skupine s placebom (p≤0,001).

Skóre HAQ-DI na začiatku boli 1,1 oproti 0,84 v 25. týždni v prípade pacientov liečených peglotikázou v dávke 8 mg každé 2 týždne v porovnaní s 1,2 oproti 1,3 v skupine s placebom (p≤0,01). Skóre bolesti pri použití vizuálnej analogickej stupnice boli 44,2 na začiatku oproti 28,4 v 25. týždni v prípade pacientov liečených peglotikázou v dávke 8 mg každé 2 týždne v porovnaní s 53,9 oproti 57,2 v skupine s placebom (p≤0,001).

Pokiaľ ide o ďalšie sekundárne parametre, pozorovalo sa zníženie počtu bolestivých a opuchnutých kĺbov v porovnaní so začiatkom v prípade pacientov liečených liekom KRYSTEXXA každé 2 týždne, zatiaľ čo v prípade pacientov užívajúcich placebo sa pozorovala malá zmena.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre liek KRYSTEXXA v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách detí a dospelých pri liečbe a/alebo prevencii hyperurikémie spojenej so syndrómom lýzy tumoru (informácie o použití u detí a dospelých sa nachádzajú v časti 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Liek KRYSTEXXA sa podával formou intravenózneho infúzie pri rýchlosti T_{max} 2,25 h (rozsah: 1,92 – 4,25 h pre úvodnú dávku). Pri dávkovacom režime lieku KRYSTEXXA 8 mg každé dva týždne je možná akumulácia v dôsledku dlhého polčasu peglotikázy (214 h; rozsah: 123 - 444 h pre terminálny polčas). Priemerná koncentrácia C_{max} vypočítaná pre poslednú infúziu bola 2,17 µg/ml (rozsah: 1,25 – 4,77). Priemerná oblasť pod krivkou plazmatickej koncentrácie lieku KRYSTEXXA oproti časovej krivke v rovnovážnom stave (AUC_{0-t}) bola 445 h*µg/ml (rozsah: 223 – 1040 h*µg/ml). Na základe neklinických štúdií sa peglotikáza vylučuje obličkami/močom. Pokiaľ ide o podiel PEG, hlavnou cestou vylučovania je pravdepodobne moč.

Farmakokinetické analýzy populácií preukázali, že vek, pohlavie a hmotnosť nemajú vplyv na farmakokinetiku peglotikázy. Protílátky proti peglotikáze boli spojené so zvýšením CL a V_c na základe kompartmentovej analýzy. Klírens bol 0,0145 l/h s rozsahom 0,00904 – 0,0229 bez zvýšenia protílátok proti peglotikáze a 0,0193 l/h s rozsahom 0,00675 – 0,0340 pre zvýšenie protílátok proti peglotikáze. Distribučný objem bol 4,45 l s rozsahom 2,62 – 5,89 bez zvýšenia protílátok proti peglotikáze a 5,77 l s rozsahom 2,77 – 10,6 pre zvýšenie protílátok proti peglotikáze.

Farmakokinetika fázy 1 preukázala proporционаlitu v dávkovom intervale (0,5 – 8 mg), čo sa odzrkadlilo v hodnotách C_{max}. Vzhľadom na variabilitu hodnôt AUC sa však nepozorovala proporционаlita AUC, čo by mohlo odzrkadľovať klírens protílátok v prípade niektorých jedincov.

Farmakokinetická/farmakodynamická analýza preukázala, že vyššie dávky boli v porovnaní s nižšími dávkami spojené s nižšími hladinami kyseliny močovej a rýchlejšim poklesom týchto hladín. Protilátky proti peglotikáze spojené s klírensom peglotikázy viedli k malej stimulácii vylučovania urátu. V prípade jedincov, ktorí nemali protilátky proti peglotikáze, mala vylúčená peglotikáza významný vplyv na stimuláciu vylučovania urátu. Telesná hmotnosť ani klírens kreatinínu na začiatku nemali významný vplyv na farmakodynamickú odpoveď.

Špeciálne skupiny pacientov

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie na preskúmanie vplyvu renálnej nedostatočnosti na farmakokinetiku peglotikázy. Klírens kreatinínu $\leq 62,5$ ml/min. malo celkovo 32 % (27 z 85) pacientov liečených liekom KRYSTEXXA v dávke 8 mg každé 2 týždne.

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie na preskúmanie vplyvu hepatálnej nedostatočnosti.

