

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 8 mg peglotikaze (8 mg/ml koncentrat). Jakost pomeni količino funkcionalnih skupin urikaze v peglotikazi brez upoštevanja PEGilacije.

Zdravilna učinkovina peglotikaza je kovalentni konjugat urikaze, proizveden z genetsko spremenjenim sevom *Escherichia coli* in monometoksioli (etilenglikolom).

Jakost tega zdravila se ne sme primerjati z jakostjo drugega pegiliranega ali nepegiliranega proteina iz istega terapevtskega razreda.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna raztopina s pH $7,3 \pm 0,3$.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo KRYSTEXXA je indicirano za zdravljenje hudega onesposablajočega kroničnega protina s tofi pri odraslih bolnikih, pri katerih je lahko prizadet tudi erozivni sklep in pri katerih se vrednost sečne kisline v serumu ni normalizirala z jemanjem največjega medicinsko sprejemljivega odmerka zaviralcev ksantin-oksidadze ali pri katerih so ta zdravila kontraindicirana (glejte poglavje 4.4).

Odločitev za zdravljenje z zdravilom KRYSTEXXA mora temeljiti na stalni oceni koristi in tveganj pri posameznem bolniku (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti ter nadzorovati specialist z izkušnjami z diagnosticiranjem in zdravljenjem hudega refraktarnega kroničnega protina.

Zdravilo morajo v zdravstveni ustanovi uporabljati zdravstveni delavci, ki so pripravljene na obravnavo anafilakse in reakcij na infundiranje. Med infundiranjem in vsaj dve uri po koncu infundiranja je potrebno skrbno spremljanje. Treba je zagotoviti, da je na razpolago oprema za oživljanje. Poročali so tudi o zapoznelih preobčutljivostnih reakcijah.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 8 mg peglotikaze v obliki intravenskega infundiranja vsaka dva tedna.

Pred infundiranjem morajo bolniki prejeti predzdravilo, da se zmanjša tveganje reakcij, povezanih z infundiranjem, npr. antihistaminik prejšnji večer in ponovno približno 30 minut pred infundiranjem ter paracetamol in kortikosteroid tik pred vsakim infundiranjem (glejte poglavje 4.4).

Pred vsakim infundiranjem je treba preveriti raven sečne kisline v serumu. Zdravilo KRYSTEXXA se ne sme uporabiti, če sta bili izmerjeni dve zaporedni ravni nad 6 mg/dl (360 µmol/l) (glejte poglavje 4.4).

Pred začetkom zdravljenja in zlasti pred spremljanjem ravni kisline v serumu morajo bolniki prekiniti jemanje peroralnih zdravil za zniževanje ravni uratov in med jemanjem zdravila KRYSTEXXA se teh zdravil ne sme uvesti (glejte poglavje 4.4).

Optimalnega trajanja zdravljenja niso določili (glejte poglavje 4.4). Trajanje zdravljenja mora temeljiti na vzdrževanju odziva (ravni sečne kisline v serumu < 6 mg/dl) in na klinični presoji.

Bolniki z ledvično okvaro

Na podlagi podobnih profilov učinkovitosti in varnosti za peglotikazo pri bolnikih z očistkom kreatinina pod in nad 50 ml/min, pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila KRYSTEXXA pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Po redčenju z 250 ml raztopine natrijevega klorida, 4,5 mg/ml (0,45 %) ali 9 mg/ml (0,9 %) se zdravilo KRYSTEXXA intravensko infundira v obdobju, daljšem od 2 ur, pri čemer mora biti hitrost pretoka približno 2 ml/minuto.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pomanjkanje glukoze-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) ali druge celularne presnovne motnje, za katere je znano, da povzročajo hemolizo in methemoglobinemijo. Pri vseh bolnikih s povečanim tveganjem za pomanjkanje G6PD (npr. bolnikih afriškega ali sredozemskega porekla) je treba opraviti presejanje za pomanjkanje G6PD, preden se uvede zdravilo KRYSTEXXA.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri vsakem bolniku je treba sproti ocenjevati razmerje med tveganji in koristmi, pri čemer je treba upoštevati učinek na zdravljenje tofov ter tveganje za reakcije na infundiranje, napade protina in morebitno povečano tveganje za srce. Treba je upoštevati dolgoročno tveganje profilaktičnih zdravil za preprečevanje reakcij na infundiranje, kot so glukokortikoidi.

Podatki o dolgotrajnem zdravljenju iz nadzorovanih kliničnih preskušanj so omejeni. To je treba upoštevati, kadar se odločate o zdravljenju, daljšem od 6 mesecev.

Reakcije, povezane z infundiranjem/anafilaksa

Zdravilo KRYSTEXXA lahko povzroči hude alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnim šokom s srčnim zastojem. Posebna pozornost se priporoča pri bolnikih z obstoječo kardiopulmonalno boleznijo.

Bolnike je treba predhodno zdraviti z antihistaminiki, kortikosteroidi in paracetamolom ter jih skrbno spremljati za pojav neželenih učinkov, ki kažejo hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso, vsaj 1 uro po koncu infundiranja (glejte poglavje 4.8). Če se med uporabo pojavi reakcija na infundiranje, se lahko infundiranje upočasni ali prekine ter ponovno začne z manjšo hitrostjo, o čemer odloča zdravnik.

