

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KRYSTEXXA 8 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 8 mg peglotikaasi (8 mg/ml kontsentraat). Tugevus tähistab peglotikaasi urikaasrühma kogust peglotikaasis (peglotikaasi molekulis) pegüülimist arvestamata.

Toimeaine peglotikaas on *Escherichia coli* geneetiliselt modifitseeritud tüve alusel toodetud urikaasi ja monometoksüpolüetüleenglükooli kovalentne konjugaat.

Selle ravimi tugevust ei saa võrrelda ühegi muu samasse terapeutilisse klassi kuuluva pegüülitud või mittepegüülitud valguga.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge või kergelt hägune värvitu lahus (pH=7,3±0,3).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

KRYSTEXXA on näidustatud raskekujulise, invaliidistava, kroonilise toofustega (podagrasõlmed) podagra raviks täiskasvanud patsientidele, kellel võib kaasneva haigusena esineda liigeste erosiivne kahjustus ja kelle seerumi kusi happesisaldus ei ole normaliseerunud ksantiini oksüdaasi inhibiitorite maksimaalsete, meditsiiniliselt vastuvõetavate annuste kasutamisel või kellele need ravimid on vastunäidustatud (vt lõik 4.4).

KRYSTEXXA kasutamisel tuleb pidevalt hinnata igal üksikul patsiendil ravi oodatava kasu ja võimalike riskide suhet (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada ja see peab toimuma eriarsti järelevalve all, kes on kogenud raske, ravile halvasti alluva kroonilise podagra ravis.

Ravimit tohib manustada üksnes tervishoiuasutuses ja seda peab tegema tervishoiutöötaja, kellel on võimalik kohe ravida anafülaksiaid ning infusiooniga seotud reaktsioone. Infusiooni ajal ja vähemalt 2 tunni vältel pärast infusiooni lõppu on vaja patsienti hoolikalt jälgida. Elustamisvahendid peavad olema käepärast. Teatatud on ka hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonidest.

Annustamine

Soovitav annus on 8 mg peglotikaasi intravenoosse infusioonina iga kahe nädala tagant.

Enne infusiooni peavad patsiendid saama premedikatsiooni, et minimeerida infusiooniga seotud reaktsioonide tekkerisk [näiteks antihistamiin KRYSTEXXA manustamise eelsel öhtul ja umbes 30 minutit enne infusiooni ning paratsetamool ja kortikosteroid vahetult enne igat infusiooni (vt lõik 4.4)].

Enne igit infusiooni tuleb kontrollida seerumi kusi happesaldust. KRYSTEXXAt ei tohi manustada, kui kahel järjestikusel mõõtmisel on seerumi kusi happesaldus olnud üle 6 mg/dl (360 µmol/l) (vt lõik 4.4).

Enne ravi alustamist ja eriti enne seerumi kusi happesalduse kontrollimist peavad patsiendid lõpetama suukaudsete vere kusi happesaldust vähendavate ravimite kasutamise, samuti ei tohi ravi suukaudsete vere kusi happesaldust vähendavate ravimitega alustada KRYSTEXXA kasutamise ajal (vt lõik 4.4).

Ravi optimaalne kestus ei ole kindlaks määratud (vt lõik 4.4). Ravi kestuse kindlaksmääramisel tuleb lähtuda ravitoime püsimisest (seerumi kusi happesaldus < 6 mg/dl) ja patsiendi kliinilisest seisundist.

Neerukahjustusega patsiendid

Arvestades peglotikaasi sarnast efektiivsus- ja ohutusprofili patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on üle ja alla 50 ml/min, ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

KRYSTEXXA ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Pärast lahjendamist 250 ml 4,5 mg/ml (0,45%) või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega manustatakse KRYSTEXXA vähemalt 2-tunnise intravenoosse infusioonina (kiirusega umbes 2 ml/min).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Glükoos-6-fosfaatasdehüdrgenaasi (G6PD) puudulikkus või muud rakuainevahetuse häired, mis teadaolevalt põhjustavad hemolüüsi ja methemoglobineemiat. Kõiki patsiente, kellel on G6PD puudulikkuse esinemise suurem risk (näiteks Aafrika või Vahemeremaade päritolu patsiendid), tuleb enne ravi alustamist KRYSTEXXAg uurida G6PD puudulikkuse suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

KRYSTEXXA kasutamisel tuleb iga üksiku patsiendi puhul pidevalt hinnata kasu ja riski suhet, võttes arvesse ravimi toimet toofuste kadumisele ning infusiooniga seotud reaktsioonide, podagra ägenemise ja võimalikku suuremat kardiaalset riski. Samuti tuleb arvestada infusiooniga seotud reaktsioonide profülaktikaks kasutatavate ravimite (näiteks glükokortikoidid) pikaajast riski.

Kontrollitud kliiniliste uuringute andmed pikaajalise ravi kohta on piiratud. Seda tuleb arvestada 6 kuud ületava ravi vajaduse üle otsustamisel.

Infusiooniga seotud reaktsioonid / anafülaksia

KRYSTEXXA võib põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone, sealhulgas anafülaktilist šokki koos südameseiskusega. Olemasoleva kardiopulmonaalse haigusega patsiendid vajavad seetõttu erilist tähelepanu.

Patsiendid peavad saama premedikatsiooni antihistamiinide, kortikosteroidide ja paratsetamooliga. Neid tuleb rasketele ülitundlikkusreaktsioonidele, sealhulgas anafülaksiale viitavate kõrvaltoimete suhtes hoolikalt jälgida vähemalt ühe tunni vältel pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.8). Kui

manustamise ajal tekib infusiooniga seotud reaktsioon, siis tuleb arsti otsusel infusiooni kiirust vähendada või infusioon peatada ning alustada seejärel uuesti väiksema kiirusega.

