

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

KRYSTEXXA 8 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

8 mg peglotikáz injekciós üvegenként (8 mg/l koncentrátum). A készítmény hatáserőssége a peglotikáz urikáz-összetevő mennyiségét mutatja, a pegiláció figyelembe vétele nélkül.

A peglotikáz hatóanyag genetikailag módosított *Escherichia coli* törzs és monometoxi-polietilén-glikol kovalens egyesítése.

A készítmény hatásfoka nem hasonlítható más, azonos terápiás osztályba sorolt pegilált vagy nem pegilált proteinekéhez.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

7,3±0,3 pH-jú áttetsző vagy enyhén opálos, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A KRYSTEXXA súlyosan legyengítő krónikus tophusos köszvény olyan felnőtt betegeken történő kezelésére javallott, akiknél ez a betegség ízületi erózióval is jár, és xantin-oxidáz gátlók szedése maximális dóziséval nem sikerült normalizálni a szérumban a húgysavszintet, vagy akik számára az ilyen gyógyszerek ellenjavallottak (lásd 4.4 pont).

A KRYSTEXXA-val való kezeléssel hozott döntésnek az adott betegre vonatkozó előnyök és kockázatok folyamatos vizsgálatán kell alapulnia (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a refrakter krónikus köszvény diagnosztizálásában és kezelésében tapasztalt szakorvosoknak kell kezdeniük és felügyelniük.

A gyógyszert egészségügyi intézményben, az anaphylaxia és az infúzió okozta reakciók kezelésére felkészült egészségügyi szakembereknek kell beadnia. Az infúzió alatt és az infúzió után legalább 2 órán át szoros megfigyelés alatt kell tartani a beteget. Újraélesztéshez szükséges felszerelés jelenlétéről gondoskodni kell. Késői típusú túlérzékenységi reakciókról is beszámoltak.

Adagolás

A javasolt adag kéthetente 8 mg peglotikáz, intravénás infúzióban.

Az infúzióval összefüggő reakciók kockázatának csökkentése érdekében az infúziót megelőzően a betegeknél premedikációban kell részesülniük, pl. antihisztamin az infúzió előtti estén, majd az

infúzió előtt kb. 30 perccel újra, valamint közvetlenül minden egyes infúzió előtt paracetamol és egy kortikoszteroid alkalmazása szükséges (lásd 4.4 pont).

Minden infúzió előtt ellenőrizni kell a szérum húgysavszintet. A KRYSTEXXA nem adható abban az esetben, ha egymás után két mérés alkalmával is 6 mg/dl (360 µmol/l) feletti szintet mértek (lásd 4.4 pont).

A kezelés megkezdése előtt, különösképpen a szérum húgysavszintjének monitorozása előtt a betegeknek fel kell hagyniuk minden *per os* húgysavszintcsökkentő gyógyszer szedésével, és nem kezdhetnek húgysavszintcsökkentő gyógyszeres terápiát a KRYSTEXXA szedése közben (lásd 4.4 pont).

Optimális kezelési időtartam nincs meghatározva (lásd 4.4 pont). A kezelés időtartamát a válaszreakció fenntartása (< 6 mg/dl szérum húgysavszint) és klinikai megfontolások alapján kell megszabni.

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

A peglotikáznak a 50 ml/perc alatti és feletti kreatinin-clearance-ű betegeknek észlelt hasonló hatásossága és biztonságossága miatt a veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén nincs szükség a dózis módosítására.

Idős betegek

A 65 éves vagy annál idősebb betegek esetén a dózis módosítására nincs szükség (lásd 5.2 pont).

Gyermekepopuláció

A KRYSTEXXA biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A KRYSTEXXA 250 ml, 4,5 mg/ml-es (0,45%) vagy 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatban hígítva, intravénás infúzióként adható, legalább 2 órán át, hozzávetőleg 2 ml/perces áramlási sebességgel.

A gyógyszer alkalmazás előtti előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) hiány vagy más, olyan sejtanyagcsere-betegség, amely közismerten haemolysist vagy methaemoglobinaemiát vált ki. A KRYSTEXXA alkalmazása előtt minden, a G6PD-hiány nagy kockázatával bíró (pl. afrikai vagy mediterrán felmenőkkel rendelkező) betegen G6PD-hiány szűrést kell végezni.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az előny/kockázat profilt minden beteg esetén folyamatosan értékelni kell, és mérlegelni kell a tophusok megszűnésére gyakorolt hatást, valamint az infúziós reakciók és köszvényes rohamok kockázatait és a fokozott kardiológiai kockázatot. Az infúziós reakciók megelőzése érdekében alkalmazott profilaktikus gyógyszerek, például glükokortikoid hosszú távú használata jelentette kockázatok is figyelembe veendő a kezelés során.

A hosszú távú kezeléssel kapcsolatos klinikai kutatások során szerzett adatok korlátozottak. E tényezők akkor veendő figyelembe, amikor 6 hónapról hosszabb terápiáról hoznak döntést.

Infúzióval összefüggő reakciók / anaphylaxia

A KRYSTEXXA súlyos allergiás reakciókat válthat ki, köztük szívleállással járó anaphylaxiás rohamot. Különös odafigyelést igényelnek a kardiopulmonális betegségekben szenvedő betegek.

A betegeket antihisztamin, kortikoszteroid és paracetamol tartalmú készítményekkel kell premedikálni, és a súlyos túlérzékenységet, például anaphylaxiát kiváltó mellékhatások elkerülése érdekében az infúziót követően legalább 1 órán át szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.8 pont). Ha az adagolás során infúziós reakció jelentkezik, akkor az orvos megítélése alapján az infúzió adását lassítani lehet vagy be kell szüntetni, majd pedig lassabb ütemben adagolva újra kell kezdeni.

