

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KRYSTEXXA 8 mg koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 8 mg pegloticasum (8 mg/ml koncentráty). Síla přípravku udává množství urikázy v peglotikáze bez ohledu na PEGylaci.

Léčivá látka peglotikáza je kovalentní konjugát urikázy tvořené geneticky modifikovaným kmenem *Escherichia coli* a monometoxypoly (etylenglykolu).

Sílu přípravku nelze srovnávat s jedním z dalších pegylovaných nebo nepegylovaných proteinů ze stejné terapeutické skupiny.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.

Čirý až lehce opalizující, bezbarvý roztok s pH 7,3±0,3.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek KRYSTEXXA je indikován k léčbě závažné zneschopňující chronické tofózní dny u dospělých pacientů s možným erozivním poškozením kloubů, u kterých nedošlo k normalizaci hladiny kyseliny močové v séru při užívání inhibitorů xantinoxidázy v maximální léčebně přijatelné dávce nebo u kterých jsou tyto přípravky kontraindikovány (viz bod 4.4).

Rozhodnutí léčit přípravkem KRYSTEXXA musí vycházet z neustálého posuzování přínosů a rizik pro každého pacienta (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu by měl zahájit a sledovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě závažné refrakterní chronické dny.

Léčivý přípravek by měl být podáván ve zdravotnickém prostředí a zdravotnickým personálem se zkušenostmi s léčbou anafylaxe a infuzních reakcí. Během infuze a alespoň 2 hodiny po skončení jejího podávání je nutné pacienta pečlivě sledovat. Musí být zajištěna dostupnost resuscitačních pomůcek. Byly také hlášeny reakce z hypersenzitivity zpožděného typu.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku je 8 mg peglotikázy ve formě intravenózní infuze podávané každé 2 týdny.

Před podáním infuze by měli pacienti užít premedikaci k minimalizaci rizika rozvoje reakcí v souvislosti s podáním infuze, např. antihistaminika večer před podáním přípravku a poté opět přibližně 30 minut před podáním infuze, paracetamol a kortikosteroidy bezprostředně před podáním každé infuze (viz bod 4.4).

Před každou infuzí je nutné sledovat sérovou hladinu kyseliny močové. Přípravek KRYSTEXXA by neměl být podáván, pokud jsou dvakrát za sebou naměřeny hladiny nad 6 mg/dl (360 μ mol/l) (viz bod 4.4).

Před zahájením léčby a zvláště před monitorováním hladiny kyseliny močové v séru by pacienti měli přestat užívat perorální přípravky snižující hladinu urátů a během užívání přípravku KRYSTEXXA by pacienti neměli léčbu těmito přípravky zahájit (viz bod 4.4).

Optimální délka léčby nebyla stanovena (viz bod 4.4). Délka léčby by měla být stanovena na základě zachování odpovědi (sérové hladiny kyseliny močové < 6 mg/dl) a klinického zhodnocení.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Na základě podobných profilů účinnosti a bezpečnosti peglotikázy u pacientů s clearance kreatininu pod a nad 50 ml/min není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a více není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku KRYSTEXXA u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek KRYSTEXXA po naředění s 250 ml roztoku chloridu sodného v koncentraci 4,5 mg/ml (0,45%) nebo 9 mg/ml (0,9%) se podává v intravenózní infuzi po dobu nejméně 2 hodin rychlostí přibližně 2 ml/minutu.

Návod na přípravu léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD) a jiné buněčné metabolické poruchy, které způsobují hemolýzu a methemoglobinemii. Všichni pacienti s vyšším rizikem deficitu G6PD (např. pacienti původem z Afriky či Středozeří) by měli být před zahájením léčby přípravkem KRYSTEXXA vyšetřeni na deficit G6PD.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U každého pacienta by měl být nepřetržitě hodnocen poměr přínosů a rizik s ohledem na účinky přípravku na vstřebání tofů a riziko rozvoje infuzních reakcí, dnavých záchvatů a potenciálního zvýšení kardiálního rizika. Rovněž je nutné vzít v úvahu dlouhodobé riziko v souvislosti s užíváním profylaktických léčivých přípravků k prevenci infuzních reakcí, jako jsou glukokortikoidy.

Údaje o dlouhodobé léčbě z kontrolovaných klinických studií jsou omezené. To je nutné zvážit v případě, že se rozhoduje o léčbě delší než 6 měsíců.

Reakce spojené s podáváním infuze/anafylaxe

Přípravek KRYSTEXXA může vyvolat závažné alergické reakce včetně anafylaktického šoku se zástavou oběhu. Speciální pozornost se doporučuje věnovat pacientům trpícím kardiopulmonálním onemocněním.

Pacienti by měli být předléčeni antihistaminiky, kortikosteroidy a paracetamolem a pečlivě sledováni z hlediska rozvoje nežádoucích účinků odpovídajících závažným reakcím precitlivělosti včetně anafylaxe po dobu alespoň 1 hodiny po ukončení podávání infuze (viz bod 4.8). Pokud se objeví

infuzní reakce během podávání přípravku, může být infuze zpomalena nebo pozastavena a obnovena s nižší rychlostí, a to na základě rozhodnutí lékaře.

Většina reakcí v souvislosti s podáváním infuze byla zaznamenána po vymizení léčebné odpovědi v důsledku rozvoje anti-peglotikázových protilátek, tj. pokud byly sérové hladiny kyseliny močové nad 6 mg/dl (360 μ mol/l). Proto je před každou infuzí nutné sledovat sérovou hladinu kyseliny močové. Léčba přípravkem KRYSTEXXA by měla být přerušena, pokud jsou dvakrát za sebou naměřeny hladiny nad 6 mg/dl.