Enamikku infusiooniga seotud reaktsioonidest on täheldatud pärast ravitoime kadumist peglotikaasivastaste antikehade tekke tõttu, st kui seerumi kusi happesisaldus oli üle 6 mg/dl (360 µmol/l). Seetõttu on enne igat infusiooni vaja kontrollida seerumi kusi happesisaldust. KRYSTEXXA kasutamine tuleb lõpetada, kui kahel järjestikusel mõõtmisel on seerumi kusi happesisaldus olnud üle 6 mg/dl.

Et suukaudsete vere kusi happesisaldust vähendavate ravimite samaaegne kasutamine võib maskeerida seerumi kusi happesisalduse suurenemist KRYSTEXXA ravitoime kadumise tõttu, võib korraga suukaudseid vere kusi happesisaldust vähendavaid ravimeid kasutavatel patsientidel olla suurem risk infusiooniga seotud reaktsioonide / anafülaksia tekkeks. Seetõttu on soovitatav lõpetada enne ravi alustamist KRYSTEXXAga suukaudsete vere kusi happesisaldust vähendavate ravimite võtmine, samuti ei tohi ravi suukaudsete vere kusi happesisaldust vähendavate ravimite manustamist alustada KRYSTEXXA kasutamise ajal.

Ägedad podagrahood (podagra ägenemine)

Ravi alustamisel KRYSTEXXAga on sageli täheldatud podagra ägenemist, tõenäoliselt uraatide mobiliseerimise tõttu koeladestustest. Podagra ägenemise tekkevõimaluse vähendamiseks pärast ravi alustamist KRYSTEXXAga on soovitatav kasutada profülaktilist ravi kolhitsiini või mõne mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVR). Sellist ravi on soovitatav alustada üks nädal enne ravi alustamist KRYSTEXXAga ning jätkata sellega vähemalt kuue kuu vältel, kui puuduvad meditsiinilised vastunäidustused või esineb nende talumatus.

Ravi KRYSTEXXAga ei ole podagra ägenemise korral vaja katkestada, podagra ägenemist tuleb samal ajal ravida igale patsiendile sobivaima meetodiga. Pidev ravi peglotikaasiga vähendab podagra ägenemiste esinemissagedust ja intensiivsust.

Südame paispuudulikkus

KRYSTEXXA kasutamist südame paispuudulikkusega patsientidel ei ole spetsiaalselt uuritud, aga väiksel arvul olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidest, keda raviti kliinilistes uuringutes peglotikaasiga, täheldati südame paispuudulikkuse ägenemist. Südame paispuudulikkusega patsientide ravimisel KRYSTEXXAga tuleb olla ettevaatlik ja neid patsiente tuleb pärast infusiooni hoolikalt jälgida.

Hemolüüs ja/või methemoglobineemia

Kui KRYSTEXXAga ravitaval patsiendil tekib hemolüüs ja/või methemoglobineemia, siis tuleb ravi kohe ja jäädavalt katkestada ning võtta sobivad vastumeetmed.

Patsiendid kehakaaluga üle 100 kg

Patsientidel kehakaaluga üle 100 kg on täheldatud ravile reageerimise madalamat määra, samas ei ole väikeses valimis esinenud segavate tegurite tõttu võimalik öelda, kas üle 100 kg kaaluvatel patsientidel kasutatud KRYSTEXXA annus oli ravitoime saavutamiseks piisav. Samuti täheldati suuremal osal antud kaalukategooria patsientidest tendentsi peglotikaasivastaste antikehade suure tiitri ja infusiooniga seotud reaktsioonide esinemiseks kui väiksema kaaluga patsientidel (vt lõik 4.8).

Korduv ravi KRYSTEXXAga

Andmed KRYSTEXXAga teostatava ravi taas alustamise kohta pärast enam kui 4-nädalast katkestust on väga vähesed. KRYSTEXXA immunogeensuse tõttu võib korduvat ravi saavatel patsientidel olla suurem risk infusiooniga seotud reaktsioonide, sealhulgas anafülaksia tekkeks. Seetõttu on soovitatav hoolikalt jälgida patsiente, kellele KRYSTEXXAat manustatakse pärast ravi katkestust korduvalt.

Naatriumi tarbimine

KRYSTEXXA sisaldab 4,2 mg (vähem kui 1 mmol) naatriumi ühe annuse kohta, mis tähendab, et ravim on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Et peglotikaasivastased antikehad võivad seonduda KRYSTEXXA PEG rühmaga, siis võivad need seonduda ka muude pegüülitud ravimitega. Ei ole teada, kas PEG-vastaste antikehade teke võib vähendada teiste pegüülitud ravimite efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Rottidel läbi viidud embrüofetaalse arengu uuring ei näidanud otseseid ega kaudseid kahjulikke toimeid reproduktiivsusele. Käimasoleva reproduktiivse toksilisuse uuringu andmed ei ole veel kättesaadavad (vt lõik 5.3). KRYSTEXXA kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Imetamine

Ei ole teada, kas peglotikaas või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Seetõttu ei tohi KRYSTEXXA-t rinnaga toitmise ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui selge kasulikkus emale kaalub üles teadmata riskid vastsündinule/imikule.