A legtöbb, infúzió kiváltotta reakciót a terápiás válasz anti-peglotikáz antitestek kialakulása okozta megszűnését követően figyelték meg, tehát amikor a szérumban a húgysavszint 6 mg/dl (360 µmol/l) fölé emelkedik. Ezért minden infúzió előtt ellenőrizni kell a szérumban a húgysavszintet. A KRYSTEXXA adását abba kell hagyni, ha 2, egymást követő mérés alkalmával is 6 mg/dl feletti szintet mértek.

Mivel az orális húgysavszint-csökkentő terápia egyidejű alkalmazása potenciálisan elfedheti a szérumban a húgysavszintnek a válaszreakció megszűnése okozta növekedését, ezért a az orális húgysavszint-csökkentő terápiát együttesen alkalmazó betegek esetén fokozottan fennáll az infúziós reakciók és/vagy anaphylaxia kockázata. Ezért a kezelés megkezdése előtt javasolt minden húgysavszint-csökkentő gyógyszer szedésének beszüntetése, és nem kezdhetnek húgysavszint-csökkentő gyógyszeres terápiát a KRYSTEXXA szedése közben.

Heveny köszvényes roham (köszvényes fellángolás)

A kezelések megkezdésekor gyakran tapasztalhatók köszvényes rohamok, melyeket valószínűleg az szöveti lerakódásokból felszabaduló húgysav vált ki. A KRYSTEXXA profilaxis megkezdését követően jelentkező köszvényes rohamok valószínűségét csökkentendő kolhicin vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő szer (NSAID) alkalmazása javasolt. E kezelést javasolt a KRYSTEXXA terápia megkezdése előtt 1 héttel elkezdni, és legalább 6 hónapig folytatni, amennyiben ez orvosilag nem ellenjavallt, és azt a beteg jól tolerálja.

A KRYSTEXXA alkalmazását köszvényes roham esetén nem kell beszüntetni, és azt az adott beteg számára legmegfelelőbb módon kell egyidejűleg kezelni. A peglotikázzal történő folyamatos kezelés csökkenti a köszvényes rohamok gyakoriságát és intenzitását.

Pangásos szívelégtelenség

A KRYSTEXXA-t formálisan még nem vizsgálták pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, azonban a kezelés előtt fennálló pangásos szívelégtelenségben szenvedő, a klinikai vizsgálatok során peglotikázzal kezelt kisszámú betegnél a pangásos szívelégtelenség súlyosbodása volt megfigyelhető. A pangásos szívelégtelenségben szenvedő beteg esetén elővigyázatosság szükséges, és ezeket a betegeket az infúziót követően gondosan monitorozni kell.

Haemolysis és/vagy methaemoglobinaemia

Amennyiben a KRYSTEXXA-val kezelt betegeknél haemolysis és/vagy methaemoglobinaemia jelentkezik, akkor a gyógyszer alkalmazása azonnal és véglegesen beszüntetendő, és megfelelő intézkedéseket kell tenni.

100 kg feletti testtömegű betegek

A 100 kg-nál súlyosabb betegek esetén alacsonyabb válaszadási arány volt megfigyelhető, azonban a kis mintán jelentkező zavaró tényezők miatt nem egyértelműen ismert, hogy a 100 kg feletti testtömegű betegeknél a dózis optimális volt-e a kívánt hatás eléréséhez. E súlycsoportban ugyanakkor az anti-peglotikáz antitestek nagyobb mennyiségben voltak jelen, és nagyobb arányban jelentkeztek infúziós reakciók (lásd 4.8 pont).

A KRYSTEXXA-val való ismételt kezelés

Rendkívül korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre adatok a terápia 4 hétnél hosszabb ideig történő szüneteltetését követő, ismételt kezelésre vonatkozóan. A KRYSTEXXA immunogenitása miatt az ismételt kezelésben részesített betegeknél magasabb az infúzió kiváltotta reakciók, köztük az

anaphylaxia kockázata. A KRYSTEXXA-val folytatott kezelés megszakítása utáni ismételt infúziók esetén a betegek gondos megfigyelése javasolt.

Nátriumbevitel

A KRYSTEXXA adagonként 4,2 mg (kevesebb, mint 1 mmol) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az anti-peglotikáz antitestek a KRYSTEXXA PEG funkciós csoportjaihoz kötődhetnek, ezért előfordulhat, hogy más pegilált készítményekhez is kötődik. Egyelőre nem ismert, hogy az anti-PEG antitestek csökkenthetik-e más pegilált gyógyszerek hatásosságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazás tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A patkányokon végzett embrionális és magzati fejlődési vizsgálatok nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében. A folyamatban lévő reprodukciós toxicitási vizsgálatok eredményei még nem hozzáférhetők (lásd 5.3 pont). A KRYSTEXXA alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a peglotikáz vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ennek megfelelően a KRYSTEXXA nem alkalmazható szoptatás alatt, kivéve, ha a terápia előnyei az anyára nézve meghaladják a gyermekre nézve fennálló, nem ismert kockázatokat.

Termékenység

A gyógyszer férfi és női termékenységre gyakorolt hatásait még vizsgálták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A KRYSTEXXA nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a betegek a koncentráció- vagy reakciókészséget érintő kezelés okozta tüneteket tapasztalnak (pl. fejfájás vagy szédülés), akkor a hatás fennállása alatt nem javasolt a gépjárművek vezetése vagy gépek kezelése.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Biztonságossági profil összefoglalása

Kontrollos klinikai vizsgálatok során a leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatások az anaphylaxia, amely 6,5%-os (8/123) gyakorisággal fordult elő azoknál a betegeknél, akiket kéthetente 8 mg készítménnyel kezeltek, az infúziós reakciók, amelyek 26%-os gyakorisággal jelentkeztek, illetve a köszvényes rohamok, amelyek főként a kezelés első 3 hónapjában fordultak elő.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A III. fázisú klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások osztályozása az alábbi megállapodás szerint történt (lásd alábbi 1. táblázat): nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$ között), ritka ($\geq 1/10\,000$ és $< 1/1000$ között), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági és szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori: Magas vércukorszint Nem gyakori: Hyperkalaemia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori: Pangásos szívelégtelenség súlyosbodása
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: Hányinger Gyakori: Hányás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori: Dermatitis, urticaria, pruritus, bőrirritáció, bőrszárazság Nem gyakori: Cellulitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori: Köszvényes roham Gyakori: Ízületi duzzanat
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert: Haemolysis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori: Infúzió okozta reakció Gyakori: Anaphylaxia, influenzaszerű megbetegedés