Večina reakcij, povezanih z infundiranjem, je bila opažena po izgubi terapevtskega odziva zaradi razvoja protiteles proti peglotikazi, tj. ko so vrednosti sečne kisline v serumu nad 6 mg/dl (360 µmol/l). Zato je treba pred vsakim infundiranjem preveriti raven sečne kisline v serumu. Uporabo zdravila KRYSTEXXA je treba prekiniti, če je bila dvakrat zaporedoma izmerjena raven nad 6 mg/dl.

Ker lahko sočasna uporaba peroralnega zdravljenja za zniževanje ravni uratov prikrije povečanje vrednosti sečne kisline v serumu, povezano z izgubo odziva, so lahko bolniki, ki sočasno prejemajo peroralno zdravljenje za zniževanje ravni uratov, izpostavljeni povečanemu tveganju za reakcije na infundiranje in/ali anafilakso. Zato se priporoča, da se pred začetkom zdravljenja prekine jemanje peroralnih zdravil za zniževanje ravni uratov in da se ta zdravila ne uvedejo med jemanjem zdravila KRYSTEXXA.

Akutni napadi protina (napadi protina)

Med uvedbo zdravljenja se pogosto opazi povečanje napadov protina, kar je verjetno posledica mobilizacije urata naloženega v tkivu. Da se zmanjša verjetnost izbuhov protina med uvedbo zdravila KRYSTEXXA, se priporoča profilaksa s kolhicinom ali nesteroidnimi antirevmatikami (NSAID). Priporočljivo je, da se to zdravljenje začne 1 teden pred uvedbo zdravila KRYSTEXXA in traja vsaj 6 mesecev, razen če je kontraindicirano ali ga bolnik ne prenaša.

Zaradi napada protina ni treba prekiniti uporabe zdravila KRYSTEXXA, temveč ga je treba obravnavati sočasno, kot je primerno za posameznega bolnika. Neprekinjeno zdravljenje s peglotikazo zmanjša pogostnost in intenzivnost napadov protina.

Kongestivno srčno popuščanje

Zdravila KRYSTEXXA niso uradno proučevali pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, vendar se je pri majhnem številu bolnikov z obstoječimi kardiovaskularnimi stanji, ki so se v kliničnih preskušanjih zdravili s peglotikazo, pojavilo poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja. Previdnost je potrebna pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki jih je treba po infundiranju skrbno spremljati.

Hemoliza in/ali methemoglobinemija

Če se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo KRYSTEXXA, pojavi hemoliza in/ali methemoglobinemija, je treba zdravljenje takoj in za stalno prekiniti ter uvesti ustrezne ukrepe.

Bolniki s telesno maso, večjo od 100 kg

Pri bolnikih s telesno maso nad 100 kg so opazili manjši delež odziva, vendar zaradi dodatnih dejavnikov pri majhni velikosti vzorca ni jasno, ali je bil pri bolnikih s telesno maso nad 100 kg odmerek optimalen za doseganje učinka. Prav tako je bil delež visokih titrov protiteles proti peglotikazi in reakcij, povezanih z infundiranjem, večji pri bolnikih v skupini s to telesno maso (glejte poglavje 4.8).

Ponovno zdravljenje z zdravilom KRYSTEXXA

Podatki o ponovnem zdravljenju po več kot 4-tedenski prekinitvi zdravljenja so zelo omejeni. Zaradi imunogenosti zdravila KRYSTEXXA so lahko bolniki, ki se ponovno zdravijo, izpostavljeni povečanemu tveganju za reakcije, povezane z infundiranjem vključno z anafilakso. Zato je priporočljivo bolnike, ki prejmejo večkratno infundiranje zdravila KRYSTEXXA po prekinitvi zdravljenja skrbno spremljati.

Vnos natrija

Zdravilo KRYSTEXXA vsebuje 4,2 mg natrija (manj kot 1 mmol) na odmerek (skoraj brez natrija).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Ker se lahko protitelesa proti peglotikazi vežejo na funkcionalno skupino PEG zdravila KRYSTEXXA, se morda lahko vežejo na druga PEGilirana zdravila. Ni znano, ali lahko razvoj protiteles proti PEG zmanjša učinkovitost drugih PEGiliranih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pri nosečnicah ni. Študije embriofetalnega razvoja na podganah ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja in razvoja. Rezultati potekajočih študij reproduktivne toksičnosti niso na voljo (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila KRYSTEXXA ni priporočljiva med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se peglotikaza ali njeni presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Zato se zdravilo KRYSTEXXA ne sme uporabljati med dojenjem, razen če obstaja jasna korist za mater, ki je večja od neznanega tveganja za novorojenčka/dojenčka.

Plodnost

Učinka na plodnost pri moških in ženskah niso proučevali.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji

Zdravilo KRYSTEXXA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če se pri bolnikih pojavijo simptomi, povezani z zdravljenjem, ki vplivajo na zmožnost koncentracije in reakcije (tj. glavobol ali omotica), je priporočljivo, da ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler ti učinki ne izginejo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so bili neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, anafilaksa s pogostnostjo 6,5 % (8/123) pri bolnikih, zdravljenih z 8 mg vsaka 2 tedna, reakcije na infundiranje s pogostnostjo 26 % in napadi protina, ki so bili pogostejši v prvih 3 mesecih zdravljenja.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih 3. faze, so bili razvrščeni na naslednji način (glejte spodnjo preglednico 1): zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V posameznih razvrstitvah pogostnosti in organskih sistemih so neželene reakcije navedene po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinek
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti: hiperglikemija Občasni: hiperkaliemija
Srčne bolezni	Občasni: poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja
Bolezni prebavil	Zelo pogosti: navzeja Pogosti: bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti: dermatitis, urtikarija, pruritus, draženje kože, suha koža Občasni: celulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti: napad protina Pogosti: otekanje sklepov
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Neznano: hemoliza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti: reakcija, povezana z infundiranjem Pogosti: anafilaksa, gripi podobna bolezen