Vzhledem k tomu, že souběžné užívání perorální léčby snižující uráty může potenciálně maskovat nárůst sérové kyseliny močové v souvislosti se ztrátou odpovědi na léčbu, mohou být pacienti souběžně užívající perorální přípravky snižující uráty zvýšeně ohroženi rozvojem infuzních reakcí a/nebo anafylaxe. Proto se doporučuje přestat užívat perorální přípravky na snížení urátů před zahájením léčby a během užívání přípravku KRYSTEXXA by neměla být taková léčba perorálními přípravky na snížení urátů zahájena.

Akutní dnové záchvaty (vzplanutí)

Při zahájení léčby je často zaznamenáno zvýšení výskytu dnových záchvatů, pravděpodobně jako důsledek mobilizace urátů z tkáňových depozit. Pro zmírnění pravděpodobnosti rozvoje dnových záchvatů po zahájení léčby přípravkem KRYSTEXXA se doporučuje profylaxe kolchicinem nebo nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID). Doporučuje se zahájit tuto léčbu 1 týden před zahájením podávání přípravku KRYSTEXXA a pokračovat po dobu alespoň 6 měsíců, pokud není léčba ze zdravotních důvodů kontraindikována nebo tolerována.

Přípravek KRYSTEXXA není nutné vysadit z důvodu výskytu dnového záchvatu, který by měl být léčen vhodným způsobem u jednotlivých pacientů. Stálá léčba peglotikázou snižuje frekvenci a intenzitu výskytu dnových záchvatů.

Městnavé srdeční selhání

Přípravek KRYSTEXXA nebyl formálně zkoumán u pacientů s městnavým srdečním selháním, ale u malého počtu pacientů se základním kardiovaskulárním onemocněním, kteří byli léčeni peglotikázou v klinických studiích, došlo ke zhoršení městnavého srdečního selhání. U pacientů, kteří trpí městnavým srdečním selháním, je nutné dbát zvýšené opatrnosti a tito pacienti by měli být po podání infuze pečlivě monitorováni.

Hemolýza a/nebo methemoglobinémie

Pokud se u pacientů léčených přípravkem KRYSTEXXA objeví hemolýza a/nebo methemoglobinémie, měla by léčba být ihned a nastálo přerušena a je nutné zahájit příslušná opatření.

Pacienti s tělesnou hmotností nad 100 kg

Nižší míra odpovědi na léčbu byla zaznamenána u pacientů s tělesnou hmotností nad 100 kg, ale vedlejší faktory v malé velikosti vzorku neobjasňují, zda byla u pacientů s hmotností nad 100 kg dávka optimální k dosažení účinku. U většího počtu pacientů v této hmotnostní skupině se rovněž projevila tendence k výskytu vysokých titrů anti-peglotikázových protilátek a reakcí v souvislosti s podáním infuze (viz bod 4.8).

Opakovaná léčba přípravkem KRYSTEXXA

Údaje o opakované léčbě po přerušení terapie na déle než 4 týdny jsou velmi omezené. Vzhledem k imunogenitě přípravku KRYSTEXXA mohou být pacienti opětovně léčeni tímto přípravkem ve zvýšené míře ohroženi rozvojem reakcí v souvislosti s podáním infuze, včetně anafylaxe. Proto se doporučuje, aby byli pacienti po přerušení léčby při opětovném podávání infuze přípravku KRYSTEXXA pečlivě monitorováni.

Příjem sodíku

Přípravek KRYSTEXXA obsahuje 4,2 mg sodíku (méně než 1 mmol) na dávku (v podstatě bez sodíku).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vzhledem k tomu, že se anti-peglotikázové protilátky mohou vázat na PEG část přípravku KRYSTEXXA, může dojít k vazbě na jiné PEGylované produkty. Není známo, zda může rozvoj anti-PEG protilátek snížit účinnost ostatních PEGylovaných léčivých přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o používání přípravku u těhotných žen. Ze studie embryofetálního vývoje u potkanů nevyplynou přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu. Výsledky z probíhajících studií reprodukční toxicity nejsou k dispozici (viz bod 5.3). Přípravek KRYSTEXXA se nedoporučuje podávat během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se peglotikáza nebo její metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Přípravek KRYSTEXXA by se neměl užívat během kojení, pokud jasný přínos pro matku nepřeváží neznámé riziko pro novorozence/kojence.

Fertilita

Účinek na mužskou a ženskou fertilitu nebyl zkoumán.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek KRYSTEXXA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jestliže se u pacientů objeví nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou, které narušují schopnost soustředění a reakce (tj. bolest hlavy nebo závrat), nedoporučuje se, aby řídili nebo obsluhovali stroje, dokud tento účinek neustoupí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V kontrolovaných klinických studiích patřily k nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkům anafylaxe, která se objevila s četností 6,5 % (8/123) u pacientů léčených 8 mg přípravku každé 2 týdny, infuzní reakce, které se objevily s četností 26 %, a dnavé záchvaty, které byly častější během prvních 3 měsíců léčby.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Pro klasifikaci nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích fáze 3 (viz Tabulka 1 níže) byla použita následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), neznámá četnost (nelze hodnotit z dostupných dat). V každé skupině četností a třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy metabolismu a výživy	Časté: hyperglykémie Méně časté: hyperkalemie
Srdeční poruchy	Méně časté: exacerbace městnavého srdečního selhání
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: pocit nevolnosti Časté: zvracení
Poruchy kůže a podkoží	Velmi časté: dermatitida, kopřivka, svědění, podráždění kůže, suchá kůže Méně časté: celulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté: dnavý záchvat Časté: otoky kloubů
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo: hemolýza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: reakce spojené s podáváním infuze Časté: anafylaxe, chřipkové příznaky