Egyes mellékhatások ismertetése

Infúzió okozta reakciók

Az infúzió okozta reakciók az infúziós kezelés megkezdése után jelentkeznek, függetlenül attól, hogy a betegek kaptak-e szájon át antihisztamin, intravénásan kortikoszteroid és/vagy paracetamol premedikációt, és általában az infúzió alatt vagy azt követően 1 órán belül voltak tapasztalhatók. Az első infúziós reakció általában a 2. és 4. infúzió közötti periódusban jelentkezik.

A lokális infúziós reakciók leggyakoribb tünetei a következők: bőrvörösség, bőrvizketés és bőrkütiés. A szisztémás infúziós reakciók leggyakoribb jelei és tünetei a következők: csalánkiütés, dyspnoe, bőrpír, hyperhidrosis, mellkasi diszkomfort vagy fájdalom, hidegrázás és magas vérnyomás.

Anaphylaxia (amelyet stridor, sípoló légzés, periorális/nyelvödéma vagy hemodinamikai instabilitás jellemez, bőrkütiéssel vagy csalánkiütéssel vagy anélkül) a klinikai vizsgálatokban KRYSTEXXIA-val kezelt 273 betegből 14-nél jelentkezett (5,1%). Egy négyhetente 8 mg KRYSTEXXIA-val kezelt beteg esetén késői típusú túlérzékenységi reakció volt tapasztalható.

Klinikai vizsgálatok során az infúzió okozta reakciót mutató betegek 91%-a 6 mg/dl (360 µmol/l) feletti szérumból húgysavszinttel bírt az anti-pegotikáz antitestek kialakulása miatt.

Az infúzió okozta reakciók jellemzően nagyobb arányban jelentkeztek 100 kg feletti testtömeggel rendelkező betegeknél. A tapasztalatok alapján a betegek 54%-a a 70 és ≤100 kg közötti, 70%-a a >100 és ≤120 kg közötti, 75%-a pedig a >120 kg-os súlycsoportba tartoztak.

A legtöbb infúzió okozta reakció az infúziós kezelés lassításával, vagy annak az infúzió leállítását követő lassabb ütemben történő újratekésztésével történő megszünt. A többi reakció intravénás folyadékokkal, további glükokortikoidokkal vagy antihisztaminokkal történő szupportív terápiával vagy az infúziós kezelés leállításával, illetve az anaphylaxiás reakciók epinefrinnel történő kezelésével megszünt.

A posztmarketing jelentések súlyos anaphylaxiás reakciókról, köztük eszméletvesztésről, a vérkeringés összeomlásáról és olyan szívéleállásról számoltak be, amely sürgősségi osztályra történő szállítást igényelt.

Köszvényes rohamok

A köszvényes rohamok gyakorisága a KRYSTEXXIA-val történő kezelés megkezdését követően nőhet a kolhicinnel vagy NSAID készítményekkel való köszvény profilaxis ellenére is, azonban a

köszvényes rohamok gyakorisága és súlyossága a KRYSTEXXA terápia első 3 hónapját követően csökken.

Klinikai vizsgálatok során kéthetente 8 mg KRYSTEXXA-val kezelt betegek 75%-a az első 3 hónapban tapasztalt rohamot, míg a placebóval kezelt betegek 54%-ánál jelentkeztek ilyen tünetek. Ugyanezekben a csoportokban a következő 3 hónapban ezzel szemben 41%-os és 67%-os roham kialakulási arány volt kimutatható. A köszvényes rohamok ritkábbak voltak azoknál a betegeknél, akik egy évnél hosszabb ideig kaptak kéthetente 8 mg peglotikázt.

Immunogenitás

Klinikai vizsgálatok során kéthetente 8 mg KRYSTEXXA-val kezelt betegek 89%-ánál alakultak ki anti-peglotikáz antitestek (IgM és IgG), míg ez a placebóval kezelt betegek 15%-ánál volt kimutatható. A kéthetente 8 mg KRYSTEXXA-val kezelt betegek 41%-ánál alakultak ki anti-PEG antitestek.

A magas anti-peglotikáz antitest titer azzal járt, hogy nem sikerült a húgysavszint (<6 mg/dl) normalizációját fenntartani.

A magas anti-peglotikáz antitest titerrel rendelkező betegek esetén az infúziós reakciók incidenciája is nagyobb volt: 46% a KRYSTEXXA-val kéthetente kezelt csoportnál (18 a 39-ből), míg 9% az alacsony antitest titerű betegeknél vagy azoknál, akiknek nem volt antitestjük (4 a 46-ből).

4.9 Túlادagolás

A klinikai fejlesztés során nem jelentettek KRYSTEXXA túlادagolós esetet. A klinikai vizsgálatok során egy alkalommal intravénásan adagolt legmagasabb dózis 12 mg volt. Egy posztmarketing jelentés 2 injekciós üveg (16 mg) tartalmának adását dokumentálta a KRYSTEXXA adásával összefüggő, bármilyen mellékhatás nélkül.

Javasolt az esetlegesen túl magas dózist kapott betegek monitorozása, és általános szupportív intézkedéseket is meg kell kezdeni, mivel specifikus ellenanyag nem ismert.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Köszvény elleni készítmények, egyéb köszvény elleni készítmények, ATC-kód: M04AX02

A peglotikáz egy mPEG-gel konjugált urikáz enzim, 40,8 mol mPEG/1 mol protein arányú átlagos szubsztitúciós fokkal (10,2 mPEG/érett homotetramerikus urikáz protein monomerikus alegysége). A peglotikáz átlagos molekulatömege 545 kDa, melyből a protein összetevő hozzávetőleg 137 kDa-t tesz ki.