V klinických štúdiách malo vek 65 rokov a vyšší 34 % (29 z 85) pacientov liečených liekom KRYSTEXXA v dávke 8 mg každé 2 týždne a 12 % (10 z 85) pacientov malo vek 75 rokov a vyšší. Medzi staršími a mladšími pacientmi sa nepozorovali celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti, ale väčšia citlivosť niektorých starších jedincov sa nedá vylúčiť. V prípade pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebné upraviť dávkovanie.

Farmakokinetika lieku KRYSTEXXA sa neskúmala v prípade detí a dospievajúcich.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke lieku KRYSTEXXA na potkanoch a psoch sa v rôznych tkanivách pozoroval výskyt vakuol obsahujúcich peglotikázu. Zdá sa, že stupeň vakuolizácie a počet postihnutých tkanív závisí od použitej dávky peglotikázy a dĺžky expozície. Potenciálny klinický význam týchto zistení v súčasnosti nie je známy; s prítomnosťou vakuol však neboli spojené žiadne nežiaduce účinky.

Neuskutočnili sa žiadne neklinické štúdie na vyhodnotenie karcinogénneho a mutagénneho potenciálu.

V štúdiu na gravidných potkanoch sa nepreukázala embryotoxicita ani teratogenicita pri 46násobku klinickej expozície (AUC). Nepozorovali sa žiadne účinky na fertilitu potkaních samíc alebo samcov. Štúdia prenatalného a postnatalného vývinu u potkanov, ako aj štúdia embryofetálneho vývinu u králikov stále pokračujú.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného,
dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného,
chlorid sodný,
voda na injekcie.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Preukázalo sa, že fyzikálna a chemická stabilita lieku KRYSTEXXA zriedeného s 250 ml chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo 9 mg/ml (0,9 %) je 4 hodiny pri teplote 2° C až 8° C a pri izbovej teplote (20° C až 25° C), ak je roztok pripravený podľa pokynov v časti 6.6. Z mikrobiologického

hľadiska sa má produkt použiť ihneď. Ak sa zriedený roztok nepoužije ihneď, môže sa uchovávať v chladničke (2° C až 8° C). Roztok sa má použiť do 4 hodín po zriedení (pozri časť 6.6).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku sú uvedené v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2 ml injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou z brómbutylovej gumy s teflónovým povlakom a hliníkovým uzáverom s polypropylénovým odnímateľným viečkom obsahujúca 1 ml infúzneho koncentrátu.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na prípravu:

- Injekčnú liekovku s liekom KRYSTEXXA pred zriedením a podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice a či sa nezmenilo sfarbenie lieku. Použiť sa môžu len roztoky, ktoré sú číre až slabo opalizujúce, bezfarebné a neobsahujú viditeľné častice.
- Pri príprave infúzie sa musí použiť príslušná aseptická metóda. Injekčnou liekovkou netraste.
- Z injekčnej liekovky odtiahnite do sterilnej injekčnej striekačky 1 ml lieku KRYSTEXXA.
- Injikujte 1ml lieku KRYSTEXXA do jedného 250 ml vaku obsahujúceho chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok na infúziu.
- Infúzny vak obsahujúci zriedený roztok lieku KRYSTEXXA niekoľkokrát jemne prevráťte, aby ste zabezpečili dôkladné zmiešanie. Infúznym vakom obsahujúcim zriedený liek KRYSTEXXA netraste.
- Zriedený roztok lieku KRYSTEXXA pred podaním nechajte ohriať na izbovú teplotu. Liek KRYSTEXXA v injekčnej liekovke alebo v tekutine na intravenóznou infúziu nikdy nesmie byť vystavený umelému teplu (napr. horúca voda, mikrovlny).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/810/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08/01/2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA(VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TYKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu(výrobcov) biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1. žiadosti o registráciu lieku ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má uskutočňovať aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté v RMP predloženom v module 1.8.2. žiadosti o registráciu lieku a všetkých ďalších aktualizáciách RMP odsúhlasených výborom pre lieky na humánne použitie (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Podľa usmernenia výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Okrem toho je potrebné predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík:

- ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika,
- do 60 dní od dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika),
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.