Fertiilsus

Toimet meeste ja naiste fertiilsusele ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

KRYSTEXXA-l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui patsientidel tekivad raviga seotud sümptomid, mis mõjutavad nende keskendumis- ja reageerimisvõimet (näiteks peavalu või pearinglus), siis ei soovitata kuni nähtude möödumiseni juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kontrollitud kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini teavitatud kõrvaltoimed anafülaksia, mille esinemissagedus oli 6,5% (8/123) patsientidel, keda raviti 8 mg peglotikaasiga iga 2 nädala tagant, infusiooniga seotud reaktsioonid, mille esinemissagedus oli 26%, ja podagra ägenemine, mille esinemissagedus oli suurem esimesel kolmel ravikuul.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

III faasi uuringutes teavitatud kõrvaltoimete (vt allolev tabel 1) klassifitseerimisel on kasutatud järgmisi kokkuleppelisi esinemissagedusi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$; $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Iga esinemissageduse rühma ja organsüsteemi klassi puhul on kõrvaltoimed esitatud nende raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage: hüperglükeemia. Aeg-ajalt: hüperkaleemia.
Südame häired	Aeg-ajalt: südame paispuudulikkuse ägenemine.
Seedetrakti häired	Väga sage: iiveldus. Sage: oksendamine.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage: dermatiit, urtikaaria, nahakihelus, nahaärritus, naha kuivus. Aeg-ajalt: tselluliit.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused	Väga sage: podagra ägenemine. Sage: liigeste turse.
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata: hemolüüs
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage: infusiooniga seotud reaktsioonid. Sage: anafülaksia, gripilaadne haigus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioonid võivad tekkida iga infusiooni korral, vaatamata premedikatsioonile suukaudsete antihistamiinide, intravenoosse kortikosteroidi ja/või paratsetamooliga. Enamasti on need reaktsioonid ilmnunud infusiooni ajal või kuni ühe tunni vältel pärast infusiooni lõppu. Esimene infusiooniga seotud reaktsioon tekib tavaliselt pärast 2. kuni 4. infusiooni.

Lokaalse infusiooniga seotud reaktsiooni kõige sagedamad nähud ja sümptomid on erüteem, nahakihelus ja nahalööve. Süsteemse infusiooniga seotud reaktsiooni kõige sagedamad nähud ja sümptomid on urtikaaria, düspnoe, nahaõhetus, ülemäärane higistamine, valu või ebamugavustunne rinnus, külmavärinad ja hüpertensioon.

Anafülaksia (iseloomulikud tunnused on striidor, hingeldamine, suuümbruse/keele turse või ebastabiilne hemodünaamika) tekkis kliinilistes uuringutes 14 patsiendil kokku 273-st KRYSTEXXAga ravitud patsiendist (5,1%). Ühel patsiendil, keda raviti KRYSTEXXA 8 mg annusega iga 4 nädala tagant, täheldati hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni.

Kliinilistes uuringutes oli 91%-l patsientidest, kellel tekkis infusiooniga seotud reaktsioon, seerumi kusi happesisaldus peglotikaasivastaste antikehade tekkimise tõttu üle 6 mg/dl (360 µmol/l).

Infusiooniga seotud reaktsioone täheldati suuremal osal patsientidest kehakaaluga üle 100 kg kui kergematel patsientidel. Infusiooniga seotud reaktsioonidest teatati 54%-l patsientidest kehakaalu rühmas 70...≤ 100 kg, 70%-l patsientidest kehakaalu rühmas >100...≤ 120 kg ja 75%-l patsientidest kehakaalu rühmas > 120 kg.

Paljud infusiooniga seotud reaktsioonidest möödusid infusiooni kiiruse vähendamisel või infusiooni peatamisel enne selle taas alustamist väiksema kiirusega. Teistel juhtudel kasutati toetavat ravi intravenoosse vedeliku manustamise ja glükokortikoidide või antihistamiinide täiendava manustamise näol või adrenaliini manustamise näol pärast infusiooni lõpetamist anafülaktiliste reaktsioonide korral.

Tõsistest anafülaktilistest reaktsioonidest, sealhulgas teadvuse kaotusest, vereringe kollapsist ja südameseiskusest, mis on nõudnud üleviimist haigla erakorralise meditsiini osakonda, on teavitatud ka turuletulekujärgselt.

Podagra ägenemine

Podagra ägenemiste esinemissagedus võib pärast ravi alustamist KRYSTEXXAga suurenda, vaatamata profülaktilisele ravile kolhitsiini ja MSPVR-idega, aga podagra ägenemiste esinemissagedus ja intensiivsus vähenevad pärast kolmekuulist ravi KRYSTEXXAga.

Kliinilistes uuringutes täheldati podagra ägenemist kolmel esimesel kuul pärast ravi alustamist KRYSTEXXA annusega 8 mg iga 2 nädala tagant 75%-l patsientidest võrreldes 54%-ga platseebot saanud patsientidest. Järgmisel kolmel kuul oli podagra ägenemiste esinemissagedus samades rühmades vastavalt 41% ja 67%, ning patsientidel, kes said peglotikaasi 8 mg iga 2 nädala tagant enam kui ühe aasta vältel, olid podagra ägenemised harvad.

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes tekkisid peglotikaasivastased antikehad (IgM ja IgG) 89%-l KRYSTEXXA annusega 8 mg iga 2 nädala tagant ravitud patsientidest ja 15%-l platseebot saanud patsientidest. 41%-l KRYSTEXXA annuses 8 mg iga 2 nädalat tagant saanud patsientidest tekkisid samuti PEG-vastased antikehad.

Kõrge peglotikaasivastaste antikehade tiiter oli seotud sellega, et seerumi kusi happesisalduse normväärtust (< 6 mg/dl) ei suudetud ravi ajal säilitada.

Kõrge peglotikaasivastaste antikehade tiitriga patsientidel täheldati ka suuremat infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedust: 46%-l (18/39) KRYSTEXXA 8 mg iga 2 nädala tagant saanud patsientide rühmas võrreldes 9%-ga (4/46) madala antikehade tiitri või puuduvate antikehadega patsientide rühmas.

4.9 Üleannustamine

Kliinilise arenduse käigus ei ole KRYSTEXXA üleannustamisest teatatud. Maksimaalne annus, mida kliinilistes uuringutes ühekordse intravenoosse annusena on manustatud, on 12 mg. Turuletulekujärgselt on dokumenteeritud KRYSTEXXA 2 viaali (16 mg) manustamine, ilma et oleks täheldatud manustamisega seotud soovimatuid toimeid.