Hatásmechanizmus

A peglotikáz katalizálja a húgysav inaktív, nagy mértékben vízben oldódó metabolit allantoinná alakulását, mely folyamat hidrogén-peroxid és szén-dioxid oxidatív mellékterméket képez. Az allantoint a vesék választják ki, ezzel csökkentve a szérumban húgysavszintet. Ez egy, a szérumban húgysavszint és a nátrium-urát szövetekben/izületekben lévő lerakódásai közötti koncentráció-gradienst létrehoz, amely lehetővé teszi az urát eltávolítását a szövetekből/izületekből, így biztosítva annak allantoinná alakítását.

Farmakodinámiás hatások

Klinikai vizsgálatok során az átlagos plazma húgysavszint (PUA) a kéthetente 8 mg KRYSTEXXA-val kezelt betegeknél az első dózis peglotikáz adagolását követő hozzávetőleg

24 órában 0,7 mg/dl-re csökkent, míg a placebóval kezelt betegek esetén mért PUA középérték 8,2 mg/dl volt.

A plazma húgysavszint a peglotikáz dózis vagy koncentráció növelésével egyenes arányban csökkent. Egyszeri 8 mg-os és 12 mg-os dózis esetén a plazma húgysavszint 6 mg/dl-es oldhatósági koncentráció alá történő tartós, több mint 12 napos csökkenését figyelték meg.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A KRYSTEXXA hatásosságát és biztonságosságát két, III. fázisú pivotális replika vizsgálat (GOUT1 és GOUT2) értékelte, melyeket 212, allopurinolra refrakter, krónikus köszvényben szenvedő felnőtt beteggel végeztek.

A betegeket 2:2:1 arányban randomizálták, hogy két- vagy négyhetente 8 mg készítményt vagy placebót kapjanak 6 hónapon át. A kiindulási átlagos PUA-érték 9,8 mg/dl volt. A betegek 71%-ának volt a vizsgálat megkezdésekor tophusa. A betegenként tapasztalt köszvényes rohamok átlagos mennyisége 10 volt a vizsgálatba való bekerülés előtti 18 hónapban.

A két vizsgálat elsődleges végpontja azon válaszadó betegek aránya, akik 0,36 mmol/l-nél (6 mg/dl) alacsonyabb plazma húgysavszintet (PUA) értek el a 3. és 6. hónapig tartó időszak legalább 80%-ában.

A 2. táblázatban bemutatott adatok szerint a 8 mg KRYSTEXXA-val kéthetente kezelt betegek nagyobb arányban lettek válaszadók, mint a placebót kapó betegek. A válaszadók PUA-értéke < 6 mg/dl maradt a 6 hónapos kezelési időszak alatt. A 4 hetes adagolási időszak során ugyan bebizonyosodott a készítmény hatásossága az elsődleges végpont elérése tekintetében, azonban ez idő alatt nagyobb gyakorisággal fordultak elő infúziós reakciók.

2. táblázat < 6 mg/dl plazma húgysavszint a 3. és 6. hétig tartó időszak legalább 80%-ában

Kezelési csoport	N	A válaszkritériumoknak megfelelő betegek száma (%)	95%-os konfidencia-intervallum ¹	p-érték ²
GOUT³ 1				
kéthetente 8 mg peglotikáz	43	20 (47%)	[32%, 61%]	<0,001
négyhetente 8 mg peglotikáz	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0,044
Placebo	20	0 (0%)		
GOUT³ 2				
kéthetente 8 mg peglotikáz	42	16 (38%)	[23%, 53%]	<0,001
négyhetente 8 mg peglotikáz	43	21 (49%)	[34%, 64%]	<0,001
Placebo	23	0 (0%)		

¹ 95%-os konfidencia-intervallum a peglotikáz- és a placebo-csoport közötti válaszadási aránybeli eltérésekre

² P-érték Fisher-féle egzakt próba használatával a peglotikáz és a placebo csoport összevetéséhez

³ GOUT = Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy (a köszvény kimenetele és a húgysavszint-csökkentő terápia)

A kezelés tophusokra kifejtett hatását standardizált digitális fotográfiával és képelemzéssel vizsgálta egy, a randomizált kezelést nem ismerő, központi értékelő személy. A 3. táblázat 6. hónapjánál látható, hogy a teljes tophus-válaszreakciót elérő betegek aránya (ezt legalább egy, kiválasztott tophus 100%-os eltűnéseként határozták meg, új tophusok megjelenése vagy a meglévő tophusok bármilyen progressziója nélkül) 29,0% volt a kéthetente 8 mg peglotikázzal kezelt betegek esetén, míg ez az arány 6,9% volt a placebót kapó betegeknél, nem számítva azokat a betegeket, akiknél hiányosak voltak az adatok, ezért őket vizsgálati hibaként kiszűrték.

3. táblázat Összesített, a tophus teljes eltűnése (a GOUT 1 és GOUT 2 egyesített elemzése)

Értékelési időpont	kéthetente 8 mg peglotikáz (N = 62)		Placebo (N = 29)		p-érték ³
	N ¹	A teljes remissziót elérő betegek száma (%) ²	N ¹	A teljes remissziót elérő betegek száma (%) ²	
13. hét	46	10 (16,1%)	25	0 (0,0%)	p≤0,05
19. hét	44	16 (25,8%)	26	2 (6,9%)	p≤0,05
25. hét	40	18 (29,0%)	25	2 (6,9%)	p≤0,05

¹ Elérhető adatokkal rendelkező betegek száma

² A hiányos adatokkal rendelkező betegeket hibaként kiszűrték

³ p-értékek Fisher-féle egzakt próba alapján a placebo csoporttal való összevetéséhez

A HAQ-PGA érték a kéthetente 8 mg peglotikázzal kezelt betegeknél 42,4 volt a vizsgálat megkezdésekor, míg a 25. hétben ez 27,1 volt, összevetve a placebo-csoport esetén mért 51,6 és 53,6 értékekkel (p≤0,001).