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije, povezane z infundiranjem

Reakcije, povezane z infundiranjem, se lahko pojavijo po začetku katerega koli infundiranja kljub predhodnemu zdravljenju z antihistaminikom, intravenskim kortikosteroidom in/ali paracetamolom ter navadno med infundiranjem ali 1 uro po koncu infundiranja. Prva reakcija na infundiranje se navadno pojavi po 2. do 4. infundiranju.

Najpogostejši znaki in simptomi lokalnih reakcij na infundiranje so: eritem, pruritus in izpuščaj. Najpogostejši znaki in simptomi sistemskih reakcij na infundiranje so: urtikarija, dispneja, zardevanje, hiperhidroza, neugodje ali bolečina v prsnem košu, mrzlica in hipertenzija.

Anafilaksa (za katero so značilni stridor, sopenje, perioralni/lingvalni edem ali hemodinamska nestabilnost z izpuščajem ali urtikarijo ali brez njiju) se je pojavila pri 14 (5,1 %) od skupno 273 bolnikov, zdravljenih z zdravilom KRYSTEXXA v kliničnih študijah. Pri enem bolniku, ki se je zdravil z 8 mg zdravila KRYSTEXXA vsake 4 tedne, se je pojavila zapoznela preobčutljivostna reakcija.

V kliničnih preskušanjih je imelo 91 % bolnikov, ki je imelo reakcijo, povezano z infundiranjem, raven sečne kisline v serumu nad 6 mg/dl (360 µmol/l) zaradi razvoja protiteles proti peglotikazi.

Reakcije, povezane z infundiranjem, so se pojavile pri večjem deležu bolnikov s telesno maso nad 100 kg. O njih so poročali pri 54 % bolnikov s telesno maso od 70 do ≤ 100 kg, 70 % bolnikov s telesno maso od > 100 do ≤ 120 kg in 75 % bolnikov s telesno maso > 120 kg.

Mnoge reakcije, povezane z infundiranjem, so izginile ob upočasnitvi ali prekinitvi infundiranja, preden se je infundiranje ponovno začelo z manjšo hitrostjo. Druge so izginile po podpornem zdravljenju z i.v. tekočinami, dodatnimi glukokortikoidi ali antihistaminiki ali po prekinitvi infundiranja ter po uporabi adrenalina pri anafilaktičnih reakcijah.

V obdobju trženja zdravila so poročali o hudih anafilaktičnih reakcijah, vključno z izgubo zavesti, cirkulatornim kolapsom in srčnim zastojem, ki so zahtevale obisk bolnišničnega oddelka za nujno pomoč.

Napadi protina

Pogostnost napadov protina se lahko poveča po uvedbi zdravljenja z zdravilom KRYSTEXXA kljub profilaksi s kolhicinom ali nesteroidnimi antirevmatiki, vendar se njihova pogostnost in resnost zmanjšata po 3 mesecih zdravljenja z zdravilom KRYSTEXXA.

V kliničnih preskušanjih je imelo napade v prvih 3 mesecih 75 % bolnikov, zdravljenih z 8 mg zdravila KRYSTEXXA vsaka 2 tedna, v primerjavi s 54 % bolnikov, zdravljenih s placebom. V naslednjih 3 mesecih sta bila deleža napadov v istih skupinah 41 % oziroma 67 %, napadi protina pa so bili redki pri bolnikih, ki so eno leto prejeli 8 mg peglotikaze vsaka 2 tedna.

Imunogenost

V kliničnih preskušanjih so se protitelesa proti peglotikazi (IgM in IgG) razvila pri 89 % bolnikov, ki so prejeli 8 mg zdravila KRYSTEXXA vsaka 2 tedna, in pri 15 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Protitelesa proti PEG so se prav tako razvila pri 41 % bolnikov, ki so prejeli 8 mg zdravila KRYSTEXXA vsaka 2 tedna.

Visoki titri protiteles proti peglotikazi so bili povezani z neuspehim vzdrževanjem normalne ravni sečne kisline (< 6 mg/dl).

Incidenca reakcij na infundiranje je bila prav tako večja pri bolnikih z velikimi titri protiteles proti peglotikazi: 46 % (18 od 39) v skupini, ki je zdravilo KRYSTEXXA prejela vsaka 2 tedna, v primerjavi z 9 % (4 od 46) pri bolnikih z majhnimi titri protiteles ali brez protiteles.

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnim razvojem niso poročali o nobenem primeru prevelikega odmerjanja zdravila KRYSTEXXA. Največji odmerek, ki je bil med kliničnimi študijami uporabljen kot enkratni intravenski odmerek, je bil 12 mg. Poročilo iz obdobja po prihodu zdravila na trg je vsebovalo tudi primer uporabe vsebine 2 vial (16 mg) brez kakršnih koli neželenih učinkov, povezanih z dajanjem zdravila KRYSTEXXA.