Kahtlustatava või kinnitust leidnud üleannustamisega patsiente on soovitatav jälgida ja kasutada üldiseid toetavaid ravivõtteid, sest spetsiifilist antidooti ei ole kindlaks tehtud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: podagravastased ravimid, teised podagravastased ravimid, ATC-kood: M04AX02

Peglotikaas on ensüüm urikaas, mis on konjugeeritud monometokspolüetüleenglükooliga (mPEG-ga) keskmise asendusastmega 40,8 mooli mPEG / mool valku (10,2 mooli mPEG / küpse homotetrameerse urikaasi valgu monomeerne alaühik). Peglotikaasi keskmine molekulmass on umbes 545 kDa, millest valgurühm moodustab umbes 137 kDa.

Toimemehhanism

Peglotikaas katalüüsib kusi happe muutmist selle inertseks, vees hästilahustuvaks metaboliidiks allantoiiniks, selle oksüdatiivse protsessi kaasproduktid on vesinikperoksiid ja süsinikdioksiid. Allantoiin eritatakse organismist renaalse ekskretsiooni teel, mistõttu väheneb ka seerumi kusi happesisaldus. See omakorda põhjustab kontsentratsioonigradiendi seerumi kusi happe ja uraadi mononaatriumi ladestuste vahel kudedes/liigestes, mistõttu uraadid liiguvad kudedest verre ja muutuvad edasiseks muutmiseks allantoiiniks kättesaadavaks.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes vähenes vereplasma keskmine kusi happesisaldus patsientidel, keda raviti KRYSTEXXA 8 mg annusega iga 2 nädala tagant, umbes 24 tundi pärast peglotikaasi esimese annuse manustamist 0,7 mg/dl-ni, samas kui platseebot saanud patsientide vereplasma keskmine kusi happesisaldus oli 8,2 mg/dl.

Vere kusi happesisalduse vähenemine suurenes koos peglotikaasi annuse või kontsentratsiooni suurenemisega. KRYSTEXXA 8 mg või 12 mg ühekordse annuse manustamise järel püsis vereplasma kusi happesisaldus allpool selle lahustuvuse kontsentratsiooni 6 mg/dl enam kui 12 päeva vältel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

KRYSTEXXA efektiivsust ja ohutust on hinnatud kahes sarnase ülesehitusega III faasi kliinilises uuringus (GOUT 1 ja GOUT 2), mis viidi läbi 212 täiskasvanul kroonilise podagra patsiendil, kelle haigus ei allunud ravile allopurinooliga.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 2 : 2 : 1 saama 6 kuu vältel raviks 8 mg peglotikaasi iga 2 nädala tagant või iga 4 nädala tagant või platseebot. Keskmine vereplasma kusi happesaldus lähtetasemel oli 9,8 mg/dl. 71%-l patsientidest esinesid lähtetasemel toofused. Podagra ägenemiste keskmine arv ühe patsiendi kohta 18 kuu vältel enne uuringusse kaasamist oli 10.

Esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus oli ravile reageerinud patsientide osakaal, kellel vereplasma kusi happesaldus oli ajavahemikus 3. kuust kuni 6. kuuni 80%-l ajast väiksem kui 0,36 mmol/l (6 mg/dl).

Nagu nähtub tabelist 2, reageeris ravile KRYSTEXXAga ravitud patsiente enam kui platseeboga ravitud patsiente. Ravile reageerinud patsientidel püsis vereplasma kusi happesalduse väärtus < 6 mg/dl kuni 6-kuulise raviperioodi lõpuni. Kuigi uuringu esmase tulemusnäitaja aspektist oli efektiivne ka 4-nädalane raviskeem, oli see seotud infusiooniga seotud reaktsioonide suurema esinemissagedusega.

Tabel 2. Vereplasma kusi happesaldus < 6 mg/dl vähemalt 80%-l ajast ajavahemikus 3. kuust kuni 6. kuuni

Ravirühm	N	Patsientide arv (%), kes vastasid ravile reageerimise kriteeriumitele	95% usaldusvahemik ¹	p-väärtus ²
GOUT³ 1				
Peglotikaas 8 mg iga 2 nädala tagant	43	20 (47%)	[32%, 61%]	< 0,001
Peglotikaas 8 mg iga 4 nädala tagant	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0,044
Platseebo	20	0 (0%)		
GOUT³ 2				
Peglotikaas 8 mg iga 2 nädala tagant	42	16 (38%)	[23%, 53%]	< 0,001
Peglotikaas 8 mg iga 4 nädala tagant	43	21 (49%)	[34%, 64%]	< 0,001
Platseebo	23	0 (0%)		

¹ Ravile reageerimise määra erinevus: peglotikaasirühm vs. platseeborühm (usaldusvahemik 95%)

² Fisheri testi täpne p-väärtus peglotikaasirühma võrdlusel platseeborühmaga

³ GOUT = Podagra ravitulemid ja uraaside sisaldust vähendav ravi [Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy]

Ravi mõju toofustele hindas standarditud digitaalse fotograafia ja kujutise analüüsi abil keskne lugeja, kes ei olnud teadlik patsientide ravist. Nagu nähtub tabelist 3, oli 6. kuul patsientide osakaal, kellel täheldati toofuste täielikku reageerimist ravile (määratletud kui vähemalt ühe sihttoofuse täielik kadumine ühegi uue toofuse tekke või olemasolevate toofuste progresseerumiseta), iga 2 nädala tagant 8 mg peglotikaasi saavas rühmas 29,0% võrreldes 6,9%-ga patsientidest platseeborühmas, kui jätta välja puuduvate andmetega patsiendid, kelle ravi loeti ebaõnnestunuks.