A HAQ-DI érték a kéthetente 8 mg peglotikázzal kezelt betegeknél 1,1 volt a vizsgálat megkezdésekor, míg a 25. hétben ez 0,84 volt, összevetve a placebo-csoport esetén mért 1,2 és 1,3 értékekkel (p≤0,01). A vizuális analóg skálával mért fájdalom-pontszám a vizsgálat megkezdésekor 44,2 volt, a kéthetente 8 mg peglotikázzal kezelt betegeknél a 25. hétben észlelt 28,4-del szemben, a placebo-csoport esetén észlelt 53,9 vs. 57,2 értékekhez képest (p≤0,001).

A további másodlagos végpontok közül az érzékeny és duzzadt ízületek a vizsgálat megkezdésekor észlelt számának csökkenését figyelték meg a KRYSTEXXIA-val kéthetente kezelt betegeknél, míg a placebóval kezelt betegeknél csak kismértékű változás volt tapasztalható.

Gyermekepopuláció

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekepopuláció egy vagy több alcsoportjánál eltekint a KRYSTEXXA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a tumor lysis szindróma okozta hyperuricaemia kezelése és/vagy megelőzése tekintetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A KRYSTEXXA-t intravénás infúzióként adták be, T_{max} 2,25 órával (tartomány: 1,92 – 4,25 óra az első dózis esetében). A kéthetente 8 mg KRYSTEXXA adagolása során a peglotikáz hosszú felezési ideje miatt fennállt a lehetősége némi akkumulációnak (214 óra; tartomány: 123 - 444 óra a terminális felezési idő esetén). Az átlagos C_{max} az utolsó infúzió alapján számítva 2,17 µg/ml (tartomány: 1,25 - 4,77). A KRYSTEXXA dinamikus egyensúlyi állapotban mért plazma-koncentráció/idő görbe alatti átlagos területe (AUC_{0-t}) 445 óra*µg/ml volt (tartomány: 223 – 1040 h*µg/ml). A nem klinikai vizsgálatok során a peglotikáz a veséken keresztül/vizelet útján kerül kiválasztásra. A PEG összetevő esetén a kiválasztás elsődleges útvonala valószínűleg a vizelet útján történő kiválasztás.

A populáció-farmakokinetikai analízisek kimutatták, hogy a kor, nem és testsúly nem befolyásolják a peglotikáz farmakokinetikáját. A CL és V_c megnövekedését anti-peglotikáz antitestek válják ki, ahogy arra a kompartment analízis rámutatott. A clearance 0,0145 l/óra volt 0,00904 – 0,0229-es tartománnyal az anti-peglotikáz antitestszint növekedése nélkül és 0,0193 l/óra volt 0,00675 – 0,0340-es tartománnyal az anti-peglotikáz antitestszint növekedése esetén. Az elosztási térfogat 4,45 l volt 2,62 – 5,89-os tartománnyal az anti-peglotikáz antitestszint növekedése nélkül, és 5,77 l volt 2,77 – 10,6-es tartománnyal az anti-peglotikáz antitestszint növekedése esetén.

Az 1. fázisú farmakokinetika a C_{max} értékek által jelzett arányosságot mutatott a dózis intervallumon belül (0,5 – 8 mg). Az AUC értékek variabilitása miatt az AUC arányosság nem volt észlelhető, ami egyes betegek esetében az antitest clearance-et tükrözheti.

A PK/PD elemzés kimutatta, hogy a nagyobb dózisok alacsonyabb húgysavszintet eredményeztek, és gyorsabb csökkenést értek el az alacsonyabb dózisokhoz képest. A peglotikáz elleni antitestek a peglotikáz clearance-ével jártak, ami az urát elimináció kismértékű stimulációját eredményezték. Azoknál a betegeknél, akiknél nem voltak a peglotikáz semlegesítő anti-peglotikáz antitestek, az urát eliminációjának stimulációjára gyakorolt jelentős hatást észleltek. Sem a testtömeg, sem pedig a vizsgálat megkezdésekor mért kreatinin-clearance nem befolyásolta jelentős mértékben a PD-választ.

Speciális populációk

Nem folytattak hivatalos vizsgálatokat a veseelégtelenség peglotikáz farmakokinetikájára gyakorolt hatására vonatkozóan. A kéthetente 8 mg KRYSTEXXIA-val kezelt betegek 32%-ánál (27 a 85-ből) alakult ki $\leq 62,5$ ml/perc kreatinin-clearance.

A májkárosodás okozta hatásokra vonatkozóan szabályszerű vizsgálatokat nem végeztek.

A klinikai vizsgálatok során a kéthetente 8 mg KRYSTEXXIA-val kezelt betegek 34%-a (29 a 85-ből) volt 65 éves vagy annál idősebb, és 12%-a (10 a 85-ből) volt 75 éves vagy annál idősebb. Összességében nem volt megfigyelhető eltérés az idősebb és fiatalabb betegek esetén tapasztalható biztonságosság és hatásosság terén, az idősebb egyének esetén azonban nem zárható ki a nagyobb mértékű érzékenység. Nincs szükség a dózis módosítására a 65 éves vagy annál idősebb betegek esetén.

A KRYSTEXXIA farmakokinetikáját gyermekek és serdülőkorúak esetében nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A KRYSTEXXIA-val patkányokon és kutyákon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során peglotikáz tartalmú vakuólák megjelenését figyelték meg különböző szövetekben. A vakulizáció foka és az érintett szövetek száma feltehetően az alkalmazott peglotikáz dózistól és az expozíció időtartamától függ. A fent ismertetett eredmények potenciális klinikai relevanciája egyelőre nem ismert, azonban a vakuólák jelenléte kapcsán ezidáig nem tapasztaltak mellékhatásokat.

