

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

KRYSTEXXA 8 mg innrennsliþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 8 mg af peglótíkasa (8 mg/ml þykkni). Uppgefinn styrkur gefur til kynna magn þvagsýruklijúfshluta peglótíkásans án tillits til samgilda tengja pólýetýlenglýkóls (PEG-tengingar).

Virka efnið peglótíkasi er samgilt tengi við þvagsýruklijúf, framleiddur með erfðabreyttum stofni *Escherichia coli* og einmetoxý-pólý (etýlenglýkól).

Ekki skal bera styrk þessa lyfs saman við annað pegýlerað eða ópegýlerað prótín af sama meðferðarflokki.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennsliþykkni, lausn.

Tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus lausn við pH $7,3 \pm 0,3$.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

KRYSTEXXA er ætlað til meðferðar á alvarlegri, veiklandi, langvinnri þvagsýrugigt með útfellingum (tophi) hjá fullorðnum sjúklingum og þar sem einnig kann að hafa orðið eyðing á liðum þegar ekki hefur tekist að koma þvagsýrustyrk í sermi í eðlilegt horf með xantín-oxídasahemlum með hæstu læknisfræðilega leyfilegum skömmtum, eða þegar ekki má nota áður nefnd lyf (sjá kafla 4.4).

Ákvörðun um að veita meðferð með KRYSTEXXA skal byggja á áframhaldandi mati á ávinningi og áhættu fyrir viðkomandi sjúkling (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hefjast og vera undir yfirumsjón lækna sem eru reyndir sérfræðingar í greiningu og meðferð á alvarlegri, langvinnri þvagsýrugigt sem svarar ekki meðferð.

Gefa skal lyfið inni á sjúkrastofnun og af heilbrigðisstarfsfólki sem er þjálfað til að fást við bráðaofnæmi og innrennslistengdar aukaverkanir. Þörf er á nánu eftirliti meðan á innrennslinu stendur og í minnst 2 klst. eftir að innrennsli lýkur. Tryggja þarf að endurlífgunarbúnaður sé til staðar. Einnig hefur verið tilkynnt um síðkomin ofnæmisviðbrögð.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 8 mg peglótíkasi sem innrennsli í bláæð á tveggja vikna fresti.

Áður en innrennsli fer fram eiga sjúklingar að fá forlyf sem draga úr hættu á innrennslistengdum aukaverkunum, t.d. andhistamín kvöldið áður og svo aftur um það bil 30 mínútum áður en innrennsli er hafið, auk parasetamóls og barkstera rétt á undan hverju innrennsli (sjá kafla 4.4).

Þörf er á eftirliti með þvagsýrustyrk í sermi fyrir hvert innrennsli. Ekki skal gefa KRYSTEXXA ef tvær mælingar í röð yfir 6 mg/dl (360 µmol/l) koma fram (sjá kafla 4.4).

Fyrir meðferð eiga sjúklingar að hætta að taka þvagsýrulækkandi lyf til inntöku, sér í lagi fyrir mælingu á þvagsýrugildi í sermi, og ekki hefja töku slíkra lyfja meðan KRYSTEXXA er notað (sjá kafla 4.4).

Ekki liggur fyrir æskilegasta lengd meðferðar (sjá kafla 4.4). Byggja skal lengd meðferðar á því að náðst hafi meðferðarsvörun (þvagsýrugildi í sermi < 6 mg/dl) og klínísku mati.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Öryggi og verkun peglótíkasa eru svipuð hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun undir og yfir 50 ml/mín, og því er ekki þörf á neinni skammtabreytingu hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtabreytingum hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun KRYSTEXXA hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

KRYSTEXXA er gefið inn, eftir þynningu með 250 ml natríumklóríðlausn, 4,5 mg/ml (0,45%) eða 9 mg/ml (0,9%), sem innrennislíslausn í bláæð á ekki skemmri tíma en 2 klukkustundum með flæðishraða sem nemur 2 ml/mínútu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Glúkósa-6-fosfat dehydógenasaskortur (G6PD-skortur) og aðrir frumuefnaskiptakvillar þekktir fyrir að valda blóðrauðalosi og methemóglóbíndreyra. Allir sjúklingar í áhættuhópum fyrir G6PD-skorti (t.d. fólk af afrískum eða Miðjarðarhafsuppruna) skulu prófaðir með tilliti til G6PD-skorts áður en meðferð með KRYSTEXXA er hafin.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Vega skal reglubundið hættu og ávinning hjá hverjum sjúklingi og miða þar við áhrif á upplausn á þvagsýruútfellingum á móti hættu á innrennslistengdum aukaverkunum, hættu á þvagsýrugigtarköstum og hugsanlega hættu fyrir hjarta. Einnig skal taka mið af langtímahættu eftir fyrirbyggjandi lyfjagjöf, t.d. sykurstera, til að koma í veg fyrir innrennslistengdar aukaverkanir.

Upplýsingar úr klínískum samanburðarrannsóknum á langtíma meðferð eru takmarkaðar. Hafa skal það í huga við ákvörðun um meðferð lengur en í 6 mánuði.

Innrennslistengdar aukaverkanir / bráðaofnæmi

KRYSTEXXA getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, svo sem bráðaofnæmislosti með hjartastoppi. Sérstaklega skal fylgjast með sjúklingum sem þegar eru með hjarta- og lungnasjúkdóm.

Gefa skal sjúklingum andhistamín, barkstera og parasetamól fyrir meðferð og fylgjast vel með byrjunareinkennum aukaverkana sem benda til alvarlegra ofnæmisviðbragða eins og bráðaofnæmis í minnst 1 klst. eftir að innrennsli lýkur (sjá kafla 4.8). Ef vart verður við innrennslistengdar

aukaverkanir meðan á lyfjagjöf stendur má hægja á innrennsli eða hætta því og byrja aftur á minni innrennslisþræði, eftir ákvörðun læknis.