PSUR

Cyklus PSUR pre liek sa má riadiť štandardnými požiadavkami.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má splniť v stanovenom časovom pláne nasledujúce opatrenia:

Opis	Dátum splatnosti
<p>M0402: Pozorovacia štúdia EÚ po uvedení peglotikázy na trh Žiadateľ má do konca decembra 2018 uskutočniť dlhodobú pozorovaciu štúdiu EÚ týkajúcu sa bezpečnosti používania peglotikázy v prípade dospelých hyperurikemických pacientov so závažnou vysilujúcou chronickou uzlovitou dnou, a údajov o bezpečnosti a účinnosti v prípade pacientov po opätovnej expozícii. Žiadateľ má každoročne predložiť predbežné správy.</p>	<p>Protokol štúdie do 2 mesiacov po rozhodnutí Komisie</p>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

KRYSTEXXA 8 mg infúzny koncentrát
peglotikáza

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 8 mg peglotikázy (8 mg/ml koncentrát)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, chlorid sodný, voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Intravenózne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Netraste.
Len na jedno použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/810/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

KRYSTEXXA 8 mg infúzny koncentrát
peglotikáza
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

8 mg / 1 ml

6. INÉ

B. PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov

KRYSTEXXA 8 mg infúzny koncentrát peglotikáza

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

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

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

1. Čo je liek KRYSTEXXA a na čo sa používa

Liek KRYSTEXXA obsahuje liečivo peglotikázu. Peglotikáza patrí do skupiny liekov proti dne.

Peglotikáza sa používa na liečbu závažnej dlhodobej dny v prípade dospelých pacientov, ktorí majú tiež jednu alebo viac bolestivých usadenín kryštálov kyseliny močovej pod kožou, ktoré spôsobujú ťažkosti pri vykonávaní každodenných činností, a ktorí nereagujú na iné lieky proti dne alebo ich nemôžu užívať.

Ako liek KRYSTEXXA účinkuje

Ľudia s dnou majú v tele príliš veľa kyseliny močovej. Kyselina močová sa ukladá vo forme kryštálov v kĺboch, obličkách a iných orgánoch, čo môže spôsobovať silnú bolesť, sčervenanie a opuch (zápal). Liek KRYSTEXXA obsahuje enzým nazývaný urikáza, ktorý premieňa kyselinu močovú na látku nazývanú alantoín, ktorý sa môže ľahko vylúčiť v moči.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete liek KRYSTEXXA

Nepoužívajte liek KRYSTEXXA

- ak ste alergický na peglotikázu alebo iné urikázy, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte zriedkavý problém s krvou nazývaný deficiencia (nedostatok) glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD) alebo favizmus. Skôr ako začnete používať liek KRYSTEXXA, lekár vás môže vyšetriť z hľadiska G6PD.

Upozornenia a opatrenia

Skôr ako začnete používať liek KRYSTEXXA, upozornite svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- ak v súčasnosti užívate ďalšie lieky na zníženie hladiny kyseliny močovej,
- ak vám lekár povedal, že máte zlyhávanie srdca,
- ak vám lekár povedal, že máte deficienciu enzýmu spôsobujúcu anémiu,
- ak máte hmotnosť vyššiu ako 100 kg,
- ak ste boli v minulosti liečený liekom KRYSTEXXA.

Sledovanie počas liečby

Lekár vám vyšetří krv, aby zmeral hladinu kyseliny močovej pred podaním každej dávky pre uistenie, či môžete pokračovať v používaní lieku KRYSTEXXA.

Deti a dospelí

Liek KRYSTEXXA sa neskúmal v prípade detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Tento liek sa preto neodporúča používať v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a liek KRYSTEXXA

Ak užívate, ak ste v poslednom čase užívali alebo by ste mohli užívať akékoľvek ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Ak v súčasnosti užívate iné lieky na zníženie hladiny soli kyseliny močovej (napríklad alopurinol alebo Febuxostat) alebo lieky obsahujúce polyetylén glykol (PEG) (napríklad pegylovaný interferón alebo doxorubicín), musíte to povedať lekárovi. Užívanie týchto liekov vás môže vystaviť vyššiemu riziku infúznej reakcie.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Neužívajte liek KRYSTEXXA, ak ste tehotná alebo dojčíte, keďže nie je známe, ako to ovplyvní vás alebo vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek KRYSTEXXA nemá žiadny alebo má malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá. Ak sa necítite dobre, ak máte také príznaky ako sú závraty alebo bolesť hlavy, alebo ak ste unavený po podaní lieku KRYSTEXXA, nevedzte vozidlo a neobsluhujte stroje.