A karcinogén és mutagén potenciált értékelő nem klinikai vizsgálatokat nem végeztek.

A vemhes patkányokon végzett vizsgálat során a klinikai expozíció 46-szorosánál (AUC) nem mutatkozott embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jel. A készítménynek nem volt hatása a hím és nőstény patkányok termékenységre. A patkányokon végzett prenatális és posztnatális fejlődési vizsgálatok és a nyulakon végzett embrionális-magzati fejlődési vizsgálatok jelenleg folyamatban vannak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát
Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

A 250 ml, 4,5 mg/ml (0,45%) vagy 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal hígított KRYSTEXXA fizikai és kémiai stabilitását 4 órán át 2°C és 8°C között, illetve szobahőmérsékleten (20°C - 25°C) történő tárolás során igazolták, amennyiben az oldatot a 6.6 pontban leírtak szerint készítik el. Mikrobiológiai szempontból a készítmény azonnal felhasználandó. Ha a hígított oldatot nem használják fel azonnal, akkor hűtve tárolandó (2°C és 8°C között). Az oldatot az hígítást követő 4 órán belül fel kell használni (lásd 6.6 pont).

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.. Nem fagyasztható!. Tilos felrázni!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a kartondobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

2 ml-es injekciós üveg (I-es típusú üveg) teflon bevonatú brómobutil gumidugóval és rollnizott alumínium kupakkal, polipropilén lepattintható kupakkal, melynek tartalma 1 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Utasítások az infúzió elkészítéséhez:

- A feloldás és beadás előtt nézze meg a KRYSTEXXA injekciós üveget, hogy nem tartalmaz-e szemcséket, és nem színeződött-e el. Csak áttetsző vagy enyhén opálos, szintelen és látható szemcséktől mentes oldat használható fel.
- Az infúzió elkészítésekor megfelelő aseptikus technika alkalmazandó. Az injekciós üveget tilos felrázni.
- Az injekciós üvegből 1 ml KRYSTEXXA-t kell felszívni egy steril fecskendőbe.
- Az 1 ml KRYSTEXXA-t fecskendezze egy, 4,5 mg/ml-es (0,45%) vagy 9 mg/ml-es (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es zsákba.
- A tökéletes elegyedés érdekében a hígított KRYSTEXXA-t tartalmazó infúziós zsákot többször finoman fordítsa át. Az oldott KRYSTEXXA-t tartalmazó infúziós zsákot tilos felrázni.
- A beadás előtt a hígított KRYSTEXXA oldatnak szobahőmérsékletűre kell melegednie. Az injekciós üvegben vagy intravénás infúziós folyadékban lévő KRYSTEXXA semmilyen körülmények között sem tehető ki mesterséges melegítésnek (pl. forró víz, mikrohullám).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/810/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 08/01/2013

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Farmakovigilanciái rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig működjön, amíg a gyógyszer forgalomban van.

Kockázatkezelési tervA forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilanciái tervben részletezett farmakovigilanciái tevékenységeket a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt kockázatkezelési tervnek, illetve annak az Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által jóváhagyott frissített verzióiban foglaltaknak megfelelően elvégzi.

A CHMP-nek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerről szóló irányelve szerint a soron következő Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentés (PSUR) benyújtásával egy időben a frissített kockázatkezelési terv is benyújtandó.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az érvényben lévő biztonságossági előírásra, farmakovigilancia tervre vagy kockázat-minimalizálási tevékenységekre.
- Ha a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények születnek, ezeket 60 napon belül be kell nyújtaniuk.
- Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR-ok)

A gyógyszerkészítmény PSUR ciklusának a standard követelményeket kell követnie.

6

• FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Nem értelmezhető.

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja végrehajtja a következő intézkedéseket a megadott határidőn belül:

Leírás	Lejárat napja
M0402: Az EU peglotikáz forgalomba hozatala utáni obszervációs vizsgálat A kérelmezőnek hosszú távú EU obszervációs vizsgálatot kell lefolytatnia 2018. decemberéig a peglotikáz súlyos legyengítő tophusos köszvényben szenvedő felnőtt, hyperuricemiás betegeken való alkalmazás biztonságossági adatainak elkészítésére, és az ismételten a hatóanyaggal kezelt betegekre vonatkozó hatásosság és biztonságosság felmérésére. A kérelmezőnek évenként időközi jelentést kell benyújtania.	Vizsgálati jegyzőkönyv a bizottsági határozat után 2 hónappal

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

KRYSTEXXA 8 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
peglotikáz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az injekciós üveg 8 mg peglotikáz hatóanyagot tartalmaz (8 mg/l koncentrátum)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Ne rázza fel.
Egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a kartondobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/810/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ADAGOLÁS MÓDJA(I)

KRYSTEXXA 8 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
peglotikáz
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

8 mg / 1 ml

6. EGYÉB

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

KRYSTEXXA 8 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz peglotikáz

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a szakszemélyzethez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mit tartalmaz ez a betegtájékoztató

1. Milyen típusú gyógyszer a KRYSTEXXA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a KRYSTEXXA alkalmazása előtt?
3. Hogyan kell alkalmazni a KRYSTEXXA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a KRYSTEXXA-t tárolni?
6. A csomag tartalma és egyéb tudnivalók

1. Milyen típusú gyógyszer a KRYSTEXXA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A KRYSTEXXA egy peglotikáz hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. A peglotikáz a köszvény elleni gyógyszerek csoportjába tartozik.

A peglotikáz súlyos, visszatérő köszvény kezelésére alkalmazzák felnőtt betegeknél, akiknél a napi tevékenységek ellátását akadályozó, a bőr alatt lerakódott húgysav-kristályok okoznak fájdalmas tüneteket, és akik nem reagálnak más, köszvényellenes gyógyszerekre, vagy nem szedhetik azokat.