Flest innrennslistengd ofnæmisviðbrögð komu fram eftir skort á meðferðarsvörum vegna myndunar mótefna gegn peglótíkasa, þ.e. þegar þvagsýra í sermi fór yfir 6 mg/dl (360 μmol/l). Því er þörf á að fylgjast með þvagsýrugildum í sermi fyrir hvert innrennsli. Hætta skal notkun KRYSTEXXA ef 2 mælingar í röð reynast yfir 6 mg/dl.

Þar sem samhliða notkun þvagsýrulækkandi lyfja til inntöku getur hugsanlega falið hækkun þvagsýru í blóðvökva í tengslum við tapaða meðferðarsvörum, geta sjúklingar sem taka samhliða þvagsýrulækkandi lyf til inntöku verið í aukinni hættu á innrennslistengdum aukaverkunum og/eða bráðaofnæmi. Því er mælt með að notkun þvagsýrulækkandi lyfja til inntöku sé hætt áður en meðferð hefst og að meðferð með þvagsýrulækkandi lyfjum sem sé hafin á meðan verið er að gefa inn KRYSTEXXA.

Bráð þvagsýrugigt (þvagsýrugigtarköst)

Aukin tíðni þvagsýrugigtarkasta er algeng við byrjun meðferðar, líklega vegna losunar uppsafnaðrar þvagsýru úr vefjum. Til að draga úr líkum á þvagsýrugigtarköstum eftir að meðferð með KRYSTEXXA hefst er mælt með fyrirbyggjandi notkun kolkísíns eða steralausra, bólgueyðandi lyfja (NSAID). Mælt er með að byrja á meðferðinni einni viku fyrir upphaf meðferðar með KRYSTEXXA og halda töku áfram í minnst 6 mánuði nema það sé læknisfræðileg frábending eða vegna óþols.

Ekki þarf að gera hlé á meðferð með KRYSTEXXA vegna þvagsýrugigtarkasta en nauðsynlegt er að bregðast við þeim samhliða meðferð eftir því sem við á með viðkomandi sjúkling. Áframhaldandi meðferð með peglótíkasa dregur úr tíðni og styrkleika þvagsýrugigtarkastanna.

Hjartabilun

Ekki hefur farið fram formleg rannsókn á KRYSTEXXA hjá sjúklingum með hjartabilun, en hjá nokkrum sjúklingum með hjartabilun sem fengu peglótíkasa í klínískum rannsóknum versnaði hjartabilunin. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með hjartabilun og fylgjast skal grannt með þeim að innrennsli loknu.

Blóðrauðalos og/eða methemóglóbíndreyri

Ef blóðrauðalos og/eða methemóglóbíndreyri koma fram hjá sjúklingum í meðferð með KRYSTEXXA, á samstundis að hætta meðferð til frambúðar og gera viðeigandi ráðstafanir.

Sjúklingar sem eru þyngri en 100 kg

Minni sjúkdómssvörum kom fram hjá sjúklingum sem voru þyngri en 100 kg að líkamsþyngd; hins vegar geta truflandi þættir lítils úrtaks valdið því að óljóst er hvort ákjósanlegur skammtur hafi verið valinn handa sjúklingum sem vega meira en 100 kg. Auk þess virtust há títur mótefna gegn peglótíkasa og innrennslistengdar aukaverkanir hafa tilhneigingu til að koma fyrir fleirum í þessum þyngdarflokki (sjá kafla 4.8).

Endurtekin meðferð með KRYSTEXXA

Ekki eru nægar upplýsingar fyrir hendi um endurtekna meðferð eftir meira en 4 vikna hlé. Vegna ónæmisvaldandi áhrifa KRYSTEXXA eru sjúklingar sem fá endurtekna meðferð hugsanlega í aukinni hættu á innrennslistengdum aukaverkunum, svo sem bráðaofnæmi. Því er mælt með að fylgst sé vel með sjúklingum sem fá innrennsli með KRYSTEXXA á ný eftir hlé.

Natríuminntaka

KRYSTEXXA inniheldur 4,2 mg af natríum (minna en 1 mmól) í hverjum skammti (þ.e.a.s. nær laust við natríum).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Mótefni gegn peglótíkasa geta bundist PEG-hluta KRYSTEXXA, svo það er möguleiki á bindingu við önnur PEG-tengd lyf. Ekki er vitað hvort myndun PEG mótefna geti dregið úr virkni annarra PEG-tengdra lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun á meðgöngu. Rannsókn á fósturum og fósturvísunum hjá rottum bendir hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Niðurstöður rannsókna, sem nú fara fram, á skaðlegum áhrifum á æxlun liggja ekki fyrir (sjá kafla 5.3). Ekki er mælt með notkun KRYSTEXXA á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort peglótíkasi eða umbrotsefni hans skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Því skal ekki nota KRYSTEXXA ef móðir er með barn á brjósti nema ávinningur fyrir móður vegi ótvírætt þyngra en óþekkt áhætta fyrir nýburann/barnið.