Liek KRYSTEXXA obsahuje sodík

Liek KRYSTEXXA obsahuje 4,2 mg sodíka v dávke, to znamená, že v podstate sodík neobsahuje.

3. Ako používať liek KRYSTEXXA

Liek KRYSTEXXA má podávať v zdravotnom stredisku lekár alebo zdravotná sestra, ktorí majú skúsenosti s liečbou závažnej chronickej dny.

Aké množstvo lieku KRYSTEXXA sa podáva

Odporúčaná dávka lieku KRYSTEXXA je 8 mg. Táto dávka nie je upravená podľa hmotnosti, veku alebo ochorenia obličiek.

Skôr ako začnete liečbu liekom KRYSTEXXA, lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali ďalšie lieky (napríklad antihistaminikum, paracetamol a kortikosteroid) na zníženie rizika, že budete mať reakcie spojené s infúziou v dôsledku tejto liečby. Tieto lieky užívajte tak, ako vám predpísal lekár.

Ako sa liek KRYSTEXXA podáva

Liek KRYSTEXXA sa aplikuje injekčne pomaly do žily (intravenózna infúzia) a liečba bude trvať približne 2 hodiny, niekedy aj dlhšie. Ak máte počas infúzie reakciu, lekár môže zastaviť alebo upraviť liečbu. Lekár vás môže tiež požiadať, aby ste po lieku nejaký čas čakali, pre uistenie, že nemáte reakciu spojenú s infúziou.

Liek KRYSTEXXA budete dostávať každé 2 týždne.

Ak prestanete používať liek KRYSTEXXA a potom budete liečený znova, môžete mať vyššie riziko infúzných reakcií vrátane závažných akútnych alergických reakcií (anafylaxia), a preto vás lekár bude pozorne sledovať, keď začnete s liečbou znova.

Lekár vám tiež vyšetří krv, aby zmeral hladinu kyseliny močovej pred podaním ďalšej dávky pre uistenie, že môžete pokračovať v používaní lieku KRYSTEXXA.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. K najčastejšie hláseným závažným vedľajším účinkom patria: závažné akútne alergické reakcie (**časté**), infúzne reakcie (**veľmi časté**) a epizódy dny (**veľmi časté**).

Liek KRYSTEXXA bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, ktorí vás budú sledovať z hľadiska vedľajších účinkov počas používania lieku KRYSTEXXA a ešte nejaký čas potom.

Závažné alergické reakcie (**časté**) zahŕňajú mdloby, náhly pokles krvného tlaku a zástavu srdca. Alergické reakcie sa objavujú zvyčajne do 2 hodín po infúzii, ale môžu nastať aj neskôr.

Ak náhle spozorujete:

- opuch hrdla, jazyka alebo iných častí tela,
- stiahnutie hrdla, zachrípnutý hlas alebo problémy pri prehltaní,
- skrátený dych, sipot alebo problémy s dýchaním,
- vyrážku, svrbenie alebo žihľavku,

IHNED to povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, pretože ktorýkoľvek z týchto účinkov môže byť symptómom závažnej alergickej reakcie.

K najčastejším symptómom a príznakom lokálnych infúzných reakcií patrilo: sčervenanie na mieste podania, svrbenie a vyrážka. K najčastejším symptómom a príznakom generalizovaných infúzných reakcií patrila: žihľavka, skrátený dych, sčervenanie tváre, potenie, nevoľnosť alebo bolesť na hrudníku, zimnica a vysoký krvný tlak.

Alergické reakcie sa môžu vyskytnúť s väčšou pravdepodobnosťou v prípade pacientov, ktorí majú hmotnosť vyššiu ako 100 kg.

Po začatí liečby liekom KRYSTEXXA sa často pozoruje zvýšenie počtu epizód dny. Lekár vám môže po začatí liečby liekom KRYSTEXXA predpísať lieky na zníženie pravdepodobnosti vzniku epizód dny.

Liek KRYSTEXXA sa nemusí prestať užívať pre epizódu dny.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb): žihľavka, kožná vyrážka, svrbiaca, suchá alebo podráždená koža, nevoľnosť

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb): vysoká hladina cukru v krvi, vracanie, opuch kĺbov, príznaky podobné chrípke

Menej časté vedľajšie účinky: (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb): zhoršenie typu srdcového ochorenia nazývaného kongestívne zlyhávanie srdca, kožná infekcia, zvýšená hladina draslíka v krvi

Neznáma frekvencia (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): rozpad červených krviniek

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov

5. Ako uchovávať liek KRYSTEXXA

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP:. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek sa bude uchovávať v zdravotníckom zariadení, v ktorom sa liek podáva.