Popis vybraných nežádoucích účinkůReakce spojené s podáváním infuze

Reakce v souvislosti s podáváním infuze se může vyskytnout po zahájení podávání jakékoli infuze neohledě na premedikaci pacientů perorálními antihistaminiky, intravenózními kortikosteroidy a/nebo paracetamolem a obecně v průběhu podávání infuze nebo během 1 hodiny po ukončení podávání infuze. První infuzní reakce se obvykle vyskytne po 2. až 4. infuzi.

Mezi nejčastější známky a příznaky místních infuzních reakcí patří erytém, pruritus a vyrážka. Mezi nejčastější známky a příznaky systémových infuzních reakcí patří kopřivka, dušnost, zarudnutí, zvýšené pocení, tlak nebo bolest na hrudi, třesavka a hypertenze.

Anafylaxe (charakterizovaná stridorem, sípotem, periorálním otokem/otokem jazyka nebo hemodynamickou nestabilitou s vyrážkou nebo kopřivkou nebo bez vyrážky nebo kopřivky) se v klinických studiích vyskytla u 14 (5,1 %) z celkem 273 pacientů léčených přípravkem KRYSTEXXA. U jednoho pacienta léčeného přípravkem KRYSTEXXA 8 mg každé 4 týdny došlo k výskytu opožděného typu reakce přecitlivělosti.

V klinických studiích mělo 91 % pacientů, u kterých se vyskytla reakce v souvislosti s podáním infuze, sérové hladiny kyseliny močové nad 6 mg/dl (360 μmol/l) v důsledku rozvoje anti-peglotikázových protilátek.

Tendence k výskytu reakcí v souvislosti s podáváním infuze se vyskytla ve větší míře u pacientů s tělesnou hmotností nad 100 kg. Byly hlášeny u 54 % pacientů v hmotnostní skupině 70–100 kg, u 70 % pacientů v hmotnostní skupině >100 až ≤120 kg a u 75 % pacientů s hmotností >120 kg.

Mnoho reakcí v souvislosti s podáváním infuze se upravilo po zpomalení nebo přerušení infuze před opětovným zahájením infuze s nižší rychlostí. Ostatní odezněly s podpůrnou léčbou i.v. tekutinami, glukokortikoidy nebo antihistaminiky nebo po přerušení infuze a s podáním epinefrinu u anafylaktických reakcí.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné anafylaktické reakce včetně ztráty vědomí, cirkulačního kolapsu a zástavy oběhu, což vyžadovalo převoz na pohotovostní oddělení nemocnice.

Dnavý záchvat

Frekvence dnavých záchvatů se může po zahájení léčby přípravkem KRYSTEXXA neohledě na profylaxi kolchicinem nebo NSAID zvýšit, ale po 3 měsících léčby přípravkem KRYSTEXXA se četnost a závažnost dnavých záchvatů snižuje.

V klinických studiích dosáhl podíl pacientů s dnavým záchvatem během prvních 3 měsíců ve skupině léčené přípravkem KRYSTEXXA 8 mg každé 2 týdny 75 % ve srovnání s 54 % ve skupině léčené placebem. Tyto údaje byly srovnávány s mírou výskytu dnavých záchvatů 41 % a 67 % ve stejné skupině během dalších 3 měsíců, přičemž dnavé záchvaty byly méně četné u pacientů, kteří užívali peglotikázu 8 mg každé 2 týdny déle než jeden rok.

Imunogenita

V klinických studiích došlo k rozvoji anti-peglotikázových protilátek (IgM a IgG) u 89 % pacientů léčených přípravkem KRYSTEXXA 8 mg každé 2 týdny a u 15 % pacientů léčených placebem. Anti-PEG protilátky se rovněž rozvinuly u 41 % pacientů léčených přípravkem KRYSTEXXA 8 mg každé 2 týdny.

Vysoké titry anti-peglotikázových protilátek byly spojeny s neschopností zachovat normalizované hladiny kyseliny močové (<6 mg/dl).

U pacientů s vysokými titry anti-peglotikázových protilátek byl rovněž zaznamenán častější výskyt infuzních reakcí: 46 % (18 z 39) ve skupině léčené přípravkem KRYSTEXXA každé 2 týdny ve srovnání s 9 % (4 z 46) u pacientů s nízkými nebo nulovými titry protilátek.

4.9 Předávkování

Během klinických studií nebyl hlášen žádný případ předávkování přípravkem KRYSTEXXA. Maximální dávka, která byla během klinických studií podána jako jedna intravenózní dávka, dosahovala 12 mg. Zprávy po uvedení přípravku na trh zaznamenaly podání obsahu dvou injekčních lahviček (16 mg) bez výskytu jakýchkoli nežádoucích účinků v souvislosti s přípravkem KRYSTEXXA.