Frjósemi

Áhrif á frjósemi karla og kvenna hafa ekki verið rannsökuð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

KRYSTEXXA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingar fá einkenni vegna meðferðarinnar sem gera þeim erfitt að einbeita sér eða skerða viðbrögð (t.d. höfuðverk eða svima), þá er mælt með að viðkomandi aki hvorki né noti vélar þar til einkennin líða hjá.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru algengustu alvarlegar aukaverkanir bráðaofnæmi hjá 6,5% (8/123) sjúklinga sem fengu 8 mg á 2 vikna fresti; innrennslistengdar aukaverkanir hjá 26% og þvagsýrugigtarköst, sem voru algengari á fyrstu 3 mánuðum meðferðar.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi hefur fylgt við flokkun aukaverkana sem fram komu í 3. fasa klínískra rannsókna (sjá töflu 1 að neðan): Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka og flokkunar eftir líffærum eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Aukaverkun
Efnaskipti og næring	Algengar: Blóðsykurshækkun Sjaldgæfar: Blóðkalíumhækkun
Hjarta	Sjaldgæfar: Versnun hjartabilunar
Meltingarfæri	Mjög algengar: Ógleði Algengar: Uppköst
Húð og undirhúð	Mjög algengar: Húðbólga, ofsakláði, kláði, húðerting, þurr húð Sjaldgæfar: Húðbeðsbólga
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar: Þvagsýrugigtarkast Algengar: Liðbólga
Blóð og eitlar	Tíðni ekki þekkt: Blóðrauðalos
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar: Innrennslistengdar aukaverkanir Algengar: Bráðaofnæmi, inflúensulíkur sjúkdómur

Lýsing á sérstökum aukaverkunum

Innrennslistengdar aukaverkanir

Innrennslistengdar aukaverkanir geta komið fram eftir að hvers konar innrennslismeðferð er hafin þrátt fyrir að sjúklingar fái andhistamín til inntöku, barkstera í bláæð og/eða parasetamól fyrir meðferð og yfirleitt meðan á innrennsli stendur eða innan 1 klst. eftir að því lýkur. Fyrsta aukaverkun vegna innrennslis kemur yfirleitt fram eftir 2. til 4. innrennsli.

Algengustu einkenni staðbundinna innrennslistengdra aukaverkana eru: Húðroði, kláði og útbrot. Algengustu einkenni almennra ofnæmisviðbragða sem tengdust innrennsli eru: Ofsakláði, mæði, roðapöt, ofsvitnun, óþægindi eða verkur fyrir brjósti, hrollur og háþrýstingur.

Bráðafnæmi (sem einkennist af soghljóðum, mási, bjúg í kringum munn/tungu, blóðaflfræðilegu ójafnvægi, með eða án útbrot eða ofsakláða) kom fyrir hjá 14 (5,1%) af 273 sjúklingum sem fengu KRYSTEXXA í klínískum rannsóknum. Einn sjúklingur sem fékk KRYSTEXXA 8 mg með 4 vikna millibili fékk síðkomin ofnæmisviðbrögð.

Í klínískum rannsókn sýndu 91% sjúklinga sem fengu innrennslistengd ofnæmisviðbrögð fram á þvagsýru í sermi sem nam meira en 6 mg/dl (360 µmol/l) vegna myndunar mótefna gegn peglótíkasa.

Innrennslistengd ofnæmisviðbrögð komu yfirleitt fram hjá stærra hlutfalli sjúklinga sem vógu meira en 100 kg. Tilkynnt var um þær hjá 54% sjúklinga í 70 til ≤100 kg þyngdarhópnum, 70% sjúklinga í >100 til ≤120 kg þyngdarhópnum og 75% sjúklinga í >120 kg þyngdarhópnum, í þessari röð.

Mörg innrennslistengd ofnæmisviðbrögð hurfu þegar hægt var á innrennsli eða það stöðvað og hafið aftur með minni innrennslisþræði. Önnur einkenni hurfu við stuðningsmeðferð með vökva í bláæð, hærri skammti af sykursterum, andhistamínnum eða eftir að innrennsli var hætt og með adrenalíni við bráðafnæmisviðbrögðum.

Eftir markaðssetningu var tilkynnt um alvarleg bráðafnæmisviðbrögð, svo sem meðvitundarleysi, lost og hjartastopp, sem kallaði á flutning á bráðadeild sjúkrahúss.

Þvagsýrugigtarköst

Tíðni þvagsýrugigtarkasta getur aukist eftir að meðferð hefst með KRYSTEXXA, jafnvel þótt fyrirbyggjandi lyf eins og kolkísín og NSAID-lyf séu notuð, en tíðni og stig kastanna rénar eftir 3 mánaða meðferð með KRYSTEXXA.

Í klínískum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem fékk köst á fyrstu 3 mánuðum meðferðar 75% hjá sjúklingum sem fengu KRYSTEXXA 8 mg á 2 vikna fresti samanborið við 54% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Þetta má bera saman við tíðni kasta í sömu hópnum næstu 3 mánuði á eftir, eða 41% og 67%, og þvagsýrugigtarköst voru fátíð hjá sjúklingum sem fengu peglótíkasa 8 mg á 2 vikna fresti í meira en eitt ár.

Ónæmingargeta

Í klínískum rannsóknum komu mótefni gegn peglótíkasa (IgM og IgG) fram hjá 89% sjúklinga sem fengu KRYSTEXXA 8 mg á 2 vikna fresti og hjá 15% í lyfleysuhópnum. PEG mótefni komu einnig fram hjá 41% sjúklinga sem fengu KRYSTEXXA 8 mg á 2 vikna fresti.

Samband var á milli hárrar mótefnatítrunar mótefna gegn peglótíkasa og þess að ekki tókst að viðhalda eðlilegum styrk þvagsýru (< 6 mg/dl).

Fleiri innrennslistengdar aukaverkanir komu einnig fram hjá sjúklingum með háa mótefnatítrun gegn peglótíkasa: 46% (18 af 39) í hópnum sem fékk KRYSTEXXA á 2 vikna fresti samanborið við 9% (4 af 46) hjá sjúklingum með lága eða enga mótefnatítrun.

4.9 Ofskömmtun

Engin ofskömmtunartilfelli hafa komið upp í klínískri þróun á KRYSTEXXA. Stærsti skammtur sem gefinn hefur verið var stakur skammtur í bláæð í klínískum rannsóknum og var hann 12 mg. Skýrsla eftir markaðssetningu greinir frá lyfjagjöf með innihaldi 2 hettuglasa (16 mg) án nokkurra aukaverkana tengdum lyfjagjöf KRYSTEXXA.