Tabel 3. Toofuse täielik kadumine (GOUT 1 ja GOUT 2 uuringute summaarsed andmed)

Hindamise ajapunkt	8 mg peglotikaasi iga 2 nädala tagant (N = 62)		Platseebo (N = 29)		p-väärtus ³
	N ¹	Toofuse täieliku ravile reageerimisega patsientide arv (%) ²	N ¹	Toofuse täieliku ravile reageerimisega patsientide arv (%) ²	
13. nädal	46	10 (16,1%)	25	0 (0,0%)	p ≤ 0,05
19. nädal	44	16 (25,8%)	26	2 (6,9%)	p ≤ 0,05

Hindamise ajapunkt	8 mg peglotikaasi iga 2 nädala tagant (N = 62)		Platseebo (N = 29)		
25. nädal	40	18 (29,0%)	25	2 (6,9%)	$p \leq 0,05$

¹ Olemasolevate andmetega patsientide arv

² Puuduvate andmetega patsientide ravi loeti ebaõnnestunuks

³ Fisheri testi täpne p-väärtus peglotikaasi võrdlusel platseeboga

HAQ-PGA skoor iga 2 nädala tagant 8 mg peglotikaasi saavas rühmas oli lähtetasemel 42,4 vs. 25. nädala 27,1 võrrelduna vastavalt 51,6 vs. 53,4 platseeborühmas ($p \leq 0,001$).

HAQ-DI skoor iga 2 nädala tagant 8 mg peglotikaasi saavas rühmas oli lähtetasemel 1,1 vs. 25. nädalal 0,84 võrrelduna vastavalt 1,2 vs. 1,3 platseeborühmas ($p \leq 0,01$). Valuskoorid visuaalanaloogskaala alusel olid iga 2 nädala tagant 8 mg peglotikaasi saavas rühmas lähtetasemel 44,2 vs. 25. nädalal 28,4 võrrelduna vastavalt 53,9 vs. 57,2 platseeborühmas ($p \leq 0,001$).

Ülejäanud teiste tulemusnäitajate osas täheldati KRYSTEXXA annusega 8 mg iga 2 nädala tagant ravitud patsientidel lähtetasemega võrreldes valulike ja tursunud liigete arvu vähenemist, samas kui platseeboga ravitud patsientidel see oluliselt ei muutunud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada KRYSTEXXAgagi läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta tuumori lüüsi sündroomiga seotud hüperurikeemia ravis ja/või profülaktikas (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

KRYSTEXXAt manustati intravenoosse infusioonina, kusjuures T_{max} oli 2,25 h (vahemik: 1,92...4,25 esimese annuse korral). Annustamisskeemi korral 8 mg iga 2 nädala tagant täheldati KRYSTEXXA mõningat kumuleerumist peglotikaasi pika poolväärtusaja tõttu (214 h; kõikumine: 123...444 h terminaalse poolväärtusaja osas). Viimase infusiooni kohta arvutatud keskmine C_{max} oli 2,17 µg/ml (vahemik: 1,25...4,77). KRYSTEXXA keskmine plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala püsikontsentratsiooni staadiumis (AUC_{0-t}) oli 445 h·µg/ml (vahemik: 223...1040 h·µg/ml). Mittekliinilistest uuringutest on teada, et peglotikaas eritub renaalsel teel uriiniga. PEG-rühma osas on renaalne eritumine tõenäoliselt peamine eritumistee.

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitasid, et vanus, sugu ja kaal ei mõjutanud peglotikaasi farmakokineetikat. Peglotikaasivastased antikehad olid seotud suurenenud kliirensi (CL) ja jaotusruumalaga (V_d), mida näitab ruumilise jaotuse analüüs. Kliirens oli 0,0145 l/h (vahemik: 0,00904...0,0229) peglotikaasivastaste antikehade tiitri mittesuurenemise korral ning 0,0193 l/h (vahemik: 0,00675...0,0340) peglotikaasivastaste antikehade tiitri suurenemise korral. Jaotusruumala oli 4,45 l (vahemik 2,62...5,89) peglotikaasivastaste antikehade tiitri mittesuurenemise korral ning 5,77 l (vahemik: 2,77...10,6) peglotikaasivastaste antikehade tiitri suurenemise korral.

I faasi farmakokineetilised uuringud näitasid, et C_{max} väärtused suurenesid proportsionaalselt annusega vahemikus (0,5...8 mg). Samas ei täheldatud AUC väärtuste suure varieeruvuse tõttu AUC proportsionaalset suurenemist manustatud annustega, mis võib mõnedel isikutel viidata antikeha kliirensile.

Farmakokineetika/farmakodünaamika seose analüüs näitas, et suuremad annused olid seotud väiksema kusiuhappesisaldusega ja selle kiirema vähenemisega kui väiksemad annused. Peglotikaasivastaste antikehade esinemisel, mis on seotud peglotikaasi suurenenud kliirensiga, suurenes uraatide eritumine vähesel määral. Nendel isikutel, kellel ei leitud peglotikaasivastaseid antikehi, täheldati uraatide eritumise olulist suurenemist. Kehakaalul ega lähtetaseme kreatiniini kliirensi väärtusel ei olnud olulist mõju farmakodünaamilisele ravivastusele.

Patsientide eripopulatsioonid

Spetsiaalseid uuringuid, et hinnata neerupuudulikkuse mõju peglotikaasi farmakokineetikale, ei ole läbi viidud. Kokku 32%-l patsientidest (27/85), keda raviti KRYSTEXXA annusega 8 mg iga 2 nädala tagant, oli kreatiniini kliirens $\leq 62,5$ ml/min.

Spetsiaalseid uuringuid maksakahjustuse mõju hindamiseks ei ole läbi viidud.

Kliinilistes uuringutes oli 34% patsientidest (29/85), keda raviti KRYSTEXXA annusega 8 mg iga 2 nädala tagant, vähemalt 65-aastased, 12% (10/85) olid vähemalt 75-aastased. Vanemate ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud üldise ohutuse ja efektiivsuse aspektist erinevusi, samas ei saa aga välistada mõnede vanemate inimeste võimalikku suuremat tundlikkust ravimi suhtes. 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja KRYSTEXXA annust kohandada.