Doporučuje se, aby byli pacienti s podezřením na předávkování pečlivě sledováni a aby byla zahájena obecná podpůrná opatření, protože není k dispozici žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii dny, jiné léčivé přípravky k terapii dny, ATC kód: M04AX02

Peglotikáza je enzym urikáza konjugovaný s mPEG v průměrném stupni substituce 40,8 molů mPEG/mol proteinu (10,2 molů mPEG/monomerická podjednotka zralého homotetramerického proteinu urikázy). Průměrná molekulární hmotnost peglotikázy je přibližně 545 kDa, z nichž 137 kDa připadá na obsah proteinu.

Mechanismus účinku

Peglotikáza katalyzuje přeměnu kyseliny močové na inertní, ve vodě vysoce rozpustný metabolit alantoin s peroxidem vodíku a oxidem uhličitým jako vedlejšími produkty oxidační reakce. Alantoin je vylučován renální exkrecí, čímž dochází ke snížení sérové kyseliny močové. To navozuje koncentrační gradient mezi sérovou kyselinou močovou a depozity urátu sodného v tkáních/kloubech, což vede k pohybu urátu z tkání/klobů a zpřístupňuje jej konverzi na alantoin.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích poklesly průměrné plasmatické hladiny kyseliny močové (PUA) na 0,7 mg/dl u pacientů léčených přípravkem KRYSTEXXA 8 mg každé 2 týdny po přibližně 24 hodinách od podání první dávky peglotikázy ve srovnání s průměrnou PUA 8,2 mg/dl u pacientů léčených placebem.

Plazmatická kyselina močová poklesla se zvýšením dávky nebo koncentrace peglotikázy. Stálý pokles plazmatické kyseliny močové pod koncentrací rozpustnosti 6 mg/dl byl v souvislosti s jednou dávkou 8 mg a 12 mg pozorován po dobu delší než 12 dnů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku KRYSTEXXA byly hodnoceny ve dvou duplikovaných hlavních studiích fáze III (GOUT 1 a GOUT 2), které byly provedeny u 212 dospělých pacientů s chronickou dnou refrakterní na léčbu alopurinolem.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:2:1 a užívali 8 mg každé 2 týdny nebo každé 4 týdny nebo placebo po dobu 6 měsíců. Průměrná PUA na počátku studie dosahovala 9,8 mg/dl. Celkem 71 % pacientů mělo na počátku studie tofy. Průměrný počet dnových záchvatů na pacienta byl 10 v průběhu 18 měsíců před vstupem do studie.

Primárním cílovým ukazatelem v obou studiích bylo procento pacientů, kteří odpověděli na léčbu a u kterých bylo dosaženo plazmatické kyseliny močové (PUA) méně než 0,36 mmol/l (6 mg/dl) po alespoň 80 % doby během 3. a 6. měsíce studie.

Jak je uvedeno v Tabulce 2, na léčbu odpovídalo vyšší procento pacientů léčených přípravkem KRYSTEXXA 8 mg každé 2 týdny ve srovnání s pacienty, kteří užívali placebo. Pacienti odpovídající na léčbu si udrželi hodnoty PUA <6 mg/dl v průběhu 6měsíčního léčebného období. Ačkoliv i 4týdenní režim prokázal účinnost z hlediska primárního cílového ukazatele, byl spojen s vyšší frekvencí výskytu infuzních reakcí.

Tabulka 2. Plazmatická kyselina močová < 6 mg/dl po alespoň 80 % doby během 3. a 6. měsíce

Léčebná skupina	N	Počet (%) subjektů, které splnily kritéria odpovědi na léčbu	95% interval spolehlivosti ¹	p-hodnota ²
GOUT³ 1				
Peglotikáza 8 mg každé 2 týdny	43	20 (47 %)	[32 %, 61 %]	<0,001
Peglotikáza 8 mg každé 4 týdny	41	8 (20 %)	[7 %, 32 %]	0,044
Placebo	20	0 (0 %)		
GOUT³ 2				
Peglotikáza 8 mg každé 2 týdny	42	16 (38 %)	[23 %, 53 %]	<0,001
Peglotikáza 8 mg každé 4 týdny	43	21 (49 %)	[34 %, 64 %]	<0,001
Placebo	23	0 (0 %)		

¹ 95% interval spolehlivosti pro rozdíly v procentu odpovědi mezi skupinou s peglotikázou vs placebo skupinou

² P-hodnota s použitím Fisherova testu přesnosti pro srovnání skupiny s peglotikázou a placebem

³ GOUT = výsledky léčby dny a léčba snižující uráty (Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy)

Účinek léčby na tofy byl hodnocen s použitím standardizované digitální fotografie a analýzy obrázku přístrojem Central Reader při zaslepení léčby. Jak je uvedeno v Tabulce 3, dosáhlo procento pacientů v 6. měsíci, u kterých došlo ke kompletní tofóvé odpovědi (definována jako 100% vymizení alespoň jednoho cílového tofu bez výskytu jakéhokoli nového tofu nebo progresu existujícího tofu), 29 % u pacientů léčených peglotikázou 8 mg každé 2 týdny ve srovnání s 6,9 % u pacientů užívajících placebo, kromě pacientů s chybějícími údaji, kteří byli považováni za selhání.