Ef grunur leikur á ofskömmtun sjúklings er mælt með að fylgjast með viðkomandi og hefja almenna stuðningsmeðferð þar sem ekkert þekkt mótefni er við lyfinu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagsýrugigtarlyf, önnur þvagsýrugigtarlyf, ATC-flokkur: M04AX02

Peglótíkasi er úríkasaensím bundið við mPEG með skiptingu að meðaltali 40,8 mól af mPEG/mól af prótíni (10,2 mól af mPEG/einliða undireiningu með þróðu samfjórliða úríkasaprótíni). Meðalsameindamassi peglótíkasa er um það bil 545 kDa og þar af er prótínhlutinn um það bil 137 kDa.

Verkunarháttur

Peglótíkasi setur af stað umbreytingu þvagsýru yfir í óvirka og mjög vatnsleysanlega umbrotsefnið allantóín ásamt vetnisperoxíði og koldíoxíði sem aukaafurð við oxun. Allantóín hverfur brott í gegnum nýru og lækkar þannig þvagsýru í sermi. Þetta veldur stigul í styrk þvagsýru í sermi og útfallins einnatríumúrats í vefjum/liðum þannig að úratið flæðir frá vefjum/liðum og getur breyst í allantóín.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum féll meðalstyrkur þvagsýru í blóðvökva (PUA, *plasma uric acid*) niður í 0,7 mg/dl um það bil 24 tímum eftir fyrsta skammt af peglótíkasa hjá sjúklingum sem fengu KRYSTEXXA 8 mg á 2 vikna fresti samanborið við meðalstyrk PUA 8,2 mg/dl hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Þvagsýra í blóðvökva minnkaði með auknum skammti af peglótíkasa. Með stökum 8 mg og 12 mg skömmtum kom fram viðvarandi lækkun þvagsýru í blóðvökva, niður fyrir lausnarstyrkinn 6 mg/dl í meira en 12 daga.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi KRYSTEXXA var metið í tveimur sams konar fasa III megin rannsóknum (GOUT 1 og GOUT 2) hjá 212 fullorðnum sjúklingum með langvinna þvagsýrugigt sem svaraði ekki meðferð með allópúrínóli.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:2:1 og fengu 8 mg á 2 vikna fresti eða á 4 vikna fresti eða lyfleysu í 6 mánuði. Meðalstyrkur þvagsýru í blóðvökva (PUA) í upphafi var 9,8 mg/dl. Sjötíu og einn af hundraði sjúklinga (71%) var með þvagsýrugigtarköst í upphafi. Meðaltíðni þvagsýrugigtarkasta á sjúkling var 10 á 18 mánaða tímabili fyrir meðferð.

Aðalendapunktur í báðum rannsóknum var það hlutfall sjúklinga sem sýndi svörun og náði þvagsýru í blóðvökva (PUA) niður fyrir 0,36 mmól/l (6 mg/dl) í að lágmarki 80% af tímanum í mánuði 3 og mánuði 6.

Eins og sýnt er í töflu 2, sýndu fleiri sjúklingar sem fengu KRYSTEXXA 8 mg á 2 vikna fresti svörun samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þeir sem sýndu meðferðarsvörun viðhéldu PUA-gildum < 6 mg/dl meðan á 6 mánaða meðferðartíma stóð. Þótt 4 vikna skammtameðferðin hafi líka skilað verkun hvað varðaði aðalendapunktinn þá jókst tíðni innrennslistengdra aukaverkana.

Tafla 2. Þvagsýra í blóðvökva < 6 mg/dl í minnst 80% af meðferð í mánuði 3 og mánuði 6

Meðferðarhópur	N	Fjöldi (%) einstaklinga með svörun innan meðferðarmarka	95% öryggisbil ¹	p-gildi ²
GOUT³ 1				
Peglótíkasi 8 mg á 2 vikna fresti	43	20 (47%)	[32%, 61%]	< 0,001
Peglótíkasi 8 mg á 4 vikna fresti	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0,044
Lyfleysa	20	0 (0%)		
GOUT³ 2				
Peglótíkasi 8 mg á 2 vikna fresti	42	16 (38%)	[23%, 53%]	< 0,001
Peglótíkasi 8 mg á 4 vikna fresti	43	21 (49%)	[34%, 64%]	< 0,001
Lyfleysa	23	0 (0%)		

¹ 95% öryggisbil fyrir mun á svörunartíðni milli hóps sem fékk peglótíkasa annars vegar og lyfleysu hins vegar.

² P-gildi þar sem notað er Fisher-nákvæmnispróf til að bera saman peglótíkasaþróun annars vegar og lyfleysuhópinn hins vegar.

³ GOUT = Niðurstöður varðandi þvagsýrugigt og þvagsýrulækkandi meðferð (*Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy*).

Áhrif meðferðar á þvagsýruútfellingar voru metin með staðlaðri, stafrænni ljósmyndatækni og myndgreiningu af matsaðila (Central Reader) sem var blindaður gagnvart meðferðinni. Eins og sjá má í töflu 3 í mánuði 6, þá var hlutfall sjúklinga sem fengu fullkomna svörun gegn þvagsýruútfellingum (skilgreint sem 100% upplausn á minnst einni útfellingu, án þess að aðrar mynduðust eða þær stækkuðu sem fyrir voru) 29,0% hjá sjúklingum sem fengu 8 mg peglótíkasa á 2 vikna fresti samanborið við 6,9% sem fengu lyfleysu fyrir utan sjúklinga þar sem gögn vantaði en þeir voru reiknaðir í hópi þeirra sem ekki náðu meðferðarárangri.