KRYSTEXXA farmakokineetikat lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel läbi viidud KRYSTEXXA korduvtoksilisuse uuringutes täheldati erinevates kudedes peglotikaasi sisaldavate vakuoolide teket. Vakuoliseerumise aste ning mõjutatud kudede arv sõltusid nii kasutatud peglotikaasi annusest kui ka ekspositsiooni kestusest. Nende leidude võimalik kliiniline tähendus ei ole praegu teada, samas ei täheldatud vakuoolide esinemisega seotud kõrvaltoimeid.

Mittekliinilisi uuringuid kartsinogeense ja mutageense potentsiaali hindamiseks ei ole läbi viidud.

Tiinetel rottidel läbi viidud uuringus ei täheldatud embrüotoksilist ega teratogeenset toimet annuste korral, mis ületasid kliinilises praktikas saavutatava plasmataseme (AUC) 46 korda. Toimeid isas- ja emasrottide viljakusele ei täheldatud. Prenataalse ja postnataalse arengu uuringud rottidel ning embrüofetaalse arengu uuring küülikutel on praegu käimas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

250 ml 4,5 mg/ml (0,45%) või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega lahjendatud KRYSTEXXA füüsikaline ja keemiline stabiilsus on tõendatud 4 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja toatemperatuuril (20 °C...25 °C), kui lahus on valmistatud lõigus 6.6 kirjeldatud juhiste järgi. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, siis võib seda hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Lahus tuleb ära kasutada 4 tunni jooksul pärast lahendamist (vt lõik 6.6).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas. Mitte raputada.

Hoida sisepakend välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tefloniga kaetud bromobutüülkummist korgi ja alumiiniumist katte ning polüpropüleenist eemaldatava kaanega 2 ml viaal (I tüüpi klaas), mis sisaldab 1 ml infusioonilahuse kontsentraati.

Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Juhised lahuse valmistamiseks

- Enne lahjendamist ja manustamist tuleb KRYSTEXXA viaali visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste ja värvimuutuste suhtes. Kasutada võib ainult selget või kergelt hägusat värvitut lahust, milles ei ole nähtavaid osakesi.
- Infusioonilahuse ettevalmistamisel tuleb kasutada sobivat aseptilist tehnikat. Viaali ei tohi raputada.
- 1 ml KRYSTEXXA lahust tõmmatakse viaalist steriilsesse süstlasse.
- 1 ml KRYSTEXXA lahust lisatakse süstla abil 250 ml 4,5 mg/ml (0,45%) või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahust sisaldavasse infusioonikotti.
- KRYSTEXXA sisaldav infusioonikott tuleb mitu korda ettevaatlikult üles- ja alaspidi keerata, et lahused ühtlaselt seguneks. Lahjendatud KRYSTEXXA sisaldavat infusioonikotti ei tohi raputada.
- Enne manustamist tuleb lahjendatud KRYSTEXXA lahusel lasta toatemperatuurini soojeneda. Viaalis ja infusioonilahuses olevat KRYSTEXXA ei tohi mitte kunagi soojendada (näiteks soojas vees ega mikrolaineahjus).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/810/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08/01/2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

Ravimiohutuse järelvalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelvalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimpreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab ravimiohutuse toiminguid läbi viima vastavalt ravimiohutuse järelvalve kavale kirjeldatule, nagu on kokku lepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavas ja igas järgmises ajakohastatud riskijuhtimiskavas, mis on inimravimite komitee poolt heakskiidetud.

Vastavalt inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab ajakohastatud riskijuhtimiskava olema esitatud järgmise perioodilise ohutusaruandega samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- kui saadakse uut teavet, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse järelvalve kavale või riski minimeerimise meetmetele;
- 60 päeva jooksul olulise (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärgi saavutamisest;
- Euroopa Ravimiameti nõudel.

Perioodilised ohutusaruanded

Ravimpreparaadi perioodilise ohutusaruande esitamise tsükkel peab järgima standardnõudeid.

• RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei ole kohaldatav.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja viib ettenähtud aja jooksul läbi järgmised meetmed:

Kirjeldus	Kuupäev
M0402: Euroopa Liidus peglotikaasi turustamisjärgne vaatluslik uuring Taotleja peab läbi viima pikaajalise Euroopa Liidu vaatlusliku uuringu peglotikaasi ohutuse kohta hüperurikeemiaga täiskasvanud patsientidel, kellel on tegemist raskekujulise, invaliidistava toofustega podagra, ning esitama efektiivsus- ja ohutusandmed korduvat ravi saavate patsientide kohta. Uuring peab olema lõpetatud 2018. aasta detsembriks ja taotleja peab igal aastal esitama uuringu vahearuanded.	Uuringu protokoll tuleb esitada 2 kuu vältel pärast Euroopa Komisjoni otsust

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARPTONGKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

KRYSTEXXA 8 mg infusioonilahuse kontsentraat
Peglotikaas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 8 mg peglotikaasi (8 mg/ml kontsentraat).

3. ABIAINED

Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat.
1 viaal.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte raputada.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida sisepakend välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/810/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

KRYSTEXXA 8 mg infusioonilahuse kontsentratsioon
Peglotikaas
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

8 mg / 1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

KRYSTEXXA 8 mg infusioonilahuse kontsentraat Peglotikaas

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on KRYSTEXXA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne KRYSTEXXA manustamist
3. Kuidas KRYSTEXXA kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas KRYSTEXXA säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on KRYSTEXXA ja milleks seda kasutatakse

KRYSTEXXA sisaldab toimeainena peglotikaasi. Peglotikaas kuulub podagravastaste ravimite klassi.

Peglotikaasi kasutatakse raske pikaajalise podagra raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on naha all üks või enam valulikku kusihaapekristallide ladestust, mis segab igapäevaeluga toimetulekut, kui patsiendid ei ole reageerinud ravile teiste podagraravimitega või kui need ei ole talutavad.