Priporoča se, da se pri bolnikih, pri katerih obstaja sum, da je prišlo do prevelikega odmerjanja, opravlja spremljanje in uvedejo splošni podporni ukrepi, saj ni posebnega antidota.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje protina, druga zdravila za zdravljenje protina, oznaka ATC: M04AX02

Peglotikaza je encim urikaze, konjugiran z mPEG pri povprečni stopnji substitucije 40,8 mola mPEG/mol proteina (10,2 mola mPEG/monomerne podenote zrelega homotetramernega proteina urikaze). Povprečna molekulska masa peglotikaze je približno 545 kDa, od katere funkcionalna skupina proteinov predstavlja približno 137 kDa.

Mehanizem delovanja

Peglotikaza katalizira pretvorbo sečne kisline v inertni, izjemno vodotopen presnovek alantoin, pri čemer sta stranska produkta oksidacije vodikov peroksid in ogljikov dioksid. Alantoin se izloča skozi ledvice, kar zmanjša koncentracijo sečne kisline v serumu. To povzroči gradient koncentracije med sečno kislino v serumu in naloženem mononatrijevim uratom v tkivu/sklepih, kar vodi do migracije urata iz tkiva/sklepov in omogoči pretvorbo v alantoin.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih preskušanjih so povprečne ravni sečne kisline v plazmi padle na 0,7 mg/dl približno 24 ur po prvem odmerku peglotikaze pri bolnikih, zdravljenih z 8 mg zdravila KRYSTEXXA vsaka 2 tedna, v primerjavi s povprečnimi ravnmi sečne kisline v serumu 8,2 mg/dl pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Raven sečne kisline v plazmi se je znižala z večanjem odmerka ali koncentracije peglotikaze. Stalno znižanje ravni sečne kisline v serumu pod koncentracijo topnosti 6 mg/dl so pri enkratnih odmerkih 8 in 12 mg opazali več kot 12 dni.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila KRYSTEXXA so ocenili v dveh repliciranih ključnih preskušanjih 3. faze (GOUT 1 in GOUT 2), ki sta bili opravljena pri 212 odraslih bolnikih s kroničnim protinom, neodzivnim na alopurinol.

Bolniki so bili v razmerju 2 : 2 : 1 naključno razporejeni v skupine, ki so 6 mesecev prejemale 8 mg vsaka 2 tedna ali vsake 4 tedne ali placebo. Ob izhodišču je bila povprečna raven sečne kisline v serumu 9,8 mg/dl. Ob izhodišču je imelo 71 % bolnikov tofo. Povprečno število napadov protina na bolnika je bilo 10 v prvih 18 mesecih pred vključitvijo v študijo.

Primarni opazovani dogodek v obeh preskušanjih je bil delež bolnikov z odzivom, ki so dosegli raven sečne kisline v plazmi, manjšo od 0,36 mmol/l (6 mg/dl), vsaj 80 % časa med 3. in 6. mesecem.

Kot je prikazano v preglednici 2, se je odzval večji delež bolnikov, zdravljenih z 8 mg zdravila KRYSTEXXA vsaka 2 tedna, kot bolnikov, ki so prejeli placebo. Bolniki z odzivom so vrednosti sečne kisline v plazmi < 6 mg/dl vzdrževali v celotnem obdobju 6-mesečnega zdravljenja. Čeprav so pri 4-tedenskem režimu pokazali učinkovitost za primarni opazovani dogodek, je bil ta režim povezan s povečano pogostostjo reakcij na infundiranje.

Preglednica 2: Raven sečne kisline v plazmi < 6 mg/dl vsaj 80 % časa med 3. in 6. mesecem

Skupina zdravljenja	N	Število (%) preskušancev, ki so izpolnili merila za odziv	95-odstotni interval zaupanja ¹	Vrednost p ²
GOUT³ 1				
peglotikaza 8 mg vsaka 2 tedna	43	20 (47%)	[32%, 61%]	<0.001
peglotikaza 8 mg vsake 4 tedne	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0.044
placebo	20	0 (0%)		
GOUT³ 2				
peglotikaza 8 mg vsaka 2 tedna	42	16 (38%)	[23%, 53%]	<0.001
peglotikaza 8 mg vsake 4 tedne	43	21 (49%)	[34%, 64%]	<0.001
placebo	23	0 (0%)		

¹95-odstotni interval zaupanja za razlike v deležu odziva med skupino s peglotikazo in skupino s placebom

²Vrednost P z uporabo Fisherjevega natančnega testa za primerjavo skupine s peglotikazo in skupine s placebom

³GOUT = Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy (Izidi glede protina in zdravljenje za zniževanje ravni urata)

Učinkovitost zdravljenja proti tofom so ocenili s standardizirano digitalno fotografijo in analizo slik s pomočjo centra za osrednje analize (Central Reader), ki ni bil seznanjen z razporeditvijo zdravljenja. Kot je prikazano v preglednici 3, je bil po 6. mesecih odstotek bolnikov, ki so dosegli popoln odziv glede tofov (opredeljen kot 100-odstotna ozdravitev vsaj enega ciljnega tofa brez novih tofov ali napredovanja obstoječih tofov), 29,0 % pri bolnikih, zdravljenih z 8 mg peglotikaze vsaka 2 tedna, v primerjavi s 6,9 % bolnikov, zdravljenih s placebom, z izjemo bolnikov z manjkajočimi podatki, ki so se šteli kot neuspešni.