Tafla 3. Heildarupplausn þvagsýruútfellinga (sameiginleg greining á GOUT 1 og GOUT 2)

Tímasetning á mati	Peglótíkasi 8 mg á 2 vikna fresti (N = 62)		Lyfleysa (N = 29)		p-gildi ³
	N ¹	Fjöldi sjúklinga sem náðu CR (%) ²	N ¹	Fjöldi sjúklinga sem náðu CR (%) ²	
Vika 13	46	10 (16,1%)	25	0 (0,0%)	p ≤ 0,05
Vika 19	44	16 (25,8%)	26	2 (6,9%)	p ≤ 0,05
Vika 25	40	18 (29,0%)	25	2 (6,9%)	p ≤ 0,05

¹ Fjöldi sjúklinga með fyrirbyggjandi gögn.

² Ef gögn vantaði um sjúklinga voru þeir reiknaðir í hópi þeirra sem ekki náðu meðferðarárangri.

³ P-gildi þar sem notað er Fisher-nákvæmnispróf til að bera saman peglótíkasa og lyfleysu.

HAQ-PGA tölur voru 42,4 í upphafi á móti 27,1 í viku 25 hjá sjúklingum sem fengu peglótíkasa 8 mg á 2 vikna fresti samanborið við 51,6 á móti 53,4 í lyfleysuhópnum (p ≤ 0,001).

HAQ-DI tölur voru 1,1 í upphafi á móti 0,84 í viku 25 hjá sjúklingum sem fengu peglótíkasa 8 mg á 2 vikna fresti samanborið við 1,2 á móti 1,3 í lyfleysuhópnum (p ≤ 0,01). Sjónrænn sársaukakvarði var 44,2 í upphafi á móti 28,4 í viku 25 hjá sjúklingum sem fengu peglótíkasa 8 mg á 2 vikna fresti samanborið við 53,9 á móti 57,2 í lyfleysuhópnum (p ≤ 0,001).

Meðal annarra aukalegra endapunkta var fækkun frá upphafi meðferðar á fjölda aumra og bólginna liða hjá sjúklingum sem fengu KRYSTEXXA á 2 vikna fresti á meðan lítil breyting greindist hjá lyfleysuhópnum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á KRYSTEXXA hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð og/eða fyrirbyggingu þvagsýrudreyra í tengslum við TLS (*Tumour Lysis Syndrome*) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

KRYSTEXXA var gefið sem innrennslislyf í bláæð með T_{max} gildið 2,25 h (mörk: 1,92-4,25 klst. fyrir upphafsskammt). Möguleiki var á uppsöfnun með KRYSTEXXA 8 mg sem gefið er á 2 vikna fresti vegna langs helmingunartíma peglótíkasa (214 klst.; mörk: 123-444 klst. endanlegur helmingunartími). C_{max} meðaltal reiknað við síðasta innrennsli var 2,17 µg/ml (mörk: 1,25-4,77). Meðalsvæði undir blóðþéttiferli (AUC) KRYSTEXXA á móti tímaferli að jöfnum styrk (AUC_{0-t}) var 445 klst.*µg/ml (mörk: 223-1.040 klst.*µg/ml). Samkvæmt öðrum rannsóknum en klínískum hverfur peglótíkasi brott með nýrum/þvagi. PEG-hlutinn er líklegur til að hverfa að mestu brott með þvagi.

Lyfjahvarfagreining sjúklingahóps sýndi að aldur, kyn og þyngd hafði ekki áhrif á lyfjahvörf peglótíkasa. Mótefni gegn peglótíkasa tengdust aukningu á kreatínínúthreinsun og V_c samkvæmt hólfagreiningunni. Úthreinsun var 0,0145 l/klst. með mörkin 0,00904-0,0229 fyrir enga aukningu mótefna gegn peglótíkasa og 0,0193 l/klst. með mörkin 0,00675-0,0340 fyrir aukningu mótefna gegn peglótíkasa. Dreifirými var 4,45 l með mörkin 2,62-5,89 fyrir enga aukningu mótefna gegn peglótíkasa og 5,77 l með mörkin 2,77-10,6 fyrir aukningu mótefna gegn peglótíkasa.

Lyfjahvörf í fasa 1 sýndu hlutfall á skammtabilinu (0,5-8 mg) í samræmi við C_{max} gildi. Vegna breytilegra AUC-gilda kom ekki í ljós neitt AUC-hlutfall en það gæti endurspeglað mótefnaúthreinsun sumra einstaklinganna.

Lyfhrifa- og lyfjahvarfagreining sýndi að hærri skammtar tengdust lægri þvagsýrustyrk og hraðari lækkun hans en við lægri skammta. Mótefni gegn peglótíkasa tengd úthreinsun peglótíkasa öllu örlítilli örvun á brotthvarfi úrats. Einstaklingar sem ekki voru með mótefni gegn peglótíkasa sem ýttu undir úthreinsun peglótíkasa sýndu marktæk áhrif á örvun brotthvarfs úrats. Hvorki líkamsþyngd né kreatínínúthreinsun í upphafi höfðu marktæk áhrif á lyfhrifasvörun.

Sérstakir sjúklingahópar

Formlegar rannsóknir fóru ekki fram á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á lyfjahvörfum peglótíkasa. Alls 32% (27 af 85) sjúklinga sem fengu KRYSTEXXA 8 mg á 2 vikna fresti voru með kreatínínúthreinsun $\leq 62,5$ ml/min.

Engar formlegar rannsóknir hafa farið fram til að meta áhrif skertrar lifrarstarfsemi.

34% (29 af 85) sjúklinga sem fengu KRYSTEXXA 8 mg á 2 vikna fresti í klínískum rannsóknum voru 65 ára eða eldri og 12% (10 af 85) voru 75 ára eða eldri. Enginn heildarmunur á öryggi og verkun kom fram á milli eldri og yngri sjúklinga en ekki er hægt að útiloka meira næmi sumra eldri einstaklinga. Ekki er þörf á skammtabreytingum hjá sjúklingum 65 ára og eldri.