Hogyan fejti ki hatását a KRYSTEXXA?

A köszvényben szenvedő betegek szervezetében túl magas a húgysav mennyisége. A húgysav kristályok formájában lerakódik az ízületekben, vesékben és más szervekben erős fájdalmat, vörösséget és duzzanatokat (gyulladás) okozva.

A KRYSTEXXA egy urikáz nevű enzimet tartalmaz, amely a húgysavat egy allantoin nevű anyaggá alakítja át, amely könnyen eltávolítható a vizelettel.

2. Tudnivalók a KRYSTEXXA alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a KRYSTEXXA-t

- Ha allergiás a peglotikázra vagy más urikázra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha a vér egy glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiánynak (G6PD-hiány) nevezett ritka betegségében szenved. Kezelőorvosa a KRYSTEXXA alkalmazásának megkezdése előtt vizsgálhatja a G6PD-szintjét.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A KRYSTEXXA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy szakszemélyzettel:

- ha jelenleg a húgysavszintet csökkentő más gyógyszereket szed,
- ha megállapították, hogy Ön szívelégtelenségben szenved,
- ha megállapították, hogy Ön vérszegénységet okozó enzimhiányban szenved,
- ha a testtömege nagyobb, mint 100 kg,

- **ha már korábban kezelték KRYSTEXXA-val**

Kezelés alatti megfigyelés

Kezelőorvosa minden dózis előtt vérvétel útján ellenőrzi szervezete húgysavszintjét annak megállapítására, hogy Önnek tovább kell-e kapnia a KRYSTEXXA-t.

Gyermekek és serdülők

A KRYSTEXXA-t gyermekek vagy 18 évnél fiatalabb serdülők körében nem vizsgálták. A gyógyszer ezért nem ajánlott e korcsoport számára.

Egyéb gyógyszerek és a KRYSTEXXA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Rendkívül fontos, hogy tudassa kezelőorvosával, hogy jelenleg szed-e más húgysavszint-csökkentő gyógyszert (például allopurinolt vagy Febuxostat-ot) vagy olyan gyógyszert, amely polietilén-glikolt (PEG) (például pegilált interferont vagy doxorubicint) tartalmaz. Ezek a gyógyszerek növelhetik az infúziós reakciók kockázatát.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ne alkalmazza a KRYSTEXXA-t, ha Ön terhes vagy szoptat, mivel egyelőre nem ismert, hogy a gyógyszer milyen hatással lenne gyermekére.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A KRYSTEXXA nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja gépjárművezetéshez szükséges képességeit. Ha nem érzi jól magát, szédülést vagy fejfájást tapasztal vagy fáradtságot érez a KRYSTEXXA alkalmazása után, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket.

A KRYSTEXXA nátriumot tartalmaz

A KRYSTEXXA adagonként 4,2 mg nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A KRYSTEXXA-T?

A KRYSTEXXA-t a súlyos, krónikus köszvény kezelésében jártas orvosnak vagy a szakszemélyzetnek egy egészségügyi intézményben kell beadnia.

Mennyi KRYSTEXXA kerül alkalmazásra?

A KRYSTEXXA ajánlott adagja 8 mg. Az adag nem függ a testtölegetől, életkortól vagy vesebetegségtől.

A kezelés során jelentkező, infúzió okozta reakciók kockázatának csökkentése érdekében a KRYSTEXXA-val való kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa javasolhatja más gyógyszerek alkalmazását is (például antihisztamint, paracetamolt és kortikoszteroidot). Ezeket a gyógyszereket kezelőorvosa előírásai szerint szedje.

Hogyan kell alkalmazni a KRYSTEXXA-t?

A KRYSTEXXA lassan fecskendezik be egy vénába (intravénás infúzió), és a kezelés körülbelül 2 órát vagy olykor több időt vesz igénybe. Ha az infúzió alatt reakciói jelentkeznek, akkor a kezelőorvosa leállíthatja vagy módosíthatja a kezelést. Kezelőorvosa megkérheti arra, hogy várja meg a kezelés végét, hogy meggyőződhesse arról, hogy Önnek nincs infúzió okozta reakciója.

Kéthetente fog KRYSTEXXA-t kapni.

Ha felfüggesztette a KRYSTEXXA alkalmazását, és ismét ilyen kezelésben részesül, akkor az infúziós reakciók, köztük az akut allergiás reakciók (anafilaxia) kockázata magasabb, ezért kezelőorvosa gondos megfigyelés alatt fogja tartani a kezelés ismétlése után.

Kezelőorvosa a következő adag előtt vérvétellel ellenőrzi a szérumban a húgysavszintet annak megállapítása érdekében, hogy szükséges-e Önnél folytatni a KRYSTEXXA alkalmazását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatások a következők: súlyos akut allergiás reakciók (**gyakori**), infúziós reakciók (**nagyon gyakori**) és köszvényes rohamok (**nagyon gyakori**).

A KRYSTEXXA adását egy orvos vagy a szakszemélyzet végzi, aki a KRYSTEXXA alkalmazása alatt és azt követően megfigyelés alatt tartja Önt az esetleges mellékhatások jelentkezése miatt.

Súlyos allergiás reakciók (**gyakori**) közé tartozik az ájulás, a hirtelen vérnyomás-esés és szívmegállás. Az allergiás reakciók általában az infúziót követő 2 órán belül jelentkeznek, azonban ez után is előfordulhatnak.

Ha hirtelen az alábbiakat tapasztalja:

- torok, nyelv vagy más testrész duzzanata
- szorító érzés a torokban, rekedt hang vagy nehéz nyelés
- légszomj, sípoló légzés vagy légzési nehézségek
- bőrkiütés, bőrviszketés vagy csalánkiütés

akkor AZONNAL értesítse kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet, mert e tünetek bármelyike súlyos allergiás reakció jele lehet.