Preglednica 3: Splošna popolna ozdravitev tofa (združena analiza študij GOUT 1 in GOUT 2)

Časovna točka ocene	8 mg peglotikaze vsaka 2 tedna (N = 62)		Placebo (N = 29)		Vrednost p ³
	N ¹	Število bolnikov s popolno ozdravitvijo (%) ²	N ¹	Število bolnikov s popolno ozdravitvijo (%) ²	
Teden 13	46	10 (16,1%)	25	0 (0,0%)	p≤0,05
Teden 19	44	16 (25,8%)	26	2 (6,9%)	p≤0,05
Teden 25	40	18 (29,0%)	25	2 (6,9%)	p≤0,05

¹ Število bolnikov z razpoložljivimi podatki

² Bolniki z manjkajočimi podatki, ki so se šteli za neuspešne

³ Vrednosti p na podlagi Fisherjevega natančnega testa za primerjavo skupine s peglotikazo in skupine s placebom

Rezultat HAQ-PGA je bil pri bolnikih, zdravljenih z 8 mg peglotikaze vsaka 2 tedna, 42,4 ob izhodišču in 27,1 po 25. tednu, pri skupini s placebom pa 51,6 oziroma 53,4 (p≤0,001).

Rezultat HAQ-DI je bil pri bolnikih, zdravljenih z 8 mg peglotikaze vsaka 2 tedna, 1,1 ob izhodišču in 0,84 po 25. tednu, pri skupini s placebom pa 1,2 oziroma 1,3 (p≤0,01). Rezultat za bolečine z uporabo vizualne analogne lestvice je bil pri bolnikih, zdravljenih z 8 mg peglotikaze vsaka 2 tedna, 44,2 ob izhodišču in 28,4 po 25. tednu, pri skupini s placebom pa 53,9 oziroma 57,2 (p≤0,001).

Pri drugih sekundarnih opazovanih dogodkih so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom KRYSTEXXA vsaka 2 tedna, opazili zmanjšanje števila občutljivih in oteklih sklepov v primerjavi z izhodiščem, medtem ko so bile pri bolnikih, ki so prejeli placebo, spremembe majhne.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom KRYSTEXXA za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje in/ali preprečevanje hiperurikemije, povezane s sindromom tumorske lize (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo KRYSTEXXA se je dajalo z intravenskim infundiranjem s T_{max} 2,25 h (razpon: 1,92–4,25 h za prvi odmerek). Obstajala je možnost za nekaj kopičenja pri režimu odmerjanja zdravila KRYSTEXXA 8 mg vsaka dva tedna zaradi dolgega razpolovnega časa peglotikaze (214 h; razpon: 123–444 h za končni razpolovni čas). Povprečni C_{max}, izračunan ob zadnjem infundiranju, je bil 2,17 µg/ml (razpon: 1,25–4,77). Povprečna površina pod krivuljo za koncentracijo zdravila KRYSTEXXA v plazmi v primerjavi s časovno krivuljo v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{0-t}) je bila 445 h*µg/ml (razpon: 223–1040 h*µg/ml). Predklinične študije so pokazale, da se peglotikaza izloča prek ledvic in z urinom. Pri skupini PEG je verjetno glavna pot izločanja z urinom.

Farmakokinetične analize v populaciji niso pokazale vpliva starosti, spola in telesne mase na farmakokinetiko peglotikaze. Protitelesa proti peglotikazi so bila povezana s povečanjem CL in V_e, kot se je določilo s prostorno analizo. Očistek pri odsotnosti povečanja protiteles proti peglotikazi je bil 0,0145 l/h z razponom 0,00904–0,0229, pri povečanju ravni protiteles proti peglotikazi pa 0,0193 l/h z razponom 0,00675–0,0340. Volumen porazdelitve pri odsotnosti povečanja protiteles proti peglotikazi je bil 4,45 l z razponom 2,62–5,89, pri povečanju ravni protiteles proti peglotikazi pa 5,77 l z razponom 2,77–10,6.

Farmakokinetika 1. faze je pokazala sorazmernost znotraj razpona odmerka (0,5–8 mg), kar se kaže z vrednostmi C_{max}. Zaradi variabilnosti vrednosti AUC niso opazili sorazmernosti AUC, kar je lahko posledica očistka protiteles pri nekaterih preskušancih.

Farmakokinetična/farmakodinamična analiza je pokazala, da so bili večji odmerki povezani z nižjimi ravnmi sečne kisline in hitrejšim zniževanjem teh ravni v primerjavi z manjšimi odmerki. Protitelesa proti peglotikazi, povezana z očištkom peglotikaze, so povzročila majhno stimulacijo izločanja urata. Pri bolnikih, ki niso imeli protiteles proti peglotikazi, ki izločijo peglotikazo, se je pojavil pomemben učinek na stimulacijo izločanja urata. Telesna masa in izhodiščni očistek kreatinina nista imela pomembnega učinka na farmakodinamični odziv.

Posebne skupine bolnikov

Študij za preučevanje učinkov ledvične insuficience na farmakokinetiko peglotikaze niso izvedli. Skupno 32 % (27 od 85) bolnikov, zdravljenih z 8 mg zdravila KRYSTEXXA vsaka 2 tedna, je imelo očistek kreatinina $\leq 62,5$ ml/min.

Uradnih študij za proučevanje učinkov jetrne okvare niso izvedli.