Tabulka 3. Celkové kompletní vymizení tofů (souhrnná analýza studií GOUT 1 a GOUT 2)

Časový bod hodnocení	Peglotikáza 8 mg každé 2 týdny (N= 62)		Placebo (N = 29)		p-hodnota ³
	N ¹	Počet pacientů s CR (%) ²	N ¹	Počet pacientů s CR (%) ²	
13.týden	46	10 (16,1 %)	25	0 (0,0 %)	p≤0,05
19.týden	44	16 (25,8 %)	26	2 (6,9 %)	p≤0,05
25.týden	40	18 (29,0 %)	25	2 (6,9 %)	p≤0,05

¹ Počet pacientů s dostupnými údaji² Pacienti s chybějícími údaji byli považováni za selhání³ P-hodnoty na základě Fisherova testu přesnosti pro srovnání skupiny s peglotikázou a placebem

Skóre HAQ-PGA dosahovalo 42,4 na počátku studie oproti 27,1 ve 25. týdnu u pacientů léčených peglotikázou 8 mg každé 2 týdny ve srovnání s 51,6 oproti 53,4 v placebo skupině ($p \leq 0,001$).

Skóre HAQ-PGA dosahovalo 1,1 na počátku studie oproti 0,84 ve 25. týdnu u pacientů léčených peglotikázou 8 mg každé 2 týdny ve srovnání s 1,2 oproti 1,3 v placebo skupině ($p \leq 0,01$). Skóre bolesti s použitím vizuální analogové stupnice dosahovalo 44,2 na počátku studie oproti 28,4 ve 25. týdnu u pacientů léčených peglotikázou 8 mg každé 2 týdny ve srovnání s 53,9 oproti 57,2 v placebo skupině ($p \leq 0,001$).

Z ostatních sekundárních cílových ukazatelů bylo u pacientů léčených přípravkem KRYSTEXXA každé 2 týdny zaznamenáno ve srovnání s počátkem studie snížení počtu citlivých a oteklých kloubů, zatímco u pacientů užívajících placebo byla zaznamenána jen nepatrná změna.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem KRYSTEXXA u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě a/nebo prevenci hyperurikémie v souvislosti se syndromem lýzy tumoru (viz bod 4.2, informace o použití přípravku v pediatrické populaci).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek KRYSTEXXA byl podáván intravenózní infuzí s T_{max} 2,25 hodiny (v rozmezí: 1,92–4,25 hodin pro úvodní dávku). Byl zaznamenán potenciál pro akumulaci při podávání přípravku KRYSTEXXA v dávkovacím režimu 8 mg každé 2 týdny v důsledku dlouhého poločasu peglotikázy (214 hodin, rozmezí: 123–444 hodin pro terminální poločas). Průměrná C_{max} vypočítaná pro poslední infuzi dosahovala 2,17 $\mu\text{g/ml}$ (rozmezí: 1,25–4,77). Průměrná plocha pod křivkou závislosti plasmatické koncentrace přípravku KRYSTEXXA na čase v rovnovážném stavu (AUC_{0-t}) dosahovala 445 $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ (rozmezí: 223–1 040 $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$). Z neklinických studií vyplývá eliminace peglotikázy vylučováním ledvinami/močí. Pro PEG část je vylučování močí pravděpodobně hlavní cestou eliminace.

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že věk, pohlaví ani hmotnost neovlivnily farmakokinetiku peglotikázy. Anti-peglotikázové protilátky souvisely se zvýšením CL a V_e , jak bylo stanoveno kompartmentovou analýzou. Clearance byla 0,0145 l/h s rozmezím 0,00904–0,0229 při nezvýšených anti-peglotikázových protilátkách a 0,0193 l/h s rozmezím 0,00675–0,0340 při zvýšených anti-peglotikázových protilátkách. Distribuční objem byl 4,45 l s rozmezím 2,62–5,89 při nezvýšených anti-peglotikázových protilátkách a 5,77 l s rozmezím 2,77–10,6 při zvýšených anti-peglotikázových protilátkách.

Farmakokinetická studie fáze I prokázala proporcionalitu v rámci dávkového intervalu (0,5–8 mg), což se odráží v hodnotách C_{max} . V důsledku variability hodnot AUC nebyla proporcionalita AUC zaznamenána, což může být odrazem clearance protilátek u některých subjektů.

Farmakokinetická a farmakodynamická analýza prokázala, že vyšší dávky byly spojeny s nižšími hladinami kyseliny močové a rychlejším poklesem těchto hladin než u nižších dávek. Protilátky proti peglotikáze spojené s clearance peglotikázy vedly k malé stimulaci eliminace urátů. U subjektů, které neměly anti-peglotikázové protilátky eliminující peglotikázu, se projevil výrazný účinek na stimulaci eliminace urátů. Ani tělesná hmotnost, ani výchozí hodnota clearance kreatininu neměly výrazný vliv na farmakodynamickou odpověď.

Zvláštní skupiny pacientů

Nebyly provedeny žádné formální studie účinků renální nedostatečnosti na farmakokinetiku peglotikázy. Celkem 32 % (27 z 85) pacientů léčených přípravkem KRYSTEXXA 8 mg každé 2 týdny mělo clearance kreatininu $\leq 62,5$ ml/min.

Nebyly provedeny žádné formální studie účinků poruchy jaterních funkcí.

V klinických studiích bylo 34 % (29 z 85) pacientů léčených přípravkem KRYSTEXXA 8 mg každé 2 týdny ve věku 65 let a starší a 12 % (10 z 85) bylo ve věku 75 let a starší. Mezi staršími a mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti, ale vyšší citlivost některých starších jedinců nelze vyloučit. U pacientů ve věku 65 let a více není nutná úprava dávky.