Lyfjahvörf KRYSTEXXA hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum og unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta þar sem KRYSTEXXA var notað hjá rottum og hundum, fundust frymisbólur í mismunandi vefjum sem innihéldu peglótíkasa. Magn af frymisbólum og fjöldi vefja sem varð fyrir slíkri myndun virtist fara bæði eftir skammtastærð peglótíkasa og meðferðarlengd. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður séu klínískt markverðar; hins vegar komu engar aukaverkanir fram þrátt fyrir myndun frymisbólanna.

Ekki hafa verið gerðar forklínískar rannsóknir til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif og eiturverkanir á erfðaeefni.

Í rannsókn á ungafullum rottum benti ekkert til eiturvekana á fósturvísa eða vanskapandi áhrifa við 46-faldan klínískan skammt (AUC). Ekki komu fram nein áhrif á frjósemi karl- eða kvenrotta. Þroskarannsóknir fyrir og eftir fæðingu hjá rottum, ásamt rannsóknum á þroska fóstura og fósturvísa hjá kaninum eru yfirstandandi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumvetnisfosfat tvíhýdrat
Natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

2 ár.

Efnislegt og efnafræðilegt jafnvægi KRYSTEXXA þegar það er þynnt í 250 ml natríumklóríðlausn 4,5 mg/ml (0,45%) eða 9 mg/ml (0,9%) hefur verið staðfest í 4 klukkustundir við 2°C til 8°C og við stofuhita (20°C til 25°C), ef lausnin er blönduð eins og lýst er í kafla 6.6. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið samstundis. Ef þynnt lausnin er ekki notuð strax er hægt að geyma hana í kæli (2°C til 8°C). Nota skal lausnina innan 4 klukkustunda frá þynningu (sjá kafla 6.6).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Hristið ekki.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

2 ml hettuglas (gerð I gler) með teflonhúðuðum brómóbútýl gúmmítappa og álinnsigli með polypropylene flettiloki, inniheldur 1 ml innrennslisþykkni, lausn.

Pakkningastærðir: 1 hettuglas

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um undirbúning:

- Skoða skal hettuglasið með KRYSTEXXA með tilliti til agna og litabreytinga fyrir þynningu og lyfjagjöf. Eingöngu má nota lausnir sem eru tærar eða örlítið ópallýsandi, litlausar og lausar við sýnilegar agnir.
- Tryggja skal að smitsæðar aðferðir séu viðhafðar við undirbúning innrennslisins. Ekki skal hrista hettuglasið.
- Draga skal 1 ml af lausn úr hettuglasinu upp í smitsæfða sprautu.
- 1 ml af KRYSTEXXA er svo sprautað í stakan 250 ml poka af natríumklóríði 4,5 mg/ml (0,45%) eða 9 mg/ml (0,9%) inndælingarlausn fyrir innrennsli.

- Hvolfa skal varlega innrennslispokanum með þynntri KRYSTEXXA lausninni nokkrum sinnum til að tryggja góða blöndun. Ekki skal hrista innrennslispokann með þynntri KRYSTEXXA lausninni.
- Fyrir lyfjagjöf skal leyfa þynntri lausn af KRYSTEXXA að ná stofuhita. Ekki skal hita KRYSTEXXA í hettuglasi eða sem innrennslisvökva í bláæð (t.d. með heitu vatni eða í örbylgjuofni).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/810/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8.janúar 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát sem lýst er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem tilgreindar eru í lyfjagátaráætlun eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) samþykkir.

Í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ skal leggja sérhverja uppfærslu á áætlun um áhættustjórnun fram samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR).

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.>

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Leggja skal fram samantekt um öryggi lyfsins samkvæmt venjulegum skilyrðum.

- **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Á ekki við.

- **SKYLDA TIL AÐGERÐA EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
M0402: Áhorfsrannsókn innan ESB á peglótíkasa eftir markaðssetningu Umsækjandi skal framkvæma langtíma áhorfsrannsókn innan ESB sem á að enda í desember 2018 varðandi öryggisupplýsingar um notkun peglótíkasa hjá fullorðnum sjúklingum með þvagsýrudreyra sem eru með alvarlega, veiklandi, langvinna þvagsýrugigt ásamt útfellingum og upplýsingar um verkun og öryggi hjá sjúklingum sem fá meðferð öðru sinni. Umsækjandi skal leggja fram árlega bráðabirgðaskýrslu.	Rannsóknar- áætlun innan 2 mánaða eftir ákvörðun nefndar

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

KRYSTEXXA 8 mg innrennslisþykkni, lausn
peglótíkasi

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 8 mg af peglótíkasa (8 mg/ml þykkni).

3. HJÁLPAREFNI

Tvínatríumvetnisfosfat tvíhýdrat, natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Hristið ekki.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/810/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

KRYSTEXXA 8 mg innrennslisþykkni, lausn
peglotíkasi
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

8 mg/1 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

KRYSTEXXA 8 mg innrennslisþykkni, lausn peglótíkasi

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um KRYSTEXXA og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð KRYSTEXXA
3. Hvernig nota á KRYSTEXXA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á KRYSTEXXA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um KRYSTEXXA og við hverju það er notað

KRYSTEXXA inniheldur virka efnið peglótíkasa. Peglótíkasi tilheyrir flokki þvagsýrugigtarlyfja.

Peglótíkasi er notaður til þess að meðhöndla alvarlega, langvarandi þvagsýrugigt hjá fullorðnum sjúklingum sem einnig eru með eina eða fleiri sársaukafulla þvagsýruútfellingu undir húð sem truflar dagleg störf og sem svara ekki meðferð eða mega ekki taka þvagsýrugigtarlyf.