A helyi infúziós reakciók leggyakoribb tünetei a következők: bőrvörösség a befecskendezés helyén, bőrviszketés és bőrkiütés. A szervezet egészét érintő infúziós reakciók leggyakoribb jelei és tünetei a következők: csalánkiütés, légzési zavarok, arc kivörösödése, verejtékezés, kellemetlen mellkasi érzés vagy fájdalom, hidegrázás és magas vérnyomás.

Az allergiás reakciók nagyobb valószínűséggel jelentkezhetnek 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknél.

A KRYSTEXXA alkalmazásának kezdetekor gyakran jelentették a köszvényes rohamok számának növekedését. Kezelőorvosa felírhat olyan gyógyszereket, amelyek csökkentik a köszvényes rohamok előfordulásának valószínűségét a KRYSTEXXA alkalmazásának megkezdését követően.

A KRYSTEXXA alkalmazását köszvényes roham esetén nem kell beszüntetni.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül 1 betegnél jelentkezik): csalánkiütés, bőrkiütés, viszkető, száraz vagy irritált bőr, hányinger

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezik): magas vércukorszint, hányás, ízületek duzzanata, influenzaszerű tünetek

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezik): a pangásos szívelégtelenségnek nevezett szívbetegség súlyosbodása, bőrfertőzés, emelkedett káliumszint a vérben

Nem ismert gyakoriság (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg): vörösvértestek szétesése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

5. HOGYAN KELL A KRYSTEXXA-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő {Felhasználható:} után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer abban az egészségügyi intézményben tárolandó, ahol a beadása történik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Bakteriológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha a hígított oldatot nem használják fel azonnal, akkor hűtve tárolandó (2°C és 8°C között). Az oldatot az hígítást követő 4 órán belül fel kell használni.

Ne használja a gyógyszert, ha szemcséket lát a hígított oldatban, vagy az elszíneződött.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a KRYSTEXXA?

- A KRYSTEXXA hatóanyaga a peglotikáz. Minden injekciós üveg 8 mg peglotikáz hatóanyagot tartalmaz (8 mg/l koncentrátum).
- Egyéb összetevők: dinátrium-hidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid és víz a befecskendezésekhez

Milyen az KRYSTEXXA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

KRYSTEXXA 8 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz 2 ml-es üveginjekciós üvegben, amely 1 ml koncentrátumot tartalmaz. A KRYSTEXXA áttetsző vagy enyhén opálos, színtelen oldat.

Kiszerezés: 1 injekciós üveg

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A beteg tájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

KRYSTEXXA az alábbiak szerint kell elkészíteni:

Utasítások az oldatos infúzió elkészítéséhez:

- A feloldás és beadás előtt nézze meg a KRYSTEXXA injekciós üveget, hogy nem tartalmaz-e szemcséket, és nem színeződött-e el. Csak áttetsző vagy enyhén opálos, színtelen és látható szemcséktől mentes oldat használható fel.
- Az infúzió elkészítésekor megfelelő aseptikus technika alkalmazandó. Az injekciós üveget tilos felrázni.
- Az injekciós üvegből 1 ml KRYSTEXXA-t kell felszívni egy steril fecskendőbe.
- Az 1 ml KRYSTEXXA-t fecskendezze egy, 4,5 mg/ml-es (0,45%) vagy 9 mg/ml-es (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó 250 ml-es zsákba.
- A tökéletes összekeverődés érdekében a hígított KRYSTEXXA-t tartalmazó infúziós zsákot többször finoman fordítsa át. Az oldott KRYSTEXXA-t tartalmazó infúziós zsákot tilos felrázni.
- A beadás előtt a hígított KRYSTEXXA oldatnak szobahőmérsékletűre kell melegednie. Az injekciós üvegben vagy intravénás infúziós folyadékban lévő KRYSTEXXA semmilyen körülmények között sem tehető ki mesterséges melegítésnek (pl. forró víz, mikrohullám).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

IV. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély feltételeinek a módosításának az indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a peglotikázra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételei módosításának indoklása

Per os húgysavszintcsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásával egybeesően infúziós reakciókról vagy anaphylaxiáról szóló beszámolókat nyújtottak be ezen időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel. Infúziós reakciót 28 esetben, míg anaphylaxiás reakciót 9 esetben jelentettek. Tekintettel arra, hogy e nemkívánatos események kialakulásának legalább egy része megelőzhető lett volna azzal, ha a betegek nem kaptak volna egyidejűleg húgysavszintcsökkentő gyógyszereket, az alkalmazási előírás módosítása szükséges. E módosításnak azt kell hangsúlyoznia, hogy fontos a húgysavszintcsökkentő gyógyszerekkel történő kezelés leállítása, tekintettel arra, hogy ezek a szérumsavszintjének valós értékét elfedik (ezáltal fokozzák, az infúziós reakciók és anaphylaxiás reakciók kockázatát). A két vonatkozó bekezdés javított sorrendje azt a célt szolgálja, hogy hangsúlyozza a húgysavszintcsökkentő gyógyszerekkel történő egyidejű kezelés és a szérumsavszint mérési eredményei közötti összefüggést. További módosításként a szöveget kiegészítették azzal, hogy elővigyázatossági intézkedésként, az infúzió befejezése után 1 óra helyett 2 órán keresztül kell a beteget megfigyelni, továbbá feltüntették azt is, hogy késői típusú túlérzékenységi reakciókról is beszámoltak.

Az anaphylaxiával és infúziós reakciókkal kapcsolatban rendelkezésre álló adatok alapján a farmakovigilanciai kockázatértékelő bizottság szerint indokolt volt a gyógyszer kísérelőiratainak módosítása.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély feltételei módosításának indoklása

A peglotikázra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP megállapította, hogy a peglotikáz hatóanyagot tartalmazó gyógyszer előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérelőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.