Farmakokinetika přípravku KRYSTEXXA nebyla zkoumána u dětí a dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity opakovaných dávek přípravku KRYSTEXXA u potkanů a psů byla v různých tkáních pozorována přítomnost vakuol s obsahem peglotikázy. Stupeň vakuolizace a počet postižených tkání se zdál být závislý na podané dávce peglotikázy a trvání expozice. Možný klinický význam těchto nálezů není v současné době znám, ale s přítomností vakuol nebyl spojen žádný nežádoucí účinek.

Neklinické studie hodnotící kancerogenní a mutagenní potenciál nebyly provedeny.

Ve studii březích potkanů nebyl při 46násobném překročení klinické expozice (AUC) zaznamenán žádný důkaz embryotoxicity nebo teratogenity. U samčích a samičích potkanů nebyl zaznamenán žádný účinek na fertilitu. Studie prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů a studie embryofetálního vývoje u potkanů stále probíhají.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Voda na injekce

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Fyzikální a chemická stabilita přípravku KRYSTEXXA naředěného do 250 ml 4,5 mg/ml (0,45%) nebo 9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného byla prokázána po dobu 4 hodin při teplotě 2°C až

8°C a při pokojové teplotě (20°C až 25°C), pokud byl roztok připraven podle postupu popsaného v bodu 6.6. Z mikrobiologického hlediska by se měl roztok spotřebovat okamžitě. Pokud není naředěný roztok ihned použit, lze jej skladovat v chladu (2°C až 8°C). Po naředění je třeba roztok spotřebovat během 4 hodin (viz bod 6.6).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C). Chraňte před mrazem. Neprotřepávejte.

Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

2ml injekční lahvička (ze skla typu I) s teflonem potaženou bromobutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s polypropylenovým odklápěcím víčkem (flip-off) obsahující 1 ml koncentráту pro přípravu infuzního roztoku.

Balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k přípravě:

- Před naředěním a podáním zkontrolujte vizuálně injekční lahvičky s přípravkem KRYSTEXXA, zda neobsahují viditelné částice a zda není změněna barva přípravku. Použití smí být pouze čirý až mírně opalizující, bezbarvý roztok bez viditelných částic.
- Při přípravě infuze by se měla používat vhodná aseptická technika. Injekčními lahvičkami se nesmí třepat.
- Do sterilní stříkačky natáhněte z injekční lahvičky 1 ml přípravku KRYSTEXXA.
- 1 ml přípravku KRYSTEXXA by měl být injekčně aplikován do jednoho 250 ml vaku s injekčním nebo infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45%) nebo 9 mg/ml (0,9%).
- Infuzní vak obsahující naředěný roztok přípravku KRYSTEXXA by měl být několikrát jemně otočen, aby došlo k pečlivému promísení. Infuzní vak obsahující naředěný roztok přípravku KRYSTEXXA se nesmí protřepávat.
- Před podáním musí mít naředěný roztok přípravku KRYSTEXXA pokojovou teplotu. Přípravek KRYSTEXXA v injekční lahvičce nebo v intravenózní infuzi nesmí být za žádných okolností vystaven zdroji umělého tepla (např. horká voda, mikrovlnná trouba).

Všechny nepoužité léčivé přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/810/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 08/01/2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1 schválené registrace předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu.

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny v RMP uvedeném v modulu 1.8.2. schválené registrace, a dle případných následných aktualizací RMP schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný plán řízení rizik předložen:

- jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik,
- do 60 dnů od dosažení významného milníku (v oblasti farmakovigilance nebo minimalizace rizik),
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.

PSUR

Zprávy PSUR pro tento léčivý přípravek mají být předkládány dle standardního harmonogramu.

• PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

- **POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
M0402: Observační studie peglotikázy po uvedení na trh v EU Žadatel by měl do konce prosince 2018 provést dlouhodobou observační studii v rámci EU zaměřenou na bezpečnost používání peglotikázy u dospělých hyperuremických pacientů se závažnou omezující chronickou tofózní dnou a na její účinnost a bezpečnost u pacientů s opakovanou expozicí přípravku. Žadatel by měl jednou ročně předkládat průběžné zprávy.	Protokol studie do 2 měsíců po vydání rozhodnutí Komise

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**LEPENKOVÁ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

KRYSTEXXA 8 mg koncentrát pro přípravu infuzního roztoku.
pegloticasum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 8 mg peglotikázy (8 mg/ml koncentrátu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Neprotřepávejte.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/810/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

KRYSTEXXA 8 mg koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
pegloticasum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

8 mg/1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

KRYSTEXXA 8 mg koncentrát pro přípravu infuzního roztoku pegloticasum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je KRYSTEXXA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek KRYSTEXXA užívat
3. Jak se přípravek KRYSTEXXA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek KRYSTEXXA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je KRYSTEXXA a k čemu se používá

KRYSTEXXA obsahuje léčivou látku peglotikázu. Peglotikáza patří do skupiny protidnavých léčivých přípravků.

Peglotikáza se používá k léčbě závažné dlouhodobé dny u dospělých pacientů, kteří rovněž mají jeden nebo více bolestivých depozit krystalů kyseliny močové pod kůží, jež vyvolávají potíže při provádění každodenních aktivit, a kteří neodpovídají na protidnavé léčivé přípravky nebo je nemohou užívat.

Jak přípravek KRYSTEXXA působí

Osoby trpící dnou mají ve svém těle příliš velké množství kyseliny močové. Depozity kyseliny močové v podobě krystalů v kloubech, ledvinách a jiných orgánech mohou způsobit výraznou bolest, zarudnutí a otok (zánět).