Verkun KRYSTEXXA

Fólk með þvagsýrugigt hefur of mikla þvagsýru í líkamanum. Þvagsýra safnast fyrir sem kristallar í liðum, nýrum og öðrum líffærum og þetta getur valdið miklum sársauka, roða og þrota (bólgu). KRYSTEXXA inniheldur ensím sem kallast úríkasi sem breytir þvagsýru í efni sem heitir allantóín sem hverfur hæglega burt með þvagi.

2. Áður en þú færð KRYSTEXXA

Ekki má nota KRYSTEXXA:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir peglótíkasa, öðrum úríkasa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef um er að ræða sjaldgæfan blóðsjúkdóm sem nefnist glúkósa-6-fosfat dehydógenasaskortur (G6PD-skortur). Læknirinn athugar hugsanlega hvort þú þjáist af G6PD-skorti áður en meðferð er hafin með KRYSTEXXA.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni eða hjúkrunarfræðingnum áður en KRYSTEXXA er notað:

- ef þú tekur önnur lyf til þess að lækka þvagsýrugildi
- ef þér hefur verið sagt að þú sért með hjartabilun
- ef þér hefur verið sagt að þú sért með ensímshort sem veldur blóðleysi
- ef þú vegur meira en 100 kg
- ef þú hefur áður fengið meðferð með KRYSTEXXA

Eftirlit meðan á meðferð stendur

Læknirinn mælir þvagsýrugildi í blóðinu fyrir hvern skammt til að tryggja að þörf sé á áframhaldandi meðferð með KRYSTEXXA.

Börn og unglingar

Notkun KRYSTEXXA hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum eða unglingum yngri en 18 ára. Því er ekki mælt með notkun lyfsins hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða KRYSTEXXA

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega mikilvægt er að láta lækninn vita ef einhver þvagsýrulækkandi lyf eru notuð (svo sem allópúrinól eða Febuxostat) eða lyf sem innihalda pólýetýlen glýkól (PEG) (svo sem pegýlerað interferón eða Doxorubicin). Þessi lyf geta valdið meiri hættu á aukaverkum tengdum innrennsli.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Ekki skal nota KRYSTEXXA á meðgöngu eða við brjóstagið þar sem ekki er vitað hvaða áhrif það getur haft á barnið.

Akstur og notkun véla

KRYSTEXXA hefur lítil sem engin áhrif á getu til aksturs. Ef fram kemur vanlíðan, einkenni eins og svimi, höfuðverkur eða þreyta eftir töku KRYSTEXXA, skal ekki aka eða nota vélar.

KRYSTEXXA inniheldur natríum

KRYSTEXXA inniheldur 4,2 mg af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. nær laust við natríum.

3. Hvernig nota á KRYSTEXXA

Læknir eða hjúkrunarfræðingur með reynslu af meðferð alvarlegrar, langvarandi þvagsýrugigtar á að gefa KRYSTEXXA inni á heilbrigðisstofnun.

Hve mikið er gefið af KRYSTEXXA

Ráðlagður skammtur af KRYSTEXXA er 8 mg. Skammti er ekki breytt eftir þyngd, aldri eða nýrnasjúkdómi.

Áður en meðferð með KRYSTEXXA er hafin gæti læknirinn mælt með að taka önnur lyf (eins og andhistamín, parasetamól eða barkstera) til að draga úr hættu á að þú fái innrennslistengdar aukaverkanir við meðferðinni. Taka skal lyfin samkvæmt fyrirmælum læknis.

Hvernig KRYSTEXXA er gefið

KRYSTEXXA er dælt hægt inn í æð (innrennsli í bláæð) og meðferðin tekur um 2 klukkustundir og stundum lengur. Ef fram koma ofnæmisviðbrögð meðan á innrennslinu stendur getur verið að læknirinn hætti eða breyti meðferðinni. Hugsanlega biður læknirinn sjúkling um að bíða að meðferð lokinni til að tryggja að engin innrennslistengd ofnæmisviðbrögð komi fram.

Þú munt fá KRYSTEXXA á 2 vikna fresti.

Ef meðferð með KRYSTEXXA er hætt, en síðar hafin að nýju, er möguleiki á að hætta á innrennslistengdum aukaverkunum aukist, þar á meðal á alvarlegum, bráðum ofnæmisviðbrögðum (bráðaofnæmi). Í slíkum tilfellum fylgist læknir vel með sjúklingi þegar meðferð er hafin á ný.

Læknirinn mælir líka þvagsýru í blóðinu fyrir hvern skammt til að tryggja að þörf sé á áframhaldandi meðferð með KRYSTEXXA.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Alvarlegu aukaverkanirnar sem oftast var tilkynnt um eru: alvarleg, bráð ofnæmisviðbrögð (**algengar**), aukaverkanir tengdar innrennsli (**mjög algengar**) og þvagsýrugigtarköst (**mjög algengar**).

KRYSTEXXA er gefið inn af lækni eða hjúkrunarfræðingi sem hefur eftirlit með aukaverkunum við lyfjagjöf og í ákveðinn tíma eftir lyfjagjöfina.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (**algengar**) eru yfirlið, skyndilegt blóðþrýstingsfall og hjartastopp. Ofnæmisviðbrögð koma yfirleitt fram innan 2 klukkustunda eftir innrennsli en mögulega síðar.

Ef skyndilega verður vart við:

- bólgu í hálsi, tungu eða öðrum líkamshluta
- þrengsli í hálsi, hæsi eða erfiðleika við að kyngja
- mæði, soghljóð eða öndunarörðugleika
- útbrot, kláða eða ofsakláða

skal láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita SAMSTUNDIS þar sem þetta geta verið merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Algengustu merki og einkenni staðbundinna innrennslistengdra aukaverkana voru: roði á stungustað, kláði og útbrot. Algengustu merki og einkenni almennra innrennslistengdra aukaverkana voru: ofsakláði, mæði, roði í andliti, svitaframleiðsla, óþægindi eða verkur fyrir brjósti, hrollur og hár blóðþrýstingur.

Hugsanlega eru meiri líkur á að ofnæmisviðbrögð komi fram hjá sjúklingum sem eru þyngri en 100 kg.

Aukning þvagsýrugigtarkasta kemur oft fram þegar notkun KRYSTEXXA er hafin. Læknirinn kann að ávísar lyfjum sem draga úr líkum á þvagsýrugigtarköstum eftir að notkun KRYSTEXXA er hafin.

Ekki þarf að hætta notkun KRYSTEXXA vegna þvagsýrugigtarkasts.

Mjög algengar aukaverkanir (fleiri en 1 af hverjum 10): ofsakláði, útbrot á húð, kláði, þurr eða ert húð, ógleði

Algengar aukaverkanir (allt að 1 af hverjum 10): há blóðsykursgildi, uppköst, liðbólgur, flensulík einkenni

Sjaldgæfar aukaverkanir: (allt að 1 af hverjum 100): versnun hjartasjúkdóms sem nefnist hjartabilun, húðsýking, hækkun kalíumgilda í blóði

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): eyðing rauðra blóðkorna

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. Hvernig geyma á KRYSTEXXA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða og öskju á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þetta lyf er geymt á heilbrigðisstofnuninni þar sem það er gefið inn.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Frá bakteríufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið samstundis. Ef þynnt lausnin er ekki notuð strax er hægt að geyma hana í kæli (2°C til 8°C). Nota skal lausnina innan 4 klukkustunda frá þynningu.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við agnir eða litabreytingar á þynntri lausninni.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

KRYSTEXXA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er peglótíkasi. Hvert hettuglas inniheldur 8 mg af peglótíkasa (8 mg/ml þykkni).
- Önnur innihaldsefni eru tvínatríumvetnisfosfat tvíhýdrat, natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti KRYSTEXXA og pakkingastærðir

KRYSTEXXA 8 mg innrennslisþykkni, lausn, kemur í 2 ml glerhettuglösum sem innihalda 1 ml af þykkni. KRYSTEXXA er tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus lausn.

Pakkingastærð með 1 hettuglasi.

Markaðsleyfishafi

Crealta Pharmaceuticals Ireland Limited

Commercial House, Millbank Business Park, Lower Lucan Road, Lucan, Co. Dublin
Írland

Framleiðandi

United Drug, plc

United Drug House

Magna Business Park

Magna Drive, Citywest Road

Dublin 24

Írland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Undirbúa þarf KRYSTEXXA á eftirfarandi hátt:

Leiðbeiningar um undirbúning innrennslislausnarinnar:

- Skoða skal hettuglasið með KRYSTEXXA með tilliti til agna og litabreytinga fyrir þynningu og lyfjagjöf. Eingöngu má nota lausnir sem eru tærar eða örlítið ópallýsandi, litlausar og lausar við sýnilegar agnir.

- Tryggja skal að smitsæfðar aðferðir séu viðhafðar við undirbúning innrennslisins. Ekki skal hrista hettuglasið.
- Draga skal 1 ml af lausn úr hettuglasinu upp í smitsæfða sprautu.
- 1 ml af KRYSTEXXA er svo sprautað í stakan 250 ml poka af natríumklóríði 4,5 mg/ml (0,45%) eða 9 mg/ml (0,9%) inndælingarlausn fyrir innrennsli.
- Hvolfa skal varlega innrennslispokanum með þynntri KRYSTEXXA lausninni nokkrum sinnum til að tryggja góða blöndun. Ekki skal hrista innrennslispokann með þynntri KRYSTEXXA lausninni.
- Fyrir lyfjagjöf skal leyfa þynntri lausn af KRYSTEXXA að ná stofuhita. Ekki skal hita KRYSTEXXA í hettuglasi eða sem innrennslisvökva í bláæð (t.d. með heitu vatni eða í örbylgjuofni).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Viðauki IV

Vísindalegar niðurstöður og ástæður sem mæla með breytingu á skilmálum markaðsleyfisins

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir peglótíkasa eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Tilkynningar um innrennslistengdar aukaverkanir eða bráðafnæmi sem fram komu við samhliða notkun þvagsýrulækkandi lyfja til inntöku voru lagðar fram í þessari samantekt um öryggi lyfsins, þar sem tilkynnt var um innrennslistengdar aukaverkanir í 28 tilvikum og í 9 tilvikum var tilkynnt um bráðafnæmi. Þar sem hugsanlega hefði verið hægt að koma í veg fyrir þróun þessara aukaverkana, a.m.k. í sumum þessara tilvika, hefðu sjúklingar ekki verið meðhöndlaðir samhliða með þvagsýrulækkandi lyfjum til inntöku, skal framkvæma breytingu á samantekt á eiginleikum lyfsins þar sem lögð er áhersla á mikilvægi þess að stöðva meðferð með þvagsýrulækkandi lyfjum til inntöku með tilliti til þess að þau geta hugsanlega falið hækkun þvagsýru í sermi (og því aukið hættuna á innrennslistengdum aukaverkunum og bráðafnæmi). Endurskoðuð röð tveggja samsvarandi málsgreina er til að leggja áherslu á tengsl samhliða notkunar þvagsýrulækkandi lyfja til inntöku og þvagsýrumælinga í sermi. Auð auki hefur verið bætt við frekari breytingu þar sem eftirlitstími eftir lok innrennslis er framlengdur úr 1 klst. í 2 klst. sem varúðarráðstöfun, ásamt yfirlýsingu um að einnig hafi verið tilkynnt um síðkomin ofnæmisviðbrögð.

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um bráðafnæmi og innrennslistengdar aukaverkanir, telur nefndin um áhættumat á sviði lyfjagátar því ástæðu vera til breytinga á upplýsingum um lyfið.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingu á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir peglótíkasa telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur peglótíkasa, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á upplýsingum um lyfið séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.