Kuidas KRYSTEXXA toimib

Podagrahaigete inimeste organismis on liiga palju kusihaape. Kusihaape ladestub kristallidena liigestesse, neerudesse ja teistesse organitesse, mis võib põhjustada tugevat valu, punetust ning turset (põletikku). KRYSTEXXA sisaldab ensüümi, mida nimetatakse urikaasiks ja mis muudab kusihaape ühendiks nimega allantoiin, mida on võimalik uriiniga hõlpsasti organismist eritada.

2. Mida on vaja teada enne KRYSTEXXA manustamist

Ärge kasutage KRYSTEXXA:

- kui olete peglotikaasi, teiste urikaaside või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on verehaigus, mida nimetatakse glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi (G6PD) puudulikkuseks ehk favismiks (nn põldoa-aneemia). Enne ravi alustamist KRYSTEXXAgaga võib arst kontrollida teid G6PD suhtes;

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne KRYSTEXXA kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui:

- kasutate käesoleval ajal mingeid muid vere kusihaappesisaldust vähendavaid ravimeid;
- teile on öeldud, et teil on südamepuudulikkus;
- teile on kunagi öeldud, et teil on ensüümidefekt, mis põhjustab aneemiat;
- kui te kaalute üle 100 kg;
- kui teid on varem KRYSTEXXAgaga ravitud.

Jälgimine ravi ajal

Arst võtab teilt enne iga KRYSTEXXA annuse manustamist vereproovi vere kusihaappesisalduse määramiseks, et otsustada, kas jätkata ravi KRYSTEXXAgaga või mitte.

Lapsed ja noorukid

KRYSTEXXAt ei ole uuritud alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Seetõttu ei ole selle ravimi kasutamine selles vanuserühmas soovitatav.

Muud ravimid ja KRYSTEXXA

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. On eriti oluline, et te teavitaksite oma arsti, kui te kasutate käesoleval ajal mingeid teisi vere kusi happesisaldust vähendavaid ravimeid (näiteks allopurinool või febüksostaat) või polüetüleenglükooli (PEG) sisaldavaid ravimeid (näiteks pegüülitud interferoon või doksorubitsiin). Nende ravimite samaaegsel kasutamisel võib teil olla suurem risk infusiooniga seotud reaktsioonide tekkeks.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Ärge kasutage KRYSTEXXAt, kui te olete rase või imetate last, sest ei ole teada, kuidas see võib teile või teie lapsele mõjuda.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

KRYSTEXXA ei oma või omab ebaolulist toimet autojuhtimise võimele. Kui te tunnete ennast pärast KRYSTEXXA manustamist halvasti või kui teil tekivad sümptomid, nagu peavalu või pearinglus, või kui te tunnete ennast väsinuna, siis ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

KRYSTEXXA sisaldab naatriumi

KRYSTEXXA sisaldab 4,2 mg naatriumi ühe annuse kohta, mis tähendab, et ravim on praktiliselt naatriumivaba.

3. Kuidas KRYSTEXXAt kasutada

KRYSTEXXAt manustab teile tervishoiuasutuses arst või õde, kellel on kogemusi raske kroonilise podagra ravis.

Kui palju KRYSTEXXAt teile manustatakse

KRYSTEXXA soovitatav annus on 8 mg. Annust ei ole vaja teie kehakaalu, vanuse või võimaliku neeruhaiguse tõttu muuta.

Enne kui te alustate ravi KRYSTEXXAg, võib arst soovitada teil võtta teisi ravimeid (nagu antihistamiin, paratsetamool ja kortikosteroid), et vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide tekkeriski KRYSTEXXA manustamise ajal. Võtke neid ravimeid täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

Kuidas KRYSTEXXAt manustatakse

KRYSTEXXAt manustatakse aeglaselt veeni (veenisisese infusioonina) ja teie ravi kestab umbes 2 tundi (vahel ka kauem). Kui teil tekib infusiooni ajal reaktsioon, siis võib arst teie ravi peatada või seda kohandada. Arst võib teil paluda mõneks ajaks pärast infusiooni ravisutusse jääda veendumaks, et teil ei teki mõnda infusiooniga seotud reaktsiooni.

Teile manustatakse KRYSTEXXAt iga 2 nädala tagant.

Kui teie ravi KRYSTEXXAg lõpetatakse ja alustatakse mõne aja pärast uuesti, siis võib teil olla suurem risk infusiooniga seotud reaktsioonide tekkeks, sealhulgas tõsiste ägedate allergiliste reaktsioonide (anafülaksia) tekkeks. Seetõttu jälgib arst teid ravi taasalustamisel hoolikalt.

Arst võtab teilt enne järgmise KRYSTEXXA annuse manustamist vereproovi vere kusi happesisalduse määramiseks, et otsustada, kas jätkata ravi KRYSTEXXAg või mitte.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõige sagedamini teavitatud kõrvaltoimed on järgmised: tõsised ägedad allergilised reaktsioonid (**sage**), infusiooniga seotud reaktsioonid (**väga sage**) ja podagra ägenemine (**väga sage**).

KRYSTEXXAt manustab arst või meditsiiniõde, kes jälgib teid KRYSTEXXA manustamise ajal ja mõne aja vältel pärast manustamist kõrvaltoimete suhtes.

Tõsised allergilised reaktsioonid (**sage**) võivad olla minestamine, järsk vererõhu langus ja südameseiskus. Allergilised reaktsioonid tekivad tavaliselt kahe tunni vältel pärast infusiooni, aga võivad tekkida ka hiljem.

Kui te märkate äkki tekkinud:

- kurgu, keele või teiste kehaosade turset,
- pitsitustunnet kurgus, hääle kähedust või neelamisraskust,
- õhupuudust, hingeldamist või hingamisprobleeme,
- löövet, nahasügelust või nõgeslöövet,

siis teavitage sellest KOHE oma arsti, sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni nähud.