Přípravek KRYSTEXXA obsahuje enzym zvaný urikáza, přeměňující kyselinu močovou na látku zvanou allantoin, který lze snadnou vyloučit v moči.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek KRYSTEXXA užívat

Nepoužívejte přípravek KRYSTEXXA

- jestliže jste alergický/á na peglotikázu nebo jiné urikázy nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- pokud trpíte vzácným onemocněním krve zvaným deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD) neboli favismem. Váš lékař může před zahájením léčby přípravkem KRYSTEXXA provést vyšetření na G6PD.

Upozornění a opatření

Porad'te se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, než začnete užívat přípravek KRYSTEXXA:

- pokud v současné době užíváte jiné léky ke snížení hladiny kyseliny močové,
- jestliže vám bylo sděleno, že trpíte srdečním selháním,
- jestliže vám bylo někdy sděleno, že trpíte enzymovým deficitem, který způsobuje chudokrevnost (anémii),
- pokud vážíte více než 100 kg,

- **jestliže jste již byl/a v minulosti léčen/a přípravkem KRYSTEXXA.**

Sledování během léčby

Váš lékař musí před podáním každé dávky provést krevní test ke stanovení hladin kyseliny močové, aby se ujistil, že můžete přípravek KRYSTEXXA nadále užívat.

Děti a dospívající

Přípravek KRYSTEXXA nebyl u dětí nebo dospívajících do 18 let věku zkoumán. Proto se léčba v této věkové skupině nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek KRYSTEXXA

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval/a nebo které možná budete užívat. Je zvlášť důležité, abyste informoval/a svého lékaře, pokud v současnosti užíváte jiné léky na snížení urátů (jako alopurinol nebo febuxostat) nebo jiné léky obsahující polyetylglykol (PEG) (jako pegylovaný interferon nebo doxorubicin). Tyto léky u vás mohou zvýšit riziko rozvoje infuzních reakcí.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Nepoužívejte přípravek KRYSTEXXA, jste-li těhotná nebo pokud kojíte, vzhledem k tomu, že není známo, jak přípravek ovlivní vás nebo vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek KRYSTEXXA má malé nebo žádné účinky na schopnost řídit dopravní prostředky. Pokud se necítíte dobře, pokud se u vás objeví příznaky jako závratě nebo bolest hlavy nebo pokud po užití přípravku KRYSTEXXA cítíte únavu, neříd'te dopravní prostředky a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek KRYSTEXXA obsahuje sodík

Přípravek KRYSTEXXA obsahuje 4,2 mg sodíku v jedné dávce, což znamená, že v podstatě neobsahuje žádný sodík.

3. Jak se přípravek KRYSTEXXA užívá

Přípravek KRYSTEXXA by vám měl ve zdravotnickém středisku podat lékař nebo zdravotní sestra se zkušenostmi s léčbou závažné chronické dny.

Kolik přípravku KRYSTEXXA se podává

Doporučená dávka přípravku KRYSTEXXA je 8 mg. Tato dávka se neupravuje podle hmotnosti, věku ani onemocnění ledvin.

Před zahájením léčby přípravkem KRYSTEXXA vám může lékař doporučit užití dalších léků (jako jsou antihistaminika, paracetamol a kortikosteroidy), které pomáhají zmírnit riziko rozvoje reakcí v souvislosti s podáním této infuzní léčby. Užívejte tyto přípravky tak, jak Vám nařídil lékař.

Jak se přípravek KRYSTEXXA podává

Přípravek KRYSTEXXA se podává pomalu do žíly (i.v. infuze) a vaše léčba bude trvat přibližně 2 hodiny nebo o něco déle. Pokud se u vás objeví reakce během infuze, může váš lékař přerušit nebo upravit léčbu. Váš lékař vás může rovněž požádat o to, abyste po léčbě počkal/a, aby si byl jistý, že se u vás nevyskytnou reakce v souvislosti s podáním infuze.

Přípravek KRYSTEXXA vám bude podáván každé 2 týdny.

Jestliže přestanete přípravek KRYSTEXXA užívat a poté léčbu zahájíte znovu, můžete být zvýšenou měrou ohroženi rozvojem infuzních reakcí včetně závažných akutních alergických reakcí (anafylaxe), proto vás lékař bude při opětovném zahájení léčby pečlivě sledovat.

Váš lékař vám rovněž vyšetří krev pro zjištění hladiny kyseliny močové před podáním další dávky, aby se ujistil, že můžete přípravek KRYSTEXXA nadále užívat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Mezi nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky patří závažné akutní alergické reakce (**časté**), infuzní reakce (**velmi časté**) a dnavé záchvaty (**velmi časté**).

Přípravek KRYSTEXXA bude podáván lékařem nebo zdravotní sestrou, kteří vás budou sledovat z hlediska nežádoucích účinků během podávání přípravku KRYSTEXXA a nějakou dobu poté.

Mezi závažné alergické reakce (časté) patří mdloby, náhlý pokles krevního tlaku a zástava oběhu. Alergické reakce se obvykle vyskytnou během 2 hodin po infuzi, ale mohou se objevit i později.

Pokud náhle zaznamenáte:

- otok hrdla, jazyka nebo jiné části svého těla,
- napětí v hrdle, chraptot nebo potíže při polykání,
- dušnost, sípání nebo dechové obtíže,
- vyrážku, svědění nebo kopřivku,

IHNED informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, neboť se může jednat o známky závažné alergické reakce.