V kliničnih študijah je bilo 34 % (29 od 85) bolnikov, zdravljenih z 8 mg zdravila KRYSTEXXA vsaka 2 tedna, starih 65 let in več, 12 % (10 od 85) pa 75 let ali več. Med starejšimi in mlajšimi bolniki niso opazili splošnih razlik glede varnosti ali učinkovitosti, vendar ni mogoče izključiti večje občutljivosti pri nekaterih starejših posameznikih. Pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni treba prilagoditi odmerka.

Farmakokinetike zdravila KRYSTEXXA niso proučevali pri otrocih in mladostnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti z večkratnim odmerjanjem zdravila KRYSTEXXA pri podganah in psih so v različnih tkivih opazili vakuole, ki so vsebovale peglotikazo. Stopnja vakuolizacije in število prizadetih tkiv sta bila odvisna od uporabljenega odmerka peglotikaze in trajanja izpostavljenosti. Morebitni klinični pomen teh ugotovitev trenutno ni znan, vendar so bili neželeni učinki povezani s prisotnostjo vakuol.

Predkliničnih študij za ocenjevanje kancerogenega in mutagenega potenciala niso izvedli.

V študiji na brejih podganah ni bilo dokazov o embriotoksičnosti ali teratogenosti pri 46-kratni klinični izpostavljenosti (AUC). Učinkov na plodnost podganjih samic in samcev ni bilo. Trenutno potekajo prenatalne in postnatalne študije razvoja pri podganah ter študije embriofetalnega razvoja pri kuncih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Fizikalna in kemična stabilnost zdravila KRYSTEXXA, razredčenega v 250 ml natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) ali 9 mg/ml (0,9 %), je bila prikazana za 4 ure pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in

pri sobni temperaturi (od 20 °C do 25 °C), če je bila raztopina pripravljena, kot je opisano v poglavju 6.6. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj. Če se razredčena raztopina ne uporabi takoj, se lahko shrani v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Raztopino je treba uporabiti v 4 urah po redčenju (glejte poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Ne pretresajte.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2-mililitrska viala (steklo tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume, prevlečenim s teflonom, in aluminijastim tesnilom s polipropilensko zaporko, ki vsebuje 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

Velikost pakiranja: 1 viala

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo:

- Vialo zdravila KRYSTEXXA je treba pred redčenjem in uporabo pregledati ter se prepričati, da v njej ni delcev in razbarvanja. Uporabiti se sme samo bistra do rahlo opalescentna brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.
- Pri pripravi infuzije je treba uporabiti aseptično tehniko. Viala se ne sme pretresti.
- Iz viala je treba v sterilno injekcijsko brizgo izvleči 1 ml zdravila KRYSTEXXA.
- 1 ml zdravila KRYSTEXXA je treba injicirati v eno 250-mililitrsko vrečko raztopine natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) ali 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali infundiranje.
- Infuzijsko vrečko z razredčeno raztopino zdravila KRYSTEXXA je treba večkrat nežno obrniti, da se zagotovi temeljito mešanje. Infuzijska vrečka, ki vsebuje razredčeno zdravilo KRYSTEXXA, se ne sme pretresti.
- Pred uporabo je treba počakati, da zdravilo KRYSTEXXA doseže sobno temperaturo. Zdravilo KRYSTEXXA v viali ali v obliki intravenske infuzijske tekočine ne sme nikoli biti izpostavljeno umetnemu segrevanju (npr. vroči vodi, mikrovalovni pečici).

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/810/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08/01/2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke zdravilne učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernico CHMP o sistemih za obvladovanje tveganj za zdravila za uporabo v humani medicini je treba posodobljen RMP predložiti hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja,
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja),
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

PSUR

Cikel PSUR za zdravilo mora slediti standardnim zahtevam.

- **POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
M0402: Opazovalna študija peglotikaze v obdobju trženja v EU Predlagatelj mora opraviti dolgotrajno opazovalno študijo v EU do konca decembra 2018 glede varnosti uporabe peglotikaze pri odraslih hiperuremičnih bolnikih s hudim onesposablajočim kroničnim protinom s tofi ter podatkov o učinkovitosti in varnosti pri ponovno izpostavljenih bolnikih. Predlagatelj mora predložiti letna vmesna poročila.	Protokol študije v 2 mesecih po sklepu Komisije

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovodjenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
peglotikaza

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 8 mg peglotikaze (8 mg/ml koncentrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ne pretresajte.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/810/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI O BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
peglotikaza
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

8 mg/1 ml

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat za raztopino za infundiranje peglotikaza

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo KRYSTEXXA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo KRYSTEXXA
3. Kako uporabljati zdravilo KRYSTEXXA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila KRYSTEXXA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo KRYSTEXXA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo KRYSTEXXA vsebuje zdravilno učinkovino peglotikazo. Peglotikaza spada v skupino zdravil proti protinu.

Peglotikaza se uporablja za zdravljenje hudega dolgotrajnega protina pri odraslih bolnikih, ki imajo enega ali več bolečih depozitov kristalov sečne kisline pod kožo, ki povzročajo težave pri opravljanju vsakodnevnih dejavnosti in se ne odzivajo na druga zdravila proti protinu ali jih ne prenašajo.

Kako deluje zdravilo KRYSTEXXA

Osebe s protinom imajo preveč sečne kisline v telesu. Sečna kislina odlaga kristale v sklepkih, ledvicah in drugih organih, kar lahko povzroči hudo bolečino, rdečino in otekanje (vnetje).