Uchovávať v chladničke pri teplote (2° C – 8 °C).
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Z bakteriologického hľadiska sa má produkt použiť ihneď. Ak sa zriedený roztok nepoužije ihneď, môže sa uchovávať v chladničke (2° C až 8° C). Roztok sa má použiť do 4 hodín po zriedení.

Nepoužívajte tento liek, ak ste spozorovali akékoľvek častice v zriedenom roztoku alebo zmenu sfarbenia zriedeného roztoku.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek KRYSTEXXA obsahuje

- Liečivo je peglotikáza. Každá injekčná liekovka obsahuje 8 mg peglotikázy (8 mg/ml koncentrát).
- Ďalšie zložky sú dihydrát hydrogénfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogénfosforečnanu sodného, chlorid sodný a voda na injekcie.

Ako vyzerá liek KRYSTEXXA a obsah balenia

Liek KRYSTEXXA 8 mg infúzny koncentrát sa dodáva v 2 ml sklenených injekčných liekovkách obsahujúcich 1 ml koncentráту. Liek KRYSTEXXA je číry až slabo opalizujúci bezfarebný roztok.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Liek KRYSTEXXA musí byť pripravený nasledujúcim spôsobom:

Pokyny na prípravu infúzneho roztoku:

- Injekčnú liekovku s liekom KRYSTEXXA pred zriedením a podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice a či sa nezmenilo sfarbenie lieku. Použiť sa môžu len roztoky, ktoré sú číre až slabo opalizujúce, bezfarebné a neobsahujú viditeľné častice.
- Pri príprave infúzie sa musí použiť príslušná aseptická metóda. Injekčnou liekovkou netraste.
- Z injekčnej liekovky odtiahnite do sterilnej injekčnej striekačky 1 ml lieku KRYSTEXXA.
- Injikujte 1ml lieku KRYSTEXXA do jedného 250 ml vaku obsahujúceho chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok na infúziu.
- Infúzny vak obsahujúci zriedený roztok lieku KRYSTEXXA niekoľkokrát jemne prevráťte, aby ste zabezpečili dôkladné zmiešanie. Infúznym vakom obsahujúcim zriedený liek KRYSTEXXA netraste.
- Zriedený roztok lieku KRYSTEXXA pred podaním nechajte ohriať na izbovú teplotu. Liek KRYSTEXXA v injekčnej liekovke alebo v tekutine na intravenóznú infúziu nikdy nesmie byť vystavený umelému teplu (napr. horúca voda, mikrovlny).

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí vrátiť do lekárne.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Príloha IV

Vedecké závery a dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia o registrácii

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti lieku (PSUR) pre peglotikázu dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

V tejto periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti lieku boli predložené hlásenia anafylaxie alebo reakcií spojených s infúziou pri súbežnom používaní perorálnych látok na zníženie hladiny urátu, pričom bolo hlásených 28 prípadov infúzných reakcií a 9 prípadov anafylaktických reakcií. Keďže vzniku týchto nežiaducich udalostí sa mohlo prinajmenšom v niektorých z týchto prípadov zabrániť, pokiaľ by sa pacienti neliečili súbežne podávanými látkami na zníženie hladiny urátu, treba implementovať zmenu súhrnu charakteristických vlastností lieku zameranú na dôležitosť zastavenia liečby látkami na zníženie hladiny kyseliny močovej vzhľadom na maskovanie výsledkov hodnôt kyseliny močovej v sére (čím sa zvyšuje riziko infúzných reakcií a anafylaktických reakcií). Revidované poradie príslušných dvoch odsekov má zdôrazniť koreláciu medzi súbežným podávaním liekov na zníženie hladiny urátu a meraním kyseliny močovej v sére. Okrem toho bola zahrnutá aj ďalšia zmena týkajúca sa preventívneho predĺženia doby pozorovania po skončení infúzie, a to z 1 hodiny na 2 hodiny spolu s tvrdením, že boli hlásené aj reakcie z precitlivenosti oneskoreného typu.

Preto vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa anafylaxie a reakcií na infúziu, Výbor pre hodnotenie rizík liekov dospel k názoru, že zmeny v informáciách o lieku boli opodstatnené.

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

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre peglotikázu je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho peglotikázu je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii.