

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 8 mg peglotikaze (koncentrat 8 mg/ml). Jačina ukazuje na količinu urikaze u peglotikazi bez uzimanja u obzir PEGilacije.

Djelatna tvar peglotikaza je kovalentni konjugat urikaze dobivene genetski modificiranim sojem bakterije *Escherichia coli* i monometoksispolija (etilen glikola).

Jačina ovog lijeka ne smije se uspoređivati s drugim pegiliranim ili nepegiliranim proteinom iste terapijske klase.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do blago zamućena, bezbojna otopina s pH od 7,3±0,3.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

KRYSTEXXA je indicirana za liječenje teškog, onesposobljavajućeg kroničnog gihta s tofima u odraslih bolesnika koji također mogu imati erozivne promjene na zglobovima i koji nisu uspjeli normalizirati serumske razine mokraćne kiseline inhibitorima ksantin oksidaze pri maksimalnoj odgovarajućoj dozi ili u bolesnika kod kojih su ovi lijekovi kontraindicirani (vidjeti dio 4.4).

Odluku o liječenju lijekom KRYSTEXXA treba temeljiti na tekućim procjenama dobrobiti i rizika za pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijalist iskusan u dijagnosticiranju i liječenju teškog, refraktornog, kroničnog gihta.

Lijek trebaju primjenjivati zdravstveni djelatnici pripravnici na liječenje anafilaktičkih i infuzijskih reakcija u odgovarajuće opremljenim zdravstvenim ustanovama. Potreban je pažljivi nadzor tijekom infuzije i još najmanje 2 sata nakon završetka infuzije. Potrebno je osigurati dostupnost opreme za oživljavanje. Zabilježene su i reakcije preosjetljivosti kasnog tipa.

Doziranje

Preporučena doza je 8 mg peglotikaze u obliku intravenske infuzije svaka dva tjedna.

Prije infuzije bolesnici trebaju primiti premedikaciju kako bi se minimizirao rizik od reakcija povezanih s infuzijom, primjerice antihistaminike večer prije i ponovno približno pola sata prije infuzije, kao i paracetamol i kortikosteroide neposredno prije svake infuzije (vidjeti dio 4.4).

Potreban je nadzor serumske razine mokraćne kiseline prije svake infuzije. Lijek KRYSTEXXA ne treba primjenjivati ako su izmjerene dvije uzastopne razine lijeka iznad 6 mg/dl (360 μ mol/l) (vidjeti dio 4.4).

Prije početka liječenja i osobito prije nadzora serumske razine mokraćne kiseline, bolesnici trebaju prekinuti peroralnu primjenu lijekova za snižavanje urata i ne započinjati liječenje peroralnim lijekovima za snižavanje urata dok uzimaju lijek KRYSTEXXA (vidjeti dio 4.4).

Optimalno trajanje liječenja nije utvrđeno (vidjeti dio 4.4). Trajanje liječenja treba temeljiti na održavanju odgovora (serumske razine mokraćne kiseline <6 mg/dl) i na kliničkoj procjeni.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Na temelju sličnih profila djelotvornosti i sigurnosti peglotikaze u bolesnika s klirensom kreatinina ispod i iznad 50 ml/min, nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici

Prilagodba doze nije potrebna za bolesnike u dobi od 65 godina i starije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka KRYSTEXXA u djece i adolescenata u dobi mlađoj od 18 godina nije ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

KRYSTEXXA, jednom razrijeđena s 250 ml otopine 4,5 mg/ml (0,45%) ili 9 mg/ml (0,9%) natrijeva klorida, primjenjuje se kao intravenska infuzija tijekom ne manje od 2 sata pri brzini od približno 2 ml/minuti.

Za uputu o pripremi lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6DP) i drugi poremećaji staničnog metabolizma za koje se zna da uzrokuju hemolizu i methemoglobinemiju. Svi bolesnici s većim rizikom od nedostatka G6DP (primjerice, bolesnici afričkog ili mediteranskog podrijetla) trebaju se podvrgnuti probiru na nedostatak G6DP prije početka liječenja lijekom KRYSTEXXA.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Omjer dobrobiti/rizika treba procijeniti za svakog pojedinog bolesnika za svaki dan liječenja uzimajući u obzir učinak na otapanje tofa kao i rizik od infuzijskih reakcija, pogoršanja gihta i mogućeg povećanog rizika za srce. Potrebno je također uzeti u obzir dugoročni rizik povezan s profilaktičkim lijekovima za sprečavanje infuzijskih reakcija, poput glukokortikoida.

Podaci za dugoročno liječenje iz kontroliranih kliničkih ispitivanja su ograničeni. To treba uzeti u obzir kod donošenja odluke o trajanju liječenja dulje od 6 mjeseci.

Infuzijske reakcije/anafilaksija

KRYSTEXXA može uzrokovati teške alergijske odgovore, uključujući anafilaktički šok sa srčanim arestom. Preporučuje se posvetiti posebnu pozornost bolesnicima s postojećom kardiopulmonalnim bolestima.

Bolesnike prethodno treba liječiti antihistaminicima, kortikosteroidima i paracetamolom te pomno nadzirati za slučaj pojave nuspojava koje ukazuju na teške reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju tijekom najmanje sat vremena nakon završetka infuzije (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom

primjene dogodi infuzijska reakcija, infuziju se može usporiti ili obustaviti te pokrenuti pri nižoj brzini, a prema odluci liječnika.

Većina infuzijskih reakcija uočena je nakon gubitka terapijskog odgovora zbog razvoja protutijela na peglotikazu, tj. kad su serumske vrijednosti mokraćne kiseline bile iznad 6 mg/dl (360 μ mol/l). Zbog toga je potreban nadzor serumske razine mokraćne kiseline prije infuzije. Liječenje lijekom KRYSTEXXA treba prekinuti ako se 2 puta uzastopno izmjere razine mokraćne kiseline iznad 6 mg/dl.

S obzirom da istovremena primjena peroralnih lijekova za snižavanje urata može maskirati porast serumskih razina mokraćne kiseline s gubitkom odgovora na liječenje, bolesnici koji istovremeno uzimaju peroralne lijekove za snižavanje urata mogu biti pod povećanim rizikom od infuzijskih reakcija i/ili anafilaksije. Stoga se preporučuje prekinuti peroralnu primjenu lijekova za snižavanje urata prije početka liječenja i ne započinjati liječenje peroralnim lijekovima za snižavanje urata dok uzimate lijek KRYSTEXXA.

Akutni napadaji gihta (pogoršanje gihta)

Nakon početka liječenja uočena su jača pogoršanja gihta, vjerojatno kao rezultat mobilizacije urata iz tkivnih depozita. Za smanjenje vjerojatnosti pogoršanja gihta nakon početka liječenja lijekom KRYSTEXXA preporučuje se profilaksa kolhicinom ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL). Preporučuje se početi profilaksu tjedan dana prije početka primjene lijeka KRYSTEXXA i nastaviti tijekom najmanje 6 mjeseci osim ako nije medicinski kontraindicirana ili ako ju bolesnik ne podnosi.

Liječenje lijekom KRYSTEXXA ne treba prekidati zbog pogoršanja, nego ga treba liječiti istovremeno i prikladno za pojedinog bolesnika. Neprekidno liječenje peglotikazom smanjuje učestalost i intenzitet pogoršanja gihta.

Kongestivno zatajenje srca

KRYSTEXXA nije službeno ispitivana u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ali mali broj bolesnika s prethodnim kardiovaskularnim problemima koji su bili liječeni peglotikazom u kliničkim ispitivanjima imalo je pogoršanja kongestivnog zatajenja srca. Potreban je oprez u liječenju bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca te ih treba pažljivo nadzirati nakon infuzije.

Hemoliza i/ili methemoglobinemija

Ako se hemoliza i/ili methemoglobinemija pojave u bolesnika koji primaju lijek KRYSTEXXA, liječenje treba odmah i trajno prekinuti te poduzeti odgovarajuće mjere.

Bolesnici teži od 100 kg

Niže stope odgovora uočene su u bolesnika s tjelesnom težinom većom od 100 kg; međutim, zbunjujući čimbenici na malom uzorku čine nejasnim je li doza za bolesnike teže od 100 kg bila odgovarajuća za postizanje učinka. Također, visoki titri protutijela na peglotikazu i infuzijske reakcije pokazale su tendenciju pojave u većim udjelima u skupini bolesnika s ovom težinom (vidjeti dio 4.8).

Ponovno liječenje lijekom KRYSTEXXA

Dostupni su vrlo ograničeni podaci o ponovnom liječenju nakon prekida terapije na više od 4 tjedna. Zbog imunogenosti lijeka KRYSTEXXA, bolesnici koji se ponovo liječe mogu biti pod povećanim rizikom od infuzijskih reakcija, uključujući i anafilaksiju. Stoga se preporučuje da se bolesnici kojima se daju ponovljene infuzije lijeka KRYSTEXXA nakon prekida liječenja pažljivo nadziru.

Unos natrija

KRYSTEXXA sadrži 4,2 mg natrija (manje od 1 mmol) po dozi (u biti ne sadrži natrij).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

S obzirom da se protutijela na peglotikazu mogu vezati na PEG dio lijeka KRYSTEXXA, može nastati potencijal za vezivanje na druge PEGilirane lijekove. Nije poznato može li razvoj protutijela na PEG smanjiti djelotvornost drugih PEGiliranih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka na trudnicama. Ispitivanja embriofetalnog razvoja na štakorima ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost. Rezultati tekućih ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu dostupni (vidjeti dio 5.3). KRYSTEXXA se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se peglotikaza ili njezini metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Stoga se KRYSTEXXA ne smije koristiti tijekom dojenja osim ako očita dobrobit za majku može premašiti nepoznate rizike za novorođenče/dojenče.

Plodnost

Nisu proučavani učinci lijeka na mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

KRYSTEXXA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako bolesnici osjete simptome povezane s liječenjem koji utječu na njihovu sposobnost koncentracije i reagiranja (primjerice, glavobolja ili vrtoglavica), preporučuje se da ne voze i ne upravljaju strojevima sve dok se učinci ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave bile su anafilaksija koja se javljala s učestalošću od 6,5% (8/123) u bolesnika liječenih s 8 mg lijeka svaka dva tjedna; infuzijske reakcije koje su se javljale s učestalošću od 26% i pogoršanja gihta koje je bilo češće tijekom prva tri mjeseca liječenja.

Tablični sažetak nuspojava

Za klasifikaciju nuspojava zabilježenih u fazi III kliničkih ispitivanja korištena su sljedeća pravila (vidjeti tablicu 1 u nastavku): Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti i klasifikacije organskih sustava nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često: hiperglikemija Manje često: hiperkalijemija
Srčani poremećaji	Manje često: egzacerbacija kongestivnog zatajenja srca
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često: mučnina Često: povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često: dermatitis, urtikarija, pruritus, iritacija kože, suha koža Manje često: celulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često: pogoršanje gihta Često: oticanje zglobova
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato: hemoliza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često: reakcije povezane s infuzijom Često: anafilaksija, bolest nalik influenci

Opis odabranih nuspojavaReakcije povezane s infuzijom

Infuzijske reakcije mogu se javiti nakon početka bilo koje infuzije usprkos premedikaciji bolesnika peroralnim antihistaminicima, intravenskim kortikosteroidima i/ili paracetamolom te općenito tijekom ili unutar sat vremena nakon dovršetka infuzije. Prva infuzijska reakcija obično se javlja nakon 2. do 4. infuzije.

Najčešći znakovi i simptomi lokalne infuzijske reakcije su: eritem, pruritus i osip. Najčešći znakovi i simptomi sistemske infuzijske reakcije su: urtikarija, dispneja, crvenilo, hiperhidroza, nelagoda ili bol u prsima, zimica i hipertenzija.

Anafilaksija (karakterizirana stridorom, sipnjom, perioralnim/jezičnim edemom ili hemodinamičkom nestabilnošću s ili bez osipa ili urtikarije) se pojavila u 14 (5,1%) od ukupno 273 bolesnika liječenih lijekom KRYSTEXXA u kliničkim ispitivanjima. Jedan bolesnik liječen lijekom KRYSTEXXA 8 mg svaka 4 tjedna doživio je odgođenu reakciju preosjetljivosti.

U kliničkim ispitivanjima 91% bolesnika koji su iskusili infuzijske reakcije imali su serumske razine mokraćne kiseline iznad 6 mg/dl (360 µmol/l) zbog razvoja protutijela na peglotikazu.

Infuzijske reakcije pokazale su tendenciju pojave u većim udjelima u skupini bolesnika koji su teži od 100 kg. Prijavljene su u 54% bolesnika iz skupine sa 70 do ≤100 kg težine, u 70% bolesnika u skupini s tjelesnom težinom od >100 kg do ≤120 kg odnosno 75% bolesnika u skupini bolesnika težih od 120 kg.

Mnoge infuzijske reakcije povukle su se s usporavanjem ili obustavom infuzije prije ponovnog početka infuzije pri nižoj brzini. Druge su se povukle uz suportivno liječenje intravenskim tekućinama, dodatnim glukokortikoidima ili antihistaminicima ili nakon prekida infuzije te uz primjenu adrenalina za liječenje anafilaktičkih reakcija.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je nekoliko teških anafilaktičkih reakcija uključujući gubitak svijesti, kolaps krvotoka i srčani arrest koji je zahtijevao hitno bolničko liječenje.

Pogoršanje gihta

Učestalost pogoršanja može se povećati nakon početka liječenja lijekom KRYSTEXXA usprkos profilaksi gihta kolhicinom ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima, ali učestalost i težina pogoršanja gihta smanjuju se nakon tri mjeseca liječenja lijekom KRYSTEXXA.

U kliničkim ispitivanjima postotak bolesnika koji su iskusili pogoršanja u prva tri mjeseca iznosio je 75% u bolesnika liječenih lijekom KRYSTEXXA 8 mg svaka dva tjedna u usporedbi s 54% u skupini liječenoj placebom. To je uspoređeno sa stopama pogoršanja od 41% i 67% u istim skupinama u iduća tri mjeseca, dok su pogoršanja giht bila rijetka u bolesnika koji su primali peglotikazu 8 mg svaka 2 tjedna dulje od godine dana.

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima protutijela na peglotikazu (IgM i IgG) razvila su se u 89% bolesnika liječenih lijekom KRYSTEXXA 8 mg svaka dva tjedna te kod 15% bolesnika iz skupine koja je primala placebo. Protutijela na PEG razvila su se također u 41% bolesnika liječenih lijekom KRYSTEXXA 8 mg svaka dva tjedna.

Visoki titri protutijela na peglotikazu bili su povezani sa neuspjehom održavanja normalizacije razine mokraćne kiseline (<6 mg/dl).

Također je u bolesnika s visokim titrima protutijela na peglotikazu bila viša incidencija infuzijskih reakcija: 46% (18 od 39) u skupini koja je primala lijek KRYSTEXXA svaka dva tjedna u usporedbi s 9% (4 od 46) u bolesnika s niskim tirom protutijela ili bez njih.

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja lijekom KRYSTEXXA tijekom kliničkog razvoja lijeka. Maksimalna doza koja je primijenjena kao pojedinačna intravenska doza tijekom kliničkog ispitivanja iznosila je 12 mg. Izvješće nakon stavljanja lijeka u promet bilježi primjenu sadržaja 2 bočice (16 mg) bez ikakvih nuspojava povezanih s primjenom lijeka KRYSTEXXA.

Preporučuje se nadzor bolesnika za koje se sumnja da su primili prekomjernu dozu te treba započeti s općih suportivnim mjerama jer nije otkriven specifičan antidot.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci protiv gihta, drugi pripravci protiv gihta, ATK oznaka: M04AX02

Peglotikaza je enzim urikaza konjugiran s mPEG pri prosječnom stupnju supstitucije od 40,8 mola mPEG/mol proteina (10,2 mola mPEG/monomerne podjedinice zrelog homotetramernog proteina urikaze). Prosječna molekularna masa peglotikaze iznosi približno 545 kDa od kojih proteinski dio zauzima približno 137 kDa.

Mehanizam djelovanja

Peglotikaza katalizira konverziju mokraćne kiseline u inertni, u vodi visoko topljivi metabolit alantoin, s vodikovim peroksidom i ugljikovim dioksidom kao oksidativnim nusproduktima. Alantoin se eliminira izlučivanjem putem bubrega i tako smanjuje serumsku razinu mokraćne kiseline. To smanjenje stvara gradijent koncentracije između serumske razine mokraćne kiseline i depozita mononatrijevog urata u tkivima/zglobovima što rezultira migracijom urata iz tkiva/zglobova i čini ga dostupnim konverziji u alantoin.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima srednja vrijednost plazmatskih razina mokraćne kiseline (PUA) pala je na 0,7 mg/dl približno 24 sata nakon prve doze peglotikaze u bolesnika liječenih lijekom KRYSTEXXA 8 mg svaka 2 tjedna u usporedbi sa srednjom vrijednošću PUA od 8,2 mg/dl u bolesnika koji su primali placebo.

Plazmatske razine mokraćne kiseline smanjivale su se s porastom doze ili koncentracije peglotikaze. Uočeno je kontinuirano održavanje plazmatskih razina mokraćne kiseline ispod granice topljivosti od 6 mg/dl tijekom više od 12 dana s pojedinačnim dozama od 8 i 12 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka KRYSTEXXA procijenjena je u dva identična pivotalna ispitivanja faze III (GOUT 1 i GOUT 2) koja su provedena na 212 odraslih bolesnika s kroničnim gihtom refraktornim na alopurinol.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:2:1 kako bi primali 8 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna ili placebo tijekom 6 mjeseci. Srednja vrijednost PUA na početku je iznosila 9,8 mg/dl. Sedamdeset i jedan posto (71%) bolesnika imalo je tofe na početku. Prosječan broj pogoršanja gihta po bolesniku bio je 10 tijekom 18 mjeseci prije ulaska u ispitivanje.

Primarna završna točka u oba ispitivanja bila je udio bolesnika koji su odgovorili na liječenje te postigli plazmatske razine mokraćne kiseline (PUA) manje od 0,36 mmol/l (6 mg/dl) tijekom najmanje 80% vremena tijekom mjeseca 3 i 6.

Kako je prikazano u Tablici 2, veći udio bolesnika liječenih lijekom KRYSTEXXA 8 mg svaka 2 tjedna odgovorio je na liječenje u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Oni koji su odgovorili na liječenje održali su vrijednosti PUA ispod 6 mg/dl tijekom šestomjesečnog razdoblja liječenja. Iako je 4-tjedni režim liječenja također pokazao djelotvornost za primarnu završnu točku, ovaj režim bio je povezan s povećanom učestalosti infuzijskih reakcija.

Tablica 2. Plazmatske razine mokraćne kiseline <6 mg/dl najmanje 80% vremena tijekom 3. i 6. mjeseca

Liječena skupina	N	Broj (%) ispitanika koji su ispunili kriterije odgovora	95%-tni interval pouzdanosti ¹	p-vrijednost ²
GOUT³ 1				
Peglotikaza 8 mg svaka 2 tjedna	43	20 (47%)	[32%, 61%]	<0,001
Peglotikaza 8 mg svaka 4 tjedna	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0,044
Placebo	20	0 (0%)		
GOUT³ 2				
Peglotikaza 8 mg svaka 2 tjedna	42	16 (38%)	[23%, 53%]	<0,001
Peglotikaza 8 mg svaka 4 tjedna	43	21 (49%)	[34%, 64%]	<0,001
Placebo	23	0 (0%)		

¹95%-tni interval pouzdanosti za razlike u stupnju odgovora između skupine koja je primala peglotikazu i skupine koja je primala placebo

²p-vrijednost određena Fisherovim egzaktnim testom za usporedbu skupine koja je primala peglotikazu naspram skupine koja je primala placebo

³GOUT = Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy (Ishodi gihta i terapija snižavanja urata)

Učinak liječenja na tofe procijenjen je primjenom standardizirane digitalne fotografije i analize slike koji provodi središnja služba za očitavanje slika kojoj nije poznato koje je liječenje primao bolesnik. Kako je prikazano u tablici 3 u 6. mjesecu, postotak bolesnika koji su postigli potpuni odgovor tofa (definiran kao 100%-tno otapanje najmanje jednog ciljnog tofa bez pojave ijednog novog tofa ili napredovanja postojećih tofa) iznosio je 29,0% u bolesnika liječenih s 8 mg peglotikaze svaka dva tjedna u usporedbi sa 6,9% u bolesnika koji su primali placebo, isključujući bolesnike za koje nedostaju podaci i koji su smatrani neuspjehom.

Tablica 3. Ukupno potpuno otapanje tofa (Skupna analiza ispitivanja GOUT 1 i GOUT 2)

Vremenska točka procjene	Peglotikaza 8 mg svaka 2 tjedna (N = 62)		Placebo (N = 29)		p-vrijednost ³
	N ¹	Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) ²	N ¹	Broj bolesnika s potpunim odgovorom (%) ²	
Tjedan 13	46	10 (16,1%)	25	0 (0,0%)	p≤0,05
Tjedan 19	44	16 (25,8%)	26	2 (6,9%)	p≤0,05
Tjedan 25	40	18 (29,0%)	25	2 (6,9%)	p≤0,05

¹ Broj bolesnika s dostupnim podacima² Bolesnici s manjkavim podacima smatrani su neuspjehom³ p-vrijednosti određene su Fisherovim egzaktnim testom za usporedbu peglotikaze naspram placeba

Rezultati HAQ-PGA bili su 42,4 na početku naspram 27,1 u 25. tjednu u bolesnika liječenih peglotikazom 8 mg svaka dva tjedna u usporedbi s 51,6 naspram 53,4 u skupini koja je primala placebo (p≤0,001).

Rezultati HAQ-DI bili su 1,1 na početku naspram 0,84 u 25. tjednu u bolesnika liječenih peglotikazom 8 mg svaka dva tjedna u usporedbi s 1,2 naspram 1,3 u skupini koja je primala placebo (p≤0,01). Rezultati za bol primjenom vizualne analogne ljestvice bili su 44,2 na početku naspram 28,4 u 25. tjednu u bolesnika liječenih peglotikazom 8 mg svaka dva tjedna u usporedbi s 53,9 naspram 57,2 u skupini koja je primala placebo (p≤0,001).

Od drugih sekundarnih završnih točaka uočeno je smanjenje broja osjetljivih i otečenih zglobova u odnosu na početne vrijednosti u bolesnika liječenih lijekom KRYSTEXXA svaka dva tjedna dok je u bolesnika liječenih placebom bilo malo promjena.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka KRYSTEXXA u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječeneu i/ili prevenciju hiperuricemije povezane sa sindromom lize tumora (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

KRYSTEXXA se primjenjivala intravenskom infuzijom s T_{max} od 2,25 h (raspon: 1,92-4,25 h za početnu dozu). Postojao je potencijal za određenu akumulaciju uz liječenje lijekom KRYSTEXXA 8 mg svaka dva tjedna zbog dugog poluživota peglotikaze (214 sati; raspon: 123-444 sata za terminalni poluživot). Prosječna C_{max} izračunata za posljednju infuziju iznosila je 2,17 µg/ml (raspon: 1,25-4,77). Prosječno područje ispod krivulje plazmatske koncentracije lijeka KRYSTEXXA naspram krivulje vremena u ravnotežnom stanju ($AUC_{0-\infty}$) iznosilo je 445 h*µg/ml (raspon: 223-1040 h*µg/ml). U nekliničkim ispitivanjima potvrđeno je da se peglotikaza eliminira putem bubrega/mokrać. Za PEG dio, izlučivanje mokraćom vjerojatno je glavni način eliminacije.

Farmakokinetičke analize populacije pokazale su da dob, spol i težina ne utječu na farmakokinetiku peglotikaze. Protutijela na peglotikazu povezana su s porastom klirensa i V_c vrijednosti, određeno prostornim modelom. Klirens je iznosio 0,0145 l/h s rasponom 0,00904-0,0229 u bolesnika bez porasta razine protutijela na peglotikazu i 0,0193 l/h s rasponom 0,00675-0,0340 u bolesnika s porastom razine protutijela na peglotikazu. Volumen distribucije iznosio je 4,45 l s rasponom 2,62-5,89 u bolesnika bez porasta razine protutijela na peglotikazu i 5,77 l s rasponom 2,77-10,6 u bolesnika s porastom razine protutijela na peglotikazu.

Farmakokinetička ispitivanja faze I pokazala su proporcionalnost unutar intervala doziranja (0,5-8 mg) što se odražavalo i u vrijednostima C_{max} . Međutim, zbog varijabilnosti u vrijednostima AUC, nije

uočena proporcionalnost ovog parametra što bi moglo biti odraz uklanjanja lijeka protutijelima u nekih ispitanika.

PK/PD analize pokazale su da su više doze povezane s nižim razinama mokraćne kiseline i bržim padom tih razina od nižih doza. Protutijela na peglotikazu povezana s uklanjanjem peglotikaze rezultirala su slabom stimulacijom eliminacije urata. U ispitanika koji nisu imali protutijela na peglotikazu koja su uklanjala peglotikazu učinak na stimulaciju eliminacije urata bio je značajan. Ni tjelesna težina ni početne vrijednosti klirensa kreatinina nisu imale značajan učinak na farmakodinamički odgovor.

Posebne populacije

Nisu provedena službena ispitivanja učinaka bubrežne insuficijencije na farmakokinetiku peglotikaze. Ukupno 32% (27 od 85) bolesnika liječenih lijekom KRYSTEXXA 8 mg svaka 2 tjedna imalo je klirens kreatinina $\leq 62,5$ ml/min.

Nisu provedena službena ispitivanja kako bi se procijenili učinci oštećenja jetre.

U kliničkim ispitivanjima 34% (29 od 85) bolesnika liječenih lijekom KRYSTEXXA 8 mg svaka dva tjedna imali su 65 godina i više, a 12% (10 od 85) ih je bilo staro 75 godina i više. Nisu uočene ukupne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti između starijih i mlađih bolesnika, ali se ne može isključiti veća osjetljivost nekih starijih pojedinaca. Prilagodba doze nije potrebna za bolesnika od 65 godina i starije.

Farmakokinetika lijeka KRYSTEXXA nije proučavana u djece i adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza lijeka KRYSTEXXA u štakora i pasa, u različitim tkivima uočena je pojava vakuola koje sadrže peglotikazu. Čini se da su stupanj vakuolizacije i broj tkiva koja su bila zahvaćena ovisni i o dozi i o trajanju izloženosti peglotikazi. Mogući klinički značaj ovih nalaza trenutno nije poznat; međutim, nuspojave nisu bile povezane s prisutnosti vakuola.

Nisu provedena klinička ispitivanja za procjenu kancerogenog i mutagenog potencijala.

U ispitivanjima gravidnih ženki štakora nije bilo dokaza embriotoksičnosti ili teratogenosti prilikom izlaganja dozi 46 puta većoj od kliničke izloženosti (AUC). Nije bilo učinaka na mušku ili žensku plodnost štakora. Prenatalna i postnatalna ispitivanja razvoja na štakorima kao i ispitivanja embriofetalnog razvoja na kunićima još traju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat
Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
Natrijev klorid
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Fizikalna i kemijska stabilnost lijeka KRYSTEXXA razrijeđene u 250 ml otopine 4,5 mg/ml (0,45%) ili 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida dokazana je tijekom 4 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C i pri

sobnoj temperaturi (20 °C do 25 °C) ako je otopina pripremljena kako je opisano u dijelu 6.6. S mikrobiološkog stajališta lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se razrijeđena otopina ne primijeni odmah, može se čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Otopinu treba upotrijebiti unutar 4 sata nakon razrjeđivanja (vidjeti dio 6.6).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati. Nemojte tresti.

Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja, vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 2 ml (staklo tipa I) s teflonom obloženim čepom od bromobutilne gume i aluminijskim poklopcem s polipropilenskim zatvaračem koja sadrži 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Veličina pakovanja: 1 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za pripremu:

- Bočicu lijeka KRYSTEXXA treba vizualno provjeriti na prisutnost čestica i promjenu boje prije razrjeđenja i primjene. Treba koristiti samo otopine koje su bistre do blago zamućene, bezbojne te bez vidljivih čestica.
- Prilikom pripreme infuzije potrebno je koristiti odgovarajuću aseptičnu tehniku. Bočica se ne smije tresti.
- 1 ml lijeka KRYSTEXXA treba navući iz bočice u sterilnu štrcaljku.
- 1 ml lijeka KRYSTEXXA treba injicirati u pojedinačnu vrećicu od 250 ml otopine za injekciju ili infuziju koja sadrži 4,5 mg/ml (0,45%) ili 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida.
- Vrećicu za infuziju koja sadrži razrijeđenu otopinu lijeka KRYSTEXXA treba okrenuti nekoliko puta kako bi se osiguralo temeljito miješanje. Vrećicu za infuziju koja sadrži razrijeđeni lijek KRYSTEXXA ne smijete tresti.
- Prije primjene potrebno je omogućiti da razrijeđena otopina lijeka KRYSTEXXA dosegne sobnu temperaturu. KRYSTEXXA u bočici ili u tekućini za intravensku infuziju nikada se ne smije podvrgavati umjetnom zagrijavanju (primjerice, vrućoj vodi, zagrijavanju u mikrovalnoj pećnici).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/12/810/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08/01/2013

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Bio-Technology General (Israel) Ltd.
Be'er Tuvia Industrial Park
Kiryat Malachi 83104
Izrael

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Farmakovigilancijski sustav

Nositelj odobrenja mora osigurati da je farmakovigilancijski sustav prikazan u Modulu 1.8.1 odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, ustrojen i funkcionalan prije i za vrijeme dok je lijek na tržištu.

Plan upravljanja rizicima (RMP)

Nositelj odobrenja će provoditi ispitivanja i dodatne aktivnosti predviđene Farmakovigilancijskim planom, kako je dogovoreno RMP-om prikazanim u Modulu 1.8.2 odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet te sve daljnje dopune RMP-a dogovorene od strane Povjerenstva za humane lijekove (CHMP).

Prema smjernicama CHMP-a za Sustave upravljanja rizicima za lijekove za humanu uporabu, dopunjeni RMP mora se podnijeti istovremeno uz sljedeće Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR).

Nadalje, nadopunjen RMP trebao bi biti dostavljen:

- Kada su primljene nove informacije koje mogu utjecati na važeći Sigurnosni profil lijeka, Farmakovigilancijski plan ili aktivnosti smanjenja rizika
- U roku od 60 dana od novih važnih saznanja (farmakovigilancijskih ili u sklopu minimalizacije rizika)
- Na traženje Europske agencije za lijekove.

PSUR-evi

Podnošenje PSUR-a za lijek trebalo bi pratiti standardne zahtjeve.

- **UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Nije primjenjivo.

- **Obveze za provođenje mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, ispuniti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
M0402: Opservacijsko ispitivanje peglotikaze nakon stavljanja lijeka u promet na tržištu EU Podnositelj zahtjeva treba provesti dugoročno opservacijsko ispitivanje na području EU do kraja prosinca 2018. godine o neškodljivosti primjene peglotikaze u odraslih bolesnika s hiperuricemijom i teškim onesposobljavajućim kroničnim gihtom s tofima te dobiti podatke o djelotvornosti i neškodljivosti za bolesnike koji su bili ponovno izloženi lijeku. Podnositelj zahtjeva treba podnositi godišnja privremena izvješća.	Plan ispitivanja unutar 2 mjeseca nakon odluke Komisije

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU**KUTIJA****1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat za otopinu za infuziju
peglotikaza

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna bočica sadrži 8 mg peglotikaze (koncentrat 8 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

U venu
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Nemojte tresti.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/12/810/001

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKOVANJE
BOČICA**

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat za otopinu za infuziju
peglotikaza
U venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

8 mg / 1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat za otopinu za infuziju peglotikaza

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom(joj) liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je KRYSTEXXA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek KRYSTEXXA
3. Kako primjenjivati lijek KRYSTEXXA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek KRYSTEXXA
6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

1. Što je KRYSTEXXA i za što se koristi

KRYSTEXXA sadrži djelatnu tvar peglotikazu. Peglotikaza pripada skupini lijekova protiv gihta.

Peglotikaza se koristi za liječenje teškog, dugotrajnog gihta u odraslih bolesnika, koji imaju jedan ili više bolnih depozita kristala urične kiseline pod kožom koji uzrokuju poteškoće u svakodnevnim aktivnostima, i koji ne reagiraju na ili ne mogu primati lijekove protiv gihta.

Kako KRYSTEXXA djeluje

Osobe s gihtom imaju višak mokraćne kiseline u svom tijelu. Mokraćna kiselina taloži se u zglobovima, bubrezima i drugim organima što može uzrokovati izrazitu bol, crvenilo i oticanje (upalu).

KRYSTEXXA sadrži enzim zvan urikaza koji pretvara mokraćnu kiselinu u tvar zvanu allantoin koja se može jednostavno izlučiti mokraćom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek KRYSTEXXA

Nemojte primjenjivati lijek KRYSTEXXA

- Ako ste alergični na peglotikazu ili druge urikaze ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako imate rijetki poremećaj zvan nedostatak 6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) ili favizam. Vaš liječnik može Vas testirati na G6PD prije početka liječenja lijekom KRYSTEXXA.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek KRYSTEXXA:

- ako trenutno uzimate druge lijekove za snižavanje razine mokraćne kiseline
- ako su Vam rekli da imate zatajenje srca
- ako su Vam ikada rekli da imate nedostatak enzima što uzrokuje anemiju
- ako ste teži od 100 kg
- ako ste prije primali lijek KRYSTEXXA

Nadzor tijekom liječenja

Vaš liječnik će Vam testirati krv kako bi izmjerio razine mokraćne kiseline prije svake doze kako bi se uvjerio da trebate nastaviti primati lijek KRYSTEXXA.

Djeca i adolescenti

KRYSTEXXA nije proučavana u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina. Stoga se taj lijek ne preporučuje za ovu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i KRYSTEXXA

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Posebno je važno reći svom liječniku ako trenutno uzimate druge lijekove za sniženje urata (poput alopurinola ili Febuxostata) ili druge lijekove koji sadrže polietilen glikol (PEG) (poput pegiliranog interferona ili doksorubicina). Ti lijekovi mogu kod Vas povećati rizik od infuzijske reakcije.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nemojte uzimati lijek KRYSTEXXA ako ste trudni ili ako dojite jer nije poznato kako će to utjecati na Vaše dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

KRYSTEXXA utječe malo ili nikako na Vašu sposobnost upravljanja vozilima. Ako se ne osjećate dobro, imate simptome poput vrtoglavice ili glavobolje ili ste umorni nakon primjene lijeka KRYSTEXXA, ne smijete voziti ili upravljati strojevima.

KRYSTEXXA sadrži natrij

KRYSTEXXA sadrži 4,2 mg natrija po dozi što znači da u biti ne sadrži natrij.

3. Kako primjenjivati lijek KRYSTEXXA

Lijek KRYSTEXXA treba davati liječnik ili sestra iskusni u liječenju teškog kroničnog gihta u zdravstvenom centru.

Koliko se lijeka KRYSTEXXA primjenjuje

Preporučena doza lijeka KRYSTEXXA je 8 mg. Ova doza nije prilagođena tjelesnoj težini, dobi ili bolesti bubrega.

Prije početka liječenja lijekom KRYSTEXXA, Vaš liječnik može preporučiti uzimanje drugih lijekova (poput antihistaminika, paracetamola i kortikosteroida) kako bi Vam se pomoglo smanjiti rizik od infuzijskih reakcija koje mogu nastati tijekom ovog liječenja. Uzimajte ove lijekove prema liječničkim uputama.

Kako se KRYSTEXXA primjenjuje

KRYSTEXXA se polako injicira u venu (intravenska infuzija), a infuziju ćete primati približno 2 sata ili ponekad i dulje. Ako ste imali reakciju tijekom infuzije, Vaš liječnik može prekinuti ili prilagoditi Vaše liječenje. Vaš liječnik također može od Vas tražiti da pričekate nakon liječenja kako bi bio siguran da nemate reakciju povezanu s infuzijom.

Primat ćete lijek KRYSTEXXA svaka dva tjedna.

Ako prestanete uzimati lijek KRYSTEXXA i potom se opet počnete liječiti, možete biti pod povećanim rizikom od infuzijskih reakcija uključujući teške akutne alergijske reakcije (anafilaksija) tako da će Vas Vaš liječnik nadzirati kada ponovno počnete s liječenjem.

Vaš liječnik će Vam testirati krv kako bi izmjerio razine mokraćne kiseline prije svake doze kako bi se uvjerio da trebate nastaviti primati lijek KRYSTEXXA.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom(joj) liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave su: teške akutne alergijske reakcije (**često**), infuzijske reakcije (**vrlo često**) i pogoršanja gihta (**vrlo često**).

Lijek KRYSTEXXA će primjenjivati liječnik ili medicinska sestra koja će Vas nadzirati u slučaju da se pojave nuspojave dok primete lijek KRYSTEXXA te neko vrijeme nakon toga.

Teške alergijske reakcije (**često**) uključuju nesvjesticu, iznenadni pad krvnog tlaka i srčani arrest. Alergijske reakcije obično se događaju unutar 2 sata nakon infuzije ali mogu se dogoditi i kasnije.

Ako iznenada uočite:

- oticanje grla, jezika ili drugog dijela tijela
- stezanje u grlu, promukli glas ili poteškoće s gutanjem
- zadihanost, zviždanje ili probleme s disanjem,
- osip, svrbež ili koprivnjaču

ODMAH obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru s obzirom da bilo što od navedenog može biti znak ozbiljne alergijske reakcije.

Najčešći znakovi i simptomi lokalne infuzijske reakcije bili su: Crvenilo na mjestu injekcije, svrbež i osip. Najčešći znakovi i simptomi generalizirane infuzijske reakcije bili su: koprivnjača, zadihanost, crvenilo lica, znojenje, nelagoda u prsima ili bol, zimica i visoki krvni tlak.

Vjerojatnije je da će se alergijske reakcije pojaviti u bolesnika koji su teži od 100 kg.

Jače pogoršanje gihta često se viđa prilikom početka liječenja lijekom KRYSTEXXA. Vaš liječnik može Vam propisati lijekove za smanjenje vjerojatnosti pogoršanja gihta nakon početka liječenja lijekom KRYSTEXXA.

Liječenje lijekom KRYSTEXXA ne treba prekinuti zbog pogoršanja gihta.

Vrlo česte nuspojave (mogu zahvatiti više od 1 na 10 osoba): koprivnjača, osip na koži, svrbež, suha ili nadražena koža, mučnina

Česte nuspojave (mogu zahvatiti do 1 na 10 osoba): visoke razine šećera u krvi, povraćanje, oticanje zglobova, simptomi nalik gripi.

Manje česte nuspojave: (mogu zahvatiti do 1 na 100 osoba): pogoršanje srčane bolesti zvane kongestivno zatajenje srca, infekcija kože, povišene razine kalija u krvi

Učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka): razaranje crvenih krvnih stanica

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

5. Kako čuvati lijek KRYSTEXXA

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakovanju iza „EXP“ / „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek se čuva u zdravstvenoj ustanovi gdje se i primjenjuje.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

S bakteriološkoj stajališta lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se razrijeđena otopina ne primijeni odmah, može se čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Otopinu treba upotrijebiti unutar 4 sata nakon razrjeđivanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve čestice ili promjenu boje razrijeđene otopine.

6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

Što KRYSTEXXA sadrži

- Djelatna tvar je peglotikaza. Jedna bočica sadrži 8 mg peglotikaze (koncentrat 8 mg/ml).
- Drugi sastojci su dinatrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, voda za injekcije.

Kako KRYSTEXXA izgleda i sadržaj pakovanja

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat za otopinu za infuziju isporučuje se u staklenim bočicama od 2 ml koje sadrže 1 ml koncentrata. KRYSTEXXA je bistra do blago zamućena bezbojna otopina.

Pakovanje s jednom bočicom.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

Lijek KRYSTEXXA treba pripremiti na sljedeći način:

Upute za pripremu otopine za infuziju:

- Bočicu lijeka KRYSTEXXA treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje prije razrjeđenja i primjene. Treba koristiti samo otopine koje su bistre do blago zamućene, bezbojne te bez vidljivih čestica.
- Prilikom pripreme infuzije potrebno je koristiti odgovarajuću aseptičnu tehniku. Bočicu ne smijete tresti.
- 1 ml lijeka KRYSTEXXA treba navući iz bočice u sterilnu štrcaljku.
- 1 ml lijeka KRYSTEXXA treba injicirati u pojedinačnu vrećicu od 250 ml otopine za injekciju ili infuziju koja sadrži 4,5 mg/ml (0,45%) ili 9 mg/ml (0,9%) natrijevog klorida .
- Vrećicu za infuziju koja sadrži razrijeđenu otopinu lijeka KRYSTEXXA treba okrenuti nekoliko puta kako bi se osiguralo temeljito miješanje. Vrećicu za infuziju koja sadrži razrijeđeni lijek KRYSTEXXA ne smijete tresti.
- Prije primjene potrebno je omogućiti da razrijeđena otopina lijeka KRYSTEXXA dosegne sobnu temperaturu. KRYSTEXXA u bočici ili u tekućini za intravensku infuziju nikada se ne smije podvrgavati umjetnom zagrijavanju (primjerice, vrućoj vodi, zagrijavanju u mikrovalnoj pećnici).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Dodatak IV

Znanstveni zaključci i razlozi za preporuku izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) za peglotikazu, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

U ovom periodičkom izvješću o neškodljivosti podnijete su prijave reakcija povezanih s infuzijom ili anafilaksije koje su se podudarile s istovremenom peroralnom primjenom lijekova za snižavanje urata, s time da su infuzijske reakcije prijavljene u 28 slučajeva, a anafilaktičke reakcije u 9 slučajeva. Budući da se razvoj ovih štetnih događaja mogao spriječiti barem u nekim slučajevima da bolesnici nisu bili istovremeno liječeni primjenom tvari za snižavanje urata, potrebno je napraviti izmjenu u sažetku opisa svojstava lijeka usmjerenu na važnost prestanka liječenja lijekovima za snižavanje mokraćne kiseline s obzirom na maskiranje rezultata mjerenja vrijednosti mokraćne kiseline u serumu (i tako povećavanja rizika od infuzijskih reakcija i anafilaktičkih reakcija). Promijenjeni redoslijed ta dva odgovarajuća odlomka teksta ima svrhu naglasiti korelaciju između istovremene primjene lijekova za snižavanje urata i mjerenja mokraćne kiseline u serumu. Uz to je uključena dodatna izmjena koja se odnosi na produljenje trajanja nadzora nakon završetka infuzije s 1 sata na 2 sata kao mjere opreza, zajedno s rečenicom da su zabilježene i reakcije preosjetljivosti kasnog tipa.

Stoga je, u pogledu dostupnih podataka o anafilaksiji i infuzijskim reakcijama, Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije smatralo da su izmjene informacija o lijeku opravdane.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za peglotikazu, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka koji sadrži djelatnu tvar peglotikazu povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.