Paikse infusioonireaktsiooni kõige sagedamad nähud ja sümptomid olid punetus infusioonikohas, nahasügelus ja lööve. Kogu organismi haaravate infusiooniga seotud reaktsioonide kõige sagedamad nähud ja sümptomid olid nõgeslööve, hingeldus, näopunetus, higistamine, valu või ebamugavustunne rindkeres, külmavärinad ja kõrge vererõhk.

Allergilised reaktsioonid võivad suurema tõenäosusega tekkida patsientidel, kes kaaluvad üle 100 kg.

Pärast ravi alustamist KRYSTEXXAgaga on täheldatud podagra ägenemise sagenemist. Arst võib teile pärast ravi alustamist KRYSTEXXAgaga määrata ravimeid, et vähendada podagra ägenemise tõenäosust.

Podagra ägenemise tõttu ei ole vaja ravi KRYSTEXXAgaga katkestada.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st): nõgeslööve, nahalööve, nahasügelus, kuiv või ärritatud nahk, iiveldus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st): suur veresuhkruisaldus, oksendamine, liigeste turse, gripilaadsed sümptomid.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st): teatud südamepuudulikkuse tüübi (südame paispuudulikkus) süvenemine, nahainfektsioon, vere kaaliumisisalduse suurenemine.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): vere punaliblede lagunemine.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas KRYSTEXXAt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja kartongkarbil pärast märget „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Seda ravimit säilitatakse tervishoiuasutuses, kus seda kasutatakse.

Hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C).

Hoida sisepakend välispakendis valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, siis võib seda hoida külmkapis (2 °C ... 8 °C). Lahus tuleb ära kasutada 4 tunni jooksul pärast lahjendamist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate lahjendatud lahuses nähtavaid osakesi või selle värvuse muutust.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida KRYSTEXXA sisaldab

- Toimeaine on peglotikaas. Üks viaal sisaldab 8 mg peglotikaasi (8 mg/ml kontsentratsioon).
- Teised koostisosad on dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid ja süstevesi.

Kuidas KRYSTEXXA välja näeb ja pakendi sisu

KRYSTEXXA 8 mg infusioonilahuse kontsentrati turustatakse tefloniga kaetud bromobutüülkummist korgi ja alumiiniumist kaitserõnga ning polüpropüleenist kaanega 2 ml viaalis (I tüüpi klaas), mis sisaldab 1 ml infusioonilahuse kontsentrati. KRYSTEXXA on selge või kergelt hägune värvitu lahus.

Pakendi suurus: 1 viaal.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}> .

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

KRYSTEXXA lahus tuleb valmistada järgmiselt.

Juhised infusioonilahuse valmistamiseks

- Enne lahjendamist ja manustamist tuleb KRYSTEXXA viaali visuaalselt uurida nähtavaid osakesi ja värvimuutusi. Kasutada võib ainult selget või kergelt hägusat värvitut lahust, milles ei ole nähtavaid osakesi.
- Infusioonilahuse ettevalmistamisel tuleb kasutada sobivat aseptilist tehnikat. Viaali ei tohi raputada.
- 1 ml KRYSTEXXA lahust tõmmatakse viaalist steriilsesse süstlasse.
- 1 ml KRYSTEXXA lahust lisatakse süstla abil 250 ml 4,5 mg/ml (0,45%) või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahust sisaldavasse infusioonikotti.
- KRYSTEXXA sisaldav infusioonikott tuleb mitu korda ettevaatlikult üles- ja alaspidi keerata, et lahused ühtlaselt seguneks. Lahjendatud KRYSTEXXA sisaldavat infusioonikotti ei tohi raputada.
- Enne manustamist tuleb lahjendatud KRYSTEXXA lahusel lasta toatemperatuurini soojeneda. Viaalis ega infusioonilahuses olevat KRYSTEXXA ei tohi mitte kunagi soojendada (näiteks soojas vees ega mikrolaineahjus).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloo tingimuste muutmise alused

Ravimil on müügiluba lõppenud

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet peglotikaasi perioodilise ohutusaruande kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Selles perioodilises ohutusaruandes käsitleti infusiooniga seotud reaktsioonide või suukaudsete vere kusi happesisaldust vähendavate ravimite samaaegse kasutamisega kokku langeva anafülaksia juhtusid, infusioonireaktsioonidest teatati 28 juhul ja anafülaktilistest reaktsioonidest 9 juhul. Kuna nende kõrvaltoimete teket oleks olnud võimalik vähemalt mõnel juhul vältida, kui patsiente ei oleks ravitud samaaegsete vere kusi happesisaldust vähendavate ravimitega, tuleb ravimi omaduste kokkuvõttesse teha parandus, et rõhutada vere kusi happesisaldust vähendavate ainete ravi lõpetamise olulisust, kuna need võivad mõjutada seerumi kusi happesisalduse väärtust (ja seega suurendades infusioonireaktsioonide ja anafülaktiliste reaktsioonide riski). Kahe vastavasisulise lõigu järjestuse muutmine rõhutab korrelatsiooni vere kusi happesisaldust vähendavate ravimite samaaegse kasutamise ja seerumi kusi happesisalduse mõõtmise vahel. Lisaks on tehtud muudatus, mis puudutab ettevaatusabinõuna infusioonijärgse jälgimisaja pikendamist 1 tunnil 2 tunnile, koos avaldusega, et on teatatud hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonidest.

Seega, võttes arvesse anafülaksia ja infusioonireaktsioonide kohta olemasolevaid andmeid on ravimiohutuse riskihindamiskomitee seisukohal, et ravimiteabe muudatused on põhjendatud.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloo tingimuste muutmise soovitus alused

Peglotikaasi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et peglotikaasi sisaldava ravimpreparaadi kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo(müügilubade) tingimusi.