Zdravilo KRYSTEXXA vsebuje encim, imenovan urikaza, ki sečno kislino pretvori v snov, imenovano allantoin, ki se zlahka odstrani z urinom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo KRYSTEXXA

Ne uporabljajte zdravila KRYSTEXXA

- če ste alergični na peglotikazo ali druge urikaze ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate redko krvno bolezen, imenovano pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) ali favizem. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom KRYSTEXXA bo morda zdravnik pri vas opravil preiskavo G6PD.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila KRYSTEXXA se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če trenutno jemljete druga zdravila za zniževanje ravni sečne kisline;
- če so vam povedali, da imate srčno popuščanje;
- če so vam povedali, da imate pomanjkanje encima, ki povzroča anemijo;
- če tehtate več kot 100 kg;

- če ste se že zdravili z zdravilom **KRYSTEXXA**.

Spremljanje med zdravljenjem

Zdravnik bo pred vsakim odmerjanjem zdravila opravil preiskavo krvi, s kateri bo izmeril ravni sečne kisline in s čimer se bo prepričal, da lahko nadaljujete prejetje zdravila **KRYSTEXXA**.

Otroci in mladostniki

Zdravila **KRYSTEXXA** niso proučevali pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zato se to zdravilo ne priporoča v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo **KRYSTEXXA**

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še zlasti pomembno je, da zdravnika obvestite, če trenutno jemljete druga zdravila za zniževanje ravni urata (kot je alopurinol ali febuksostat) ali zdravila, ki vsebujejo polietilenglikol (PEG) (kot je pegilirani interferon ali doksorubicin). Ta zdravila vam lahko povečajo tveganje za reakcije na infundiranje.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Ne uporabljajte zdravila **KRYSTEXXA**, če ste noseči ali dojite, saj ni znano, kako bo vplivalo na vas ali vašega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo **KRYSTEXXA** nima učinka ali ima majhen učinek na sposobnost upravljanja vozil. Če se po prejemu zdravila **KRYSTEXXA** ne počutite dobro, imate simptome, kot je omotica ali glavobol, ali ste utrujeni, ne smete upravljati vozil ali strojev.

Zdravilo **KRYSTEXXA vsebuje natrij.**

Zdravilo **KRYSTEXXA** vsebuje 4,2 mg natrija na odmerek, kar pomeni, da je skoraj brez njega.

3. Kako uporabljati zdravilo **KRYSTEXXA**

Zdravilo **KRYSTEXXA** morate prejeti od zdravnika ali medicinske sestre z izkušnjami z zdravljenjem hudega kroničnega protina v zdravstveni ustanovi.

Koliko zdravila **KRYSTEXXA boste prejeli**

Priporočeni odmerek zdravila **KRYSTEXXA** je 8 mg. Ta odmerek ni prilagojen telesni masi, starosti ali ledvični boleznim.

Preden začnete zdravljenje z zdravilom **KRYSTEXXA**, bo zdravnik morda priporočil, da vzamete druga zdravila (kot so antihistaminik, paracetamol in kortikosteroid), ki bodo pomagala zmanjšati tveganje za reakcije, povezane z infundiranjem. Pri jemanju teh zdravil upoštevajte navodila svojega zdravnika.

Kako se daje zdravilo **KRYSTEXXA**

Zdravilo **KRYSTEXXA** se počasi injicira v veno (intravensko infundiranje), zdravljenje pa poteka približno 2 uri ali več ur dlje. Če imate med infundiranjem reakcijo, bo zdravnik morda prekinil ali prilagodil zdravljenje. Zdravnik vas bo morda prav tako prosil, da počakate po zdravljenju, s čimer se bo prepričal, da nimate reakcije, povezane z infundiranjem.

Zdravilo **KRYSTEXXA** boste prejeli vsaka 2 tedna.

Če prekinete jemanje zdravila **KRYSTEXXA** in se ponovno začnete zdraviti, ste lahko izpostavljeni povečanemu tveganju za reakcije na infundiranje, vključno s hudimi akutnimi alergijskimi reakcijami (anafilakso), zato vas bo zdravnik med ponovnim začetkom zdravljenja skrbno spremljal.

Zdravnik bo opravil tudi krvne preiskave, s katerimi bo pred naslednjim odmerkom preveril raven sečne kisline in s čimer se bo prepričal, da lahko nadaljujete prejetje zdravila KRYSTEXXA.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Resni neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so: hude akutne alergijske reakcije (**pogoste**), reakcije na infundiranje (**zelo pogoste**) in napadi protina (**zelo pogosti**).

Zdravilo KRYSTEXXA vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra, ki bosta spremljala neželene učinke med prejetjem zdravila KRYSTEXXA in nekaj časa po njem.

Hude alergijske reakcije (**pogosto**) vključujejo omedlevico, nenaden padec krvnega tlaka in srčni zastoj. Alergijske reakcije se navadno pojavijo v 2 urah infundiranja, včasih pa tudi pozneje.

Če nenadoma opazite:

- otekanje grla, jezika ali drugega dela telesa,
- tesnost grla, hripav glas ali težave pri požiranju,
- kratko sapo, sopenje ali težave z dihanjem,
- izpuščaji, srbenje ali mehurje,

se TAKOJ posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, saj so to lahko znaki resne alergijske reakcije.