Mezi nejčastější známky a příznaky místních infuzních reakcí patřily zarudnutí v místě vpichu, svědění a vyrážka. Mezi nejčastější známky a příznaky celkových infuzních reakcí patřily kopřivka, dušnost, zarudnutí v obličeji, pocení, tlak nebo bolest na hrudi, třesavka a vysoký krevní tlak.

Alergické reakce se mohou s větší pravděpodobností vyskytnout u pacientů s hmotností nad 100 kg.

Při zahájení léčby přípravkem KRYSTEXXA je často pozorován zvýšený výskyt dnavých záchvatů. Váš lékař vám může předepsat přípravky ke snížení pravděpodobnosti výskytu dnavých záchvatů po zahájení léčby přípravkem KRYSTEXXA.

Přípravek KRYSTEXXA není nutné vysadit z důvodu výskytu dnavého záchvatu.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10): kopřivka, kožní vyrážka, svědivá, suchá nebo podrážděná kůže, nevolnost

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10): vysoká hladina cukru v krvi, zvracení, otok kloubů, příznaky podobné chřipce

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100): zhoršení typu srdečního onemocnění zvaného městnavé srdeční selhání, kožní infekce, zvýšená hladina draslíku v krvi

Neznámá frekvence (z dostupných údajů nelze určit): destrukce červených krvinek

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak přípravek KRYSTEXXA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí data použitelnosti uvedeného na obalu a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek bude skladován ve zdravotnickém zařízení, kde bude rovněž podáván.

Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C).

Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Z bakteriologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není naředěný roztok ihned použit, lze jej skladovat v chladu (2°C až 8°C). Po naředění je třeba roztok spotřebovat během 4 hodin.

Nepoužívejte tento přípravek, jestliže si všimnete, že naředěný roztok obsahuje částice nebo změni barvu.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek KRYSTEXXA obsahuje

- Léčivou látkou je peglotikáza. Jedna injekční lahvička obsahuje 8 mg peglotikázy (8 mg/ml koncentrátu).
- Dalšími složkami jsou dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný a voda na injekci.

Jak přípravek KRYSTEXXA vypadá a co obsahuje toto balení

KRYSTEXXA 8 mg koncentrát pro přípravu infuzního roztoku se dodává ve 2ml skleněných injekčních lahvičkách obsahujících 1 ml koncentrátu. Přípravek KRYSTEXXA je čirý až lehce opalizující bezbarvý roztok.

Velikost balení po 1 injekční lahvičce.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Přípravek KRYSTEXXA musí být připraven následujícím způsobem:

Pokyny pro přípravu infuzního roztoku:

- Před naředěním a podáním zkontrolujte vizuálně injekční lahvičky s přípravkem KRYSTEXXA, zda neobsahují viditelné částice a zda není změněna barva přípravku. Použit smí být pouze čirý až mírně opalizující bezbarvý roztok bez viditelných částic.
- Při přípravě infuze by se měla používat vhodná aseptická technika. Injekčními lahvičkami se nesmí třepat.
- Do sterilní stříkačky natáhněte z injekční lahvičky 1 ml přípravku KRYSTEXXA.
- 1 ml přípravku KRYSTEXXA by měl být injekčně aplikován do jednoho 250 ml vaku s injekčním nebo infuzním roztokem chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45%) nebo 9 mg/ml (0,9%).
- Infuzní vak obsahující naředěný roztok přípravku KRYSTEXXA by měl být několikrát jemně otočen, aby došlo k pečlivému promísení. Infuzní vak obsahující naředěný roztok přípravku KRYSTEXXA se nesmí protřepávat.
- Před podáním musí mít naředěný roztok přípravku KRYSTEXXA pokojovou teplotu. Přípravek KRYSTEXXA v injekční lahvičce nebo v intravenózní infuzi nesmí být za žádných okolností vystaven zdroji umělého tepla (např. horká voda, mikrovlnná trouba).

Všechn nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příloha IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) peglotikázy dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vědecké závěry a zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

V této pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti byly popsány infuzní reakce nebo anafylaxe vyskytující se při současném užívání perorálních látek snižujících hladinu urátů. Bylo hlášeno 28 případů infuzních reakcí a 9 případů anafylaktických reakcí. Jelikož vzniku těchto nežádoucích příhod lze zabránit přinejmenším v některých případech, kdy pacienti látky snižující hladinu urátů užívají, měla by být provedena změna souhrnu údajů o přípravku. Tato změna se týká významu ukončení léčby látkami snižujícími hladinu kyseliny močové s ohledem na maskování hladiny kyseliny močové v séru (a tudíž zvýšení rizika infuzních reakcí a anafylaktických reakcí). Revidované pořadí dvou příslušných odstavců zdůrazňuje korelaci mezi souběžnou léčbou přípravky snižujícími hladinu urátů a měřením hladiny kyseliny močové v séru. Kromě toho byla také přidána další změna týkající se prodloužení doby sledování po ukončení infuze z 1 hodiny na 2 hodiny jako preventivním opatřením spolu s prohlášením, že byly také hlášeny hypersenzitivní reakce zpožděného typu.

Na základě dostupných dat týkajících se anafylaxe a infuzních reakcí dospěl výbor PRAC ke stanovisku, že změna údajů o přípravku je odůvodněná.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry předloženými výborem PRAC.

Zdůvodnění doporučující změnu podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se peglotikázy zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího peglotikázu je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnit podmínky rozhodnutí o registraci.