Najpogostejši znaki in simptomi lokalnih reakcij na infundiranje so: rdečina na mestu injiciranja, srbenje in izpuščaji. Najpogostejši znaki in simptomi generaliziranih reakcij na infundiranje so: koprivnica, kratka sapa, rdečina na obrazu, potenje, neudobje ali bolečina v prsnem košu, mrzlica in visok krvni tlak.

Verjetneje je, da se bodo alergijske reakcije pojavile pri bolnikih s telesno maso, večjo od 100 kg.

Pri uvedbi zdravila KRYSTEXXA so pogosto opazili povečanje napadov protina. Zdravnik vam lahko predpiše zdravila, s katerimi se bo zmanjšala verjetnost napadov protina po uvedbi zdravila KRYSTEXXA.

Zaradi napada protina ni treba prekiniti uporabe zdravila KRYSTEXXA.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): koprivnica, kožni izpuščaji, srbeča, suha ali razdražena koža, slabost s siljenjem na bruhanje.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri do 1 od 10 bolnikov): visoka raven sladkorja v krvi, bruhanje, otekanje sklepov, gripi podobni simptomi.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri do 1 od 100 bolnikov): poslabšanje srčne bolezni, imenovane kongestivno srčno popuščanje, kožna okužba, povišana raven kalija v krvi.

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): uničenje rdečih krvničk.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila KRYSTEXXA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na oznaki in škatli poleg oznake „Uporabno do“. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

To zdravilo se shranjuje v zdravstveni ustanovi, kjer se uporablja.

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Z bakteriološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj. Če se razredčena raztopina ne uporabi takoj, se lahko shranjuje v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Raztopino je treba uporabiti v 4 urah po redčenju.

To zdravilo se ne sme uporabiti, če so v razredčeni raztopini vidni kakršni koli delci ali razbarvanje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo KRYSTEXXA

- Zdravilna učinkovina je peglotikaza. Ena viala vsebuje 8 mg peglotikaze (8 mg/ml koncentrat).
- Druge sestavine zdravila so dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid in voda za injekcije.

Izgled zdravila KRYSTEXXA in vsebina pakiranja

Zdravilo KRYSTEXXA 8 mg koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v 2-mililitrskih steklenih vialah, ki vsebujejo 1 ml koncentrata. Zdravilo KRYSTEXXA je bistra do rahlo opalescentna brezbarvna raztopina.

Velikost pakiranja: 1 viala.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo KRYSTEXXA je treba pripraviti na naslednji način:

Navodila za pripravo raztopine za infundiranje:

- Vialo zdravila KRYSTEXXA je treba pred redčenjem in uporabo pregledati ter se prepričati, da v njej ni delcev in razbarvanja. Uporabiti se sme samo bistra do rahlo opalescentna brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.
- Pri pripravi infuzije je treba uporabiti aseptično tehniko. Viala se ne sme pretresti.
- Iz viala je treba v sterilno injekcijsko brizgo izvleči 1 ml zdravila KRYSTEXXA.
- 1 ml zdravila KRYSTEXXA je treba injicirati v eno 250-mililitrsko vrečko raztopine natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) ali 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali infundiranje.
- Infuzijsko vrečko z razredčeno raztopino zdravila KRYSTEXXA je treba večkrat nežno obrniti, da se zagotovi temeljito mešanje. Infuzijska vrečka, ki vsebuje razredčeno zdravilo KRYSTEXXA, se ne sme pretresti.
- Pred uporabo je treba počakati, da zdravilo KRYSTEXXA doseže sobno temperaturo. Zdravilo KRYSTEXXA v viali ali v obliki intravenske infuzijske tekočine ne sme biti nikoli izpostavljeno umetnemu segrevanju (npr. vroči vodi, mikrovalovni pečici).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Priloga IV

Znanstveni zaključki in podlaga za priporočilo za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za pegloticazo je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

V tem redno posodobljenem poročilu o varnosti zdravila so bila predložena poročila o reakcijah, povezanih z infuzijami, ali anafilaksi, ki sovpadajo s sočasno uporaba peroralnega zdravljenja za zniževanje ravni uratov, pri čemer je bilo 28 poročil o primerih reakcij, povezanih z infuzijami, in 9 poročil o primerih anafilaktičnih reakcij. Ker bi bilo morda možno v nekaterih primerih razvoj teh neželenih učinkov preprečiti, če bolniki ne bi bili sočasno zdravljeni s peroralnimi zdravili za zniževanje ravni uratov, je potrebna uvedba spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki naj se osredotoči na pomen ustavitve zdravljenja z zdravili za zniževanje ravni uratov, saj lahko prikrijejo vrednosti rezultatov sečne kisline v serumu (in s tem povečajo tveganje za reakcije zaradi infundiranja in anafilaktične reakcije). Popravljen vrstni red dveh zadevnih odstavkov poudarja korelacijo med sočasnim zdravljenjem z zdravili za zniževanje ravni uratov in merjenjem sečne kisline. Poleg tega je bil vključen dodatni popravek glede podaljšanja časa opazovanja po koncu infundiranja z ene ure na dve uri kot previdnostni ukrep, skupaj z izjavo o poročilih zapoznelih preobčutljivostnih reakcij.

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov glede anafilakse in reakcij zaradi infundiranja je Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance ocenil, da so ocene za spremembo informacij za zdravilo utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za peglotikazo odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravila, ki vsebuje zdravilno učinkovino peglotikazo, ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom.