

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KRYSTEXXA 8 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 8 mg peglotikazės (8 mg/ml koncentrato). Vaistinio preparato stiprumas nurodo, kokią peglotikazės dalį sudaro urikazė, neatsižvelgiant į pegiliaciją.

Veiklioji medžiaga peglotikazė yra kovalentinis urikazės, kurią gamina genetiškai modifikuotos *Escherichia coli* padermės bakterijos, ir monometoksipolio (etilenglikolio) konjugatas.

Šio preparato farmakologinio aktyvumo nereikėtų lyginti su kito pegiliuoto ar nepegiliuoto tos pačios terapinės klasės baltymo farmakologiniu aktyvumu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus ar šiek opalescuojantis bespalvis tirpalas, kurio pH yra $7,3 \pm 0,3$.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1. Terapinės indikacijos

KRYSTEXXA skirtas gydyti sunkios formos sekinančia lėtine tofusine podagra sergančius suaugusius pacientus, kuriuos taip pat gali varginti sąnarių kremzlės erozija ir kuriems nepavyko normalizuoti šlapimo rūgšties kiekio kraujo serume didžiausia medicininio požiūriu tinkama ksantino oksidazės inhibitorių doze, arba kuriems šių vaistinių preparatų negalima vartoti (žr. 4.4 skyrių).

Sprendimas gydyti KRYSTEXXA, ar ne, turėtų būti pagrįstas nuolatiniu naudos ir rizikos konkrečiam pacientui vertinimu (žr. 4.4 skyrių).

4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Pradėti ir stebėti gydymą turėtų gydytojai specialistai, turintys sunkios formos gydymui atsparios lėtinės podagros diagnozavimo ir gydymo patirties.

KRYSTEXXA turėtų būti vartojamas sveikatos priežiūros įstaigoje; šį vaistinį preparatą turėtų sulašinti sveikatos priežiūros specialistai, pasirengę suvaldyti anafilaksiją ir reakcijas į infuziją. Infuzijos metu ir ne mažiau kaip 2 valandas po infuzijos reikia atidžiai stebėti pacientą. Būtina užtikrinti galimybę pasinaudoti gaivinimo įranga. Taip pat nustatytos uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 8 mg peglotikazės, kuri kas dvi savaites sulašinama į veną.

Prieš infuziją pacientas turėtų suvartoti paruošiamųjų vaistinių preparatų, kurie sumažintų su infuzija susijusių reakcijų riziką, t. y. iš vakaro ir likus maždaug 30 min. iki infuzijos – antihistaminų, o prieš pat kiekvieną infuziją – paracetamolio ir kortikosteroido (žr. 4.4 skyrių).

Prieš kiekvieną infuziją būtina patikrinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Jei du kartus iš eilės pamatuotas šlapimo rūgšties kiekis viršijo 6 mg/dl (360 µmol/L), KRYSTEXXA lašinti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Prieš pradedant gydymą ir ypač prieš pradedant stebėti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume, pacientai turėtų nutraukti gydymą uratų kiekį mažinančiais geriamaisiais vaistiniais preparatais ir, kol vartojamas KRYSTEXXA, nepradėti vartoti uratų kiekį mažinančių geriamųjų vaistinių preparatų (žr. 4.4 skyrių).

Optimali gydymo trukmė nenustatyta (žr. 4.4 skyrių). Gydymo trukmė priklauso nuo išsilaikančios reakcijos į gydymą (šlapimo rūgšties kiekis serume < 6 mg/dl) trukmės ir klinikinio sprendimo.

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Atsižvelgiant į tai, kad peglotikazę vartojant pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis arba didesnis kaip 50 ml/min., šio vaistinio preparato veiksmingumo ir saugumo charakteristikos yra panašios, pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, koreguoti dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vyresnio amžiaus pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

KRYSTEXXA saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

KRYSTEXXA, kartą atskiestas 250 ml 4,5 mg/ml (0,45 %) arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu, lašinamas į veną ne mažiau kaip 2 valandas maždaug 2 ml/min. greičiu.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės (G6PD) trūkumas ir kiti ląstelių medžiagų apykaitos sutrikimai, kurie sukelia hemolizę ir methemoglobinemiją. Prieš pradedant gydymą KRYSTEXXA, reikėtų patikrinti visus pacientus, kuriems iškilęs didesnis G6PD trūkumo pavojus, (t. y. pacientai, kilę iš Afrikos ar Viduržemio jūros regiono valstybių).

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Reikėtų nuolat vertinti gydymo naudos ir rizikos kiekvienam konkrečiam pacientui santykį, atsižvelgiant į poveikį tofusių skaidymuisi, reakciją į infuziją, podagros paūmėjimo pavojų ir galbūt padidėjusį širdies veiklos sutrikimo pavojų. Be to, reikėtų atsižvelgti į ilgalaikį profilaktiškai vartojamų vaistinių preparatų nuo reakcijų į infuziją, pvz., gliukokortikoidų, keliamą pavojų.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenų apie ilgalaikio gydymo poveikį nedaug. Į tai reikėtų atsižvelgti priimant sprendimą dėl ilgesnio kaip 6 mėnesių trukmės gydymo.

Su infuzija susijusios reakcijos ir anafilaksija

KRYSTEXXA gali sukelti sunkias alergines reakcijas, įskaitant anafilaksinį šoką ir širdies sustojimą. Rekomenduojama ypatingą dėmesį skirti pacientams, kurie jau serga širdies ir plaučių ligomis.

Prieš gydymą pacientams reikėtų skirti antihistaminų, kortikosteroidų ir paracetamolio ir ne mažiau kaip valandą po infuzijos atidžiai stebėti, ar neprasideda nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.8 skyrių), požymis. Jei

vartojant vaistinį preparatą prasidėtų reakcija į infuziją, bendrosios praktikos gydytojo sprendimu infuzija gali būti sulėtinta, sustabdyta ir vėl atnaujinta mažesniu greičiu.

Nustatyta, kad dauguma su infuzija susijusių reakcijų įvyksta tuomet, kai dėl peglotikazę veikiančių antikūnų susidarymo, t. y. kai šlapimo rūgšties koncentracija kraujo serume viršija 6 mg/dl (360 μmol/L), organizmas nebereaguoja į gydymą. Todėl prieš kiekvieną infuziją būtina patikrinti šlapimo rūgšties kiekį kraujo serume. Jei du kartus iš eilės nustatoma, kad šlapimo rūgšties kiekis serume yra didesnis kaip 6 mg/dl, gydymą KRYSTEXXA reikėtų nutraukti.

Kadangi tuo pačiu metu vartojant uratų kiekį mažinančius geriamuosius vaistinius preparatus galima ir nepastebėti, kad šlapimo rūgšties koncentracija serume padidėjo, nes į gydymą nebereaguoja, pacientams, kurie tuo pačiu metu gydomi uratų susidarymą mažinančiais vaistiniais preparatais, gali padidėti reakcijų į infuziją ir (arba) anafilaksijos rizika. Todėl rekomenduojama nutraukti gydymą uratų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais prieš pradedant gydyti KRYSTEXXA ir netaikyti jo tol, kol jis vartojamas.

Ūminiai podagros priepuoliai (podagros paūmėjimas)

Pradėjus gydymą, dažnai padaugėja podagros paūmėjimo atvejų, tikriausiai dėl to, kad į apytaką patenka audiniuose susikaupę uratai. Norint sumažinti podagros paūmėjimo pradėjus vartoti KRYSTEXXA tikimybę, rekomenduojama profilaktika kolchicinu arba kitais nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo. Šį gydymą patariama pradėti likus savaitei iki KRYSTEXXA vartojimo pradžios ir tęsti ne mažiau kaip 6 mėnesius, nebent pacientui negalima vartoti šio vaistinio preparato arba šis jo netoleruoja.

Nereikia nutraukti gydymo KRYSTEXXA dėl podagros paūmėjimo, tik paūmėjimą reikėtų tuo pačiu metu valdyti kiekvienam konkrečiam pacientui tinkamu būdu. Nepertraukiamas gydymas peglotikaze sumažina podagros paūmėjimo dažnį ir intensyvumą.

Kongestinis širdies nepakankamumas

Oficialiai neiširta, kaip KRYSTEXXA veikia sergančiuosius kongestiniu širdies nepakankamu, bet, atlikus klinikinius tyrimus, nustatyta, kad nedaugeliui peglotikaze gydytų širdies ir kraujagyslių sutrikimų turinčių pacientų kongestinis širdies nepakankamumas paūmėjo. Reikėtų atsargiai elgtis su kongestiniu širdies nepakankamu sergančiais pacientais – po infuzijos būtina juos atidžiai stebėti.

Hemolizė ir (arba) methemoglobinemija

Jei KRYSTEXXA vartojantiems pacientams išsivysto hemolizė ir (arba) methemoglobinemija, gydymą reikėtų tuoj pat ir ilgam nutraukti bei imtis atitinkamų priemonių.

Daugiau kaip 100 kg sveriantys pacientai

Pastebėta, kad daugiau kaip 100 kg sveriančių pacientų reakcija mažesnė, tačiau dėl mažos imties neaišku, ar daugiau kaip 100 kg svorio pacientams skirta dozė buvo optimali poveikiui pasiekti. Be to, dideli peglotikazę veikiančių antikūnų titrai ir su infuzija susijusios reakcijos parodė, kad šiai svorio grupei būdingas didesnis polinkis jiems atsirasti (žr.4.8 skyrių).

Pakartotinis gydymas KRYSTEXXA

Turima labai nedaug duomenų apie pakartotinį gydymą po to, kai jis buvo nutrauktas daugiau nei 4 savaites. Dėl KRYSTEXXA imunogeniškumo šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams gali padidėti su infuzija susijusių reakcijų rizika, įskaitant anafilaksiją. Todėl rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus, kuriems gydymas buvo nutrauktas, o vėliau KRYSTEXXA infuzijos taikytos pakartotinai.

Gaunamas natrio kiekis

Vienoje KRYSTEXXA dozėje yra 4,2 mg natrio (mažiau kaip 1 mmol) (praktiškai be natrio).

4.5. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Kadangi peglotikazę veikiantys antikūnai gali jungtis su KRYSTEXXA sudėtyje esančiu polietilenglikoliu (PEG), jie gali jungtis ir su kitais pegiliuotais vaistiniais preparatais. Ar susidarius peglotikazę veikiantiems antikūnams, gali sumažėti kitų pegiliuotų vaistinių preparatų veiksmingumas, nežinoma.

4.6. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie KRYSTEXXA vartojimą nėštumo metu nėra. Žiurkių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimai tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Šiuo metu vykstančių toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų rezultatų nėra (žr. 5.3 skyrių). Nerekomenduojama vartoti KRYSTEXXA nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar peglotikazė ar jos metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Todėl KRYSTEXXA neturėtų būti vartojamas žindant, nebent neabejotina nauda motinai galėtų viršija nežinomą riziką naujagimiui ar kūdikiui.

Vaisingumas

Poveikio vyrų ir moterų vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

KRYSTEXXA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jei pacientams pasireiškia su gydymu susiję požymiai, turintys poveikio jų gebėjimui susikaupti ir reaguoti (t. y. galvos skausmas ar svaigimas), jiems patariama nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šis poveikis sumažės.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta atliekant kontroliuojamuosius klinikinius tyrimus, buvo anafilaksija, kuri pasireiškė 6,5 % (8 iš 123) pacientų, kas dvi savaites gydytų 8 mg ; reakcijos į infuziją, kurios pasireiškė 26 % pacientų ir podagros paūmėjimai, kurie buvo dažnesni pirmuosius tris gydymo mėnesius.

Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta atliekant III fazės klinikinius tyrimus, klasifikuojamos taip (žr. 1 lentelę): labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos ($\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje ir organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal sunkumą – nuo sunkiausių iki lengviausių.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažna: hiperglikemija Nedažna: hiperkalemija
Širdies sutrikimai	Nedažna: kongestinio širdies nepakankamumo paūmėjimas
Virškinamojo trakto sutrikimai	Labai dažna: pykinimas Dažna: vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažna: dermatitas, urtikarija, niežulys, odos sudirginimas, odos išsausėjimas Nedažna: celiulitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažna: podagros paūmėjimas Dažna: sąnarių patinimas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nepastebėta: hemolizė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažna: su infuzija susijusi reakcija Dažna: anafilaksija, į gripą panaši liga

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos gali pasireikšti pradėjus bet kokią infuziją, nepaisant to, kad prieš tai pacientas išgėrė antihistaminio vaistinio preparato, jam į veną buvo suleista kortikosteroido ir (arba) paracetamolio, ir dažniausiai per valandą nuo infuzijos pabaigos jos išnyksta. Pirmoji reakcija į infuziją paprastai atsiranda po 2-osios– 4-osios infuzijos.

Dažniausi yra šie vietinės reakcijos į infuziją požymiai ir simptomai: eritema, niežulys ir išbėrimas. Dažniausi sisteminės reakcijos į infuziją požymiai ir simptomai yra urtikarija, dusulys, raudonis, pagausėjęs prakaitavimas (hiperhidrozė), nemalonūs pojūtis arba skausmas krūtinėje, drebulys ir hipertenzija.

Anafilaksija (kuriai būdingas švilpesys kvėpuojant (stridoras), švokštimas, perioralinė ar liežuvio edema arba hemodinaminis nestabilumas su išbėrimu ar urtikarija arba be jų) pasitaikė 14 (5,1 %) iš 273 klinikinių tyrimų metu KRYSTEXXA gydytų pacientų. Vienam pacientui, kuris kas 4 savaites gaudavo 8 mg KRYSTEXXA, pasireiškė uždelsta padidinto jautrumo reakcija.

91 % pacientų, kuriems klinikinių tyrimų metu pasireiškė su infuzija susijusi reakcija, dėl susidariusių peglotikazę veikiančių antikūnų šlapimo rūgšties kiekis kraujo serume buvo didesnis nei 6 mg/dl (360 μmol/L).

Išryškėjo tendencija, kad su infuzija susijusios reakcijos dažnesnės tarp daugiau kaip 100 kg svorio pacientų. Pranešta, kad jos atitinkamai pasireiškė 54 % nuo 70 iki ≤100 kg svorio grupės pacientų, 70 % nuo >100 iki ≤120 kg svorio grupės pacientų ir 75 % >120 kg svorio grupės pacientų.

Daugelis su infuzija susijusių reakcijų išnyko sulėtinus arba sustabdžius infuziją prieš atnaujinant ją lėtesniu tempu. Kitos išnyko papildomai į veną leidžiant skysčius, gliukokortikoidus ar antihistaminus, arba nutraukus infuziją ir panaudojus epinefriną anafilaksijos reakcijai sustabdyti.

Po pateikimo rinkai pranešta apie sunkias anafilaksines reakcijas, įskaitant sąmonės praradimą, kraujagyslių funkcijos nepakankamumą ir širdies sustojimą, dėl kurių ligonį reikėjo perkelti į skubios pagalbos skyrių.

Podagros paūmėjimai

Pradėjus gydymą KRYSTEXXA, podagros paūmėjimai gali padažnėti, nepaisant podagros profilaktikos kolchicinu arba nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo, bet po 3 mėn. gydymo KRYSTEXXA podagros paūmėjimai darosi retesni ir ne tokie sunkūs.

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad per pirmuosius tris mėnesius podagra paūmėjo 75 % pacientų, kurie kas dvi savaites gavo 8 mg KRYSTEXXA, palyginti su 54 % placebo gydytų pacientų. Per kitus tris mėnesius tų pačių grupių pacientų podagros paūmėjimų santykis buvo 41 % ir 67 %, o kas dvi savaites vienerius metus 8 mg peglotikazės vartojusių pacientų podagros paūmėjimai buvo reti.

Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu peglotikazę veikiantys antikūnai (IgM ir IgG) susidarė 89 % pacientų, kas dvi savaites gydytų 8 mg KRYSTEXXA, ir 15 % placebo vartojusių pacientų organizmuose. Be to, 41 % 8 mg KRYSTEXXA kas dvi savaites vartojusių pacientų organizmuose susidarė polietilenglikolį veikiančių antikūnų.

Dideli peglotikazę veikiančių antikūnų titrai buvo susiję su nesėkmingu šlapimo rūgšties kiekio (<6 mg/dl) sunormalėjimo išsilaikymu.

Be to, labiau į infuziją reagavo didesnius peglotikazę veikiančių antikūnų titrus turintys pacientai: 46 % (18 iš 39) pacientų, kas dvi savaites vartojusių KRYSTEXXA, palyginti su 9 % (4 iš 46) pacientų, kurių antikūnų titrai buvo maži arba kurių jie neturėjo.

4.9. Perdozavimas

Atliekant klinikinius tyrimus, apie KRYSTEXXA perdozavimo atvejus nepranešta. Didžiausia klinikinių tyrimų metu į veną sykiu sulašinta dozė buvo 12 mg. Po vaistinio preparato pateikimo rinkai sukauptų duomenų ataskaitoje nurodytas atvejis, kai pacientui buvo sulašintas dviejų buteliukų turinys (16 mg), tačiau su KRYSTEXXA vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų nepasireiškė.

Rekomenduojama pacientus, kuriems galėjo būti sulašinta pernelyg didelė vaistinio preparato dozė, stebėti ir imtis bendrųjų palaikomųjų priemonių, nes specialaus priešnuodžio nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1. Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo podagros, kiti vaistiniai preparatai nuo podagros, ATC kodas – M04AX02.

Peglotikazė yra urikazės fermentas, konjuguotas su metoksipolietilenglikoliu (mPEG), esant vidutiniam mPEG 40,8 molio baltymo moliui pakaitos laipsniui (mPEG 10,2 molio monomeriniam subrendusio homotetramerinio urikazės baltymo subvienetui). Vidutinė peglotikazės molekulinė masė yra maždaug 545 kDa, iš kurių baltymo dalis sudaro maždaug 137 kDa.

Veikimo mechanizmas

Peglotikazė katalizuoja šlapimo rūgšties virsmą inertiniu, vandenyje gerai tirpstančiu metabolitu alantoinu; vandenilio peroksidas ir anglies dioksidas yra šalutiniai oksidacijos produktai Alantoinui šalinantis per inkstus, mažėja šlapimo rūgšties kiekis kraujo serume. Taip susidaro koncentracijos gradientas tarp šlapimo rūgšties kraujo serume ir mononatrio urato sankaupų audiniuose ir (arba) sąnariuose, sukeliantis urato dalelių judėjimą iš audinių ir (arba) sąnarių, dėl ko šlapimo rūgštis gali pavirsti alantoinu.

Farmakodinaminis poveikis

Atliekant klinikinius tyrimus, pacientų, kas dvi savaites gydytų 8 mg KRYSTEXXA, šlapimo rūgšties koncentracija kraujo plazmoje praėjus maždaug 24 val. nuo pirmosios peglotikazės dozės sulašinimo sumažėjo iki vidutiniškai 0,7 mg/dl, o placebo vartojusių pacientų – iki 8,2 mg/dl.

Šlapimo rūgšties koncentracija kraujo plazmoje mažėjo didėjant peglotikazės dozei ar koncentracijai. Sulašinus vienkartinės 8 mg ir 12 mg dozes, šlapimo rūgšties koncentracija kraujo plazmoje daugiau kaip 12 dienų buvo mažesnė už tirpumo koncentraciją, siekiančią 6 mg/dl.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

KRYSTEXXA veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant du kartotinius pagrindinius III fazės tyrimus (GOUT 1 ir GOUT 2), kuriuose dalyvavo 212 suaugusių pacientų, sergančių gydymui alopurinoliu atsparia lėtine podagra.

Atsitiktinės atrankos būdu pacientai santykiu 2:2:1 buvo suskirstyti į tris grupes; 6 mėnesius jiems kas 2 arba 4 savaites buvo lašinama po 8 mg KRYSTEXXA arba placebo. Gydymo pradžioje vidutinė šlapimo rūgšties koncentracija kraujo plazmoje buvo 9,8 mg/dl. Gydymo pradžioje septyniasdešimt vienas procentas (71 %) pacientų turėjo tofusų. Per 18 mėn. iki dalyvavimo tyrime podagra kiekvienam pacientui paūmėjo vidutiniškai 10 kartų.

Atliekant abu tyrimus, pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems pasireiškė reakcija į gydymą ir kurių kraujo plazmoje šlapimo rūgšties koncentracija ne mažiau 80 % laiko nuo 3-o iki 6-o mėn. buvo mažesnė nei 0,36 mmol/L (6 mg/dl), dalis.

Kaip matyti iš 2 lentelės, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebo, tarp pacientų, kuriems kas 2 savaites buvo lašinama po 8 mg KRYSTEXXA, buvo daugiau pacientų, kuriems pasireiškė reakcija į gydymą. Visą 6 mėn. gydymo laikotarpį tiriamųjų, kuriems pasireiškė reakcija į gydymą, šlapimo rūgšties koncentracija kraujo plazmoje buvo < 6 mg/dl. Nors 4 savaitių dozavimo režimas taip pat buvo veiksmingas pirminės vertinamosios baigties požiūriu, jis buvo susijęs su didesniu reakcijų į infuzijas dažniu.

2 lentelė. Šlapimo rūgšties koncentracija kraujo plazmoje siekė < 6 mg/dl ne mažiau kaip 80 % laiko (nuo 3-o iki 6-o mėn.)

Gydymo grupė	N	Reakcijos į gydymą kriterijus atitikusių tiriamųjų skaičius (%)	95 % pasikliautinis intervalas ¹	p vertė ²
GOUT³ 1				
Peglotikazė, 8 mg kas 2 savaites	43	20 (47 %)	[32–61 %]	<0,001
Peglotikazė, 8 mg kas 4 savaites	41	8 (20 %)	[7–32 %]	0,044
Placebas	20	0 (0 %)		
GOUT³ 2				
Peglotikazė, 8 mg kas 2 savaites	42	16 (38 %)	[23–53 %]	<0,001
Peglotikazė, 8 mg kas 4 savaites	43	21 (49 %)	[34–64 %]	<0,001
Placebas	23	0 (0 %)		

¹ Tiriamųjų, kurie reagavo į gydymą, skaičiaus peglotikazės ir placebo grupėse skirtumų 95 % pasikliautinis intervalas.

² P vertė taikant Fišerio tikslųjų kriterijų peglotikazės ir placebo grupėms palyginti.

³ GOUT = *Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy* (Podagros išeitys ir uratų kiekį mažinantis gydymas).

Gydymo poveikį tofusams vertino duomenų apie pacientui paskirtą gydymą neturintis pagrindinio duomenų vertintojo funkcijas vykdeš specialistas radiologas (angl. *Central Reader*), atlikęs standartizuotą skaitmeninės fotografijos ir vaizdo duomenų analizę. Iš 3 lentelėje pateiktų 6-ojo mėnesio duomenų matyti, kad 29 % pacientų, kuriems kas 2 savaites buvo lašinama po 8 mg peglotikazės, ir 6,9 % pacientų, kurie vartojo placebo, pasireiškė pilna tofusų reakcija į gydymą (t. y. bent vienas tikslinis tofusas visiškai išsiskaidė, naujų tofusų neatsirado, o esami tofusai neprogresavo); pacientai, kurių duomenų trūksta, buvo priskirti prie nesėkmingo gydymo atvejų ir nebuvo įtraukti į šiuos duomenis.

3 lentelė. Bendri tofusų išsiskaidymo duomenys (Jungtinė tyrimų GOUT 1 IR GOUT 2 analizė)

Vertinimo laikas	8 mg peglotikazės dozė kas 2 savaitės (N = 62)		Placebas (N = 29)		p vertė ³
	N ¹	Pacientų, kurių organizme tofusų nebeliko, skaičius (%) ²	N ¹	Pacientų, kurių organizme tofusų nebeliko, skaičius (%) ²	
13 savaitė	46	10 (16,1 %)	25	0 (0,0 %)	p≤0,05
19 savaitė	44	16 (25,8 %)	26	2 (6,9 %)	p≤0,05
25 savaitė	40	18 (29,0 %)	25	2 (6,9 %)	p≤0,05

¹ Pacientų, kurių duomenys sukaupiti, skaičius.

² Pacientai, kurių duomenų trūksta, priskirti prie nesėkmingo gydymo atveju.

³ P vertė taikant Fišerio tikslųjį kriterijų peglotikazės ir placebo grupėms palyginti.

Pacientų, kuriems kas 2 savaites į veną buvo lašinama po 8 mg peglotikazės, vertinimo pagal sveikatos vertinimo klausimyno paciento bendro vertinimo skalę (angl. *Health Assessment Questionnaire – Patient Global Assessment*, PGA) balų skaičius gydymo pradžioje buvo 42,4, o 25-ą savaitę – 27,1, o placebo vartojusių grupėje – atitinkamai 51,6 ir 53,4 (p≤0,001).

Pacientų, kuriems kas 2 savaites į veną buvo lašinama po 8 mg peglotikazės, vertinimo pagal sveikatos vertinimo klausimyno negalios indeksą (angl. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI) balų skaičius gydymo pradžioje buvo 1,1, o 25-ą savaitę – 0,84, o placebo vartojusių pacientų grupėje – atitinkamai 1,2 ir 1,3 (p≤0,01). Pacientų, kuriems kas 2 savaites į veną buvo lašinama po 8 mg peglotikazės, vertinimo pagal skausmo indeksą balų skaičius gydymo pradžioje buvo 44,2, o 25-ą savaitę – 28,4, o placebo vartojusių pacientų grupėje – atitinkamai 53,9 ir 57,2 (p≤0,001).

Kalbant apie kitas antrines vertinamąsias baigtis, palyginti su gydymo pradžia, pacientams, kurie kas 2 savaites vartojo KRYSTEXXA, sumažėjo skausmingų ir patinusių sąnarių kiekis, o placebo vartojusių pacientų grupėje didesnių pokyčių nenustatyta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti KRYSTEXXA tyrimų su vienu arba daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis su tumoru lizės sindromu susijusios hiperurikemijos gydymo ir (arba) prevencijos indikacijai pagrįsti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2. Farmakokinetinės savybės

KRYSTEXXA lašinant į veną, nustatytas laikas iki didžiausios koncentracijos (T_{max}) buvo 2,25 val. (nuo 1,92 iki 4,25 val. sulašinus pirmą dozę). Dėl ilgos peglotikazės pusėjimo trukmės (214 val.: galutinė pusėjimo trukmė – nuo 123 iki 444 val.), taikant 8 mg KRYSTEXXA kas dvi savaites dozavimo režimą, vaistinis preparatas galėjo šiek tiek kauptis organizme. Apskaičiuota vidutinė didžiausia koncentracija (C_{max}) po paskutinės infuzijos buvo 2,17 µg/ml (nuo 1,25 iki 4,77). Vidutinis plotas po KRYSTEXXA koncentracijos kraujo plazmoje ir laiko kreivę esant nuostoviai būsenai (AUC_{0-1}) buvo 445 val.*µg/ml (intervalas: 223–1 040 val.*µg/ml). Iš neklinikinių tyrimų matyti, kad peglotikazė pašalinama per inkstus (su šlapimu). Manoma, kad PEG pasišalina daugiausia su šlapimu.

Populiacijos farmakokinetinių duomenų analizė parodė, kad amžius, lytis ir svoris neturi įtakos peglotikazės farmakokinetinėms savybėms. Peglotikazę veikiantys antikūnai buvo susiję su CL ir V_c didėjimu, kaip nustatyta atlikus segmentinę analizę. Nepadaugėjus peglotikazę veikiančių antikūnų, klirensas siekė 0,0145 L/val. (nuo 0,00904 iki 0,0229), o jų padaugėjus – 0,0193 L/val. (nuo 0,00675 iki 0,0340). Pasiskirstymo tūris padaugėjus peglotikazę veikiančių antikūnų buvo 4,45 L (nuo 2,62 iki 5,89), o nepadaugėjus – 5,77 L (nuo 2,77 iki 10,6).

Atliekant I fazės farmakokinetinius tyrimus, vaistinio preparato dozei kintant nuo 0,5 iki 8 mg, C_{max} vertės taip pat proporcingai keitėsi. Tačiau dėl AUC verčių kintamumo proporcingo AUC pokyčio nenustatyta, o tai galėjo priklausyti nuo antikūnų klirensu kai kurių tiriamųjų organizme.

Farmakokinetinių ir farmakodinaminių savybių analizė atskleidė, kad didesnės dozės buvo susijusios su mažesniu šlapimo rūgšties kiekiu ir greitesniu šio kiekio mažėjimu, nei mažesnės dozės. Peglotikazės antikūnai, kurie yra susiję su jos klirensu, nestipriai paskatino uratų pašalinimą iš organizmo. Tiriamiesiems, kurių organizme nesusidarė peglotikazę veikiančių antikūnų, kurie išvalytų peglotikazę, pasireiškė stiprus poveikis aktyvesniam uratų šalinimui. Nei kūno svoris, nei kreatinino klirensas gydymo pradžioje neturėjo didelio poveikio farmakodinaminėms savybėms taikant gydymą.

Specialioios populiacijos

Oficialių inkstų veiklos nepakankamumo poveikio peglotikazės farmakokinetinėms savybėms tyrimų neatlikta. 32 % (27 iš 85) 8 mg KRYSTEXXA kas 2 savaites gydytų pacientų kreatinino klirensas buvo $\leq 62,5$ ml/min.

Oficialių kepenų veiklos nepakankamumo poveikio tyrimų neatlikta.

34 % (29 iš 85) klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų, kuriems kas 2 savaites buvo lašinama po 8 mg KRYSTEXXA, buvo 65 ir daugiau metų, o 12 % (10 iš 85) – 75 metų ir vyresni pacientai. Bendro pobūdžio saugumo ir veiksmingumo skirtumų tarp vyresnių ir jaunesnių pacientų nenustatyta, tačiau negalima atmesti galimybių, kad kai kurie vyresnio amžiaus pacientai galėjo būti jautresni. 65 metų ir vyresniems pacientams nereikia koreguoti vaistinio preparato dozės.

KRYSTEXXA farmakokinetinių savybių tyrimų su vaikais ir paaugliais neatlikta.

5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

KRYSTEXXA pakartotinės dozės toksiškumo tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu įvairiuose audiniuose nustatyta vakuolių, kuriose buvo peglotikazės. Nustatyta, kad pažeistų audinių vakuolizacijos laipsnis ir jų skaičius buvo susijęs ir su naudota peglotikazės doze, ir su vaistinio preparato ekspozicijos trukme. Nors galima klinikinė šių duomenų svarba šiuo metu nežinoma, su vakuolėmis susijusių nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Ikiklinikinių tyrimų, skirtų įvertinti kancerogeninį ir mutageninį potencialą, neatlikta.

Atliekant tyrimą su vaikingomis žiurkėmis, kurio metu vaistinio preparato ekspozicija 46 kartus viršijo klinikinę ekspoziciją (AUC), embriotoksiškumo ar teratogeniškumo įrodymų nenustatyta. Poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta. Prenatalinio ir postnatalinio žiurkių vystymosi tyrimas ir embriofetalinio triušių vystymosi tyrimas dar neužbaigti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio vandenilio fosfatas dihidratas
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Nustatyta, kad KRYSTEXXA, praskiesto 250 ml 4,5 mg/ml (0,45 %) arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu fizinis ir cheminis stabilumas 2°C– 8°C temperatūroje ir kambario temperatūroje (20°C–25°C) išlieka 4 valandas, jei tirpalas ruošiamas taip, kaip nurodyta 6.6 skyriuje. Dėl mikrobiologinių ypatumų šį preparatą reikėtų suvartoti nedelsiant. Jei praskiestas tirpalas nedelsiant nesuvartojamas, jį galima laikyti šaldytuve (2°C – 8°C temperatūroje). Praskiedus, tirpalą reikėtų suvartoti per 4 val. (žr. 6.6 skyrių).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti. Nekratyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

2 ml flakonas (I klasės stiklo) su teflonu padengtu bromobutilo gumos kamštelio ir sandariuoju aliuminio gaubteliu su nuplėšiamu polipropileno dangteliu, kuriame yra 1 ml koncentrato infuziniam tirpalui.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošimo instrukcija:

- Prieš praskiedžiant ir vartojant KRYSTEXXA, reikėtų apžiūrėti, ar flakone nesimato kietųjų dalelių ir ar nepakitusi vaisto spalva. Galima naudoti tik skaidrų ar šiek tiek opalescuojantį bespalvį tirpalą be matomų dalelių.
- Ruošiant infuzinį tirpalą reikėtų laikytis atitinkamų aseptikos taisyklių. Flakono negalima kratyti.
- Iš flakono steriliu švirkštu reikėtų pritraukti 1 ml KRYSTEXXA.
- 1 ml KRYSTEXXA reikėtų sušvirkšti į vieną 250 ml infuzijoms skirtą 4,5 mg/ml (0,45 %) arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo maišelį.
- Infuzinį maišelį su praskiestu KRYSTEXXA tirpalu reikėtų keletą kartų atsargiai pavartyti, kad tirpalas gerai išsimaišytų. Infuzinio maišelio su praskiestu KRYSTEXXA tirpalu negalima kratyti.
- Prieš vartojant praskiestas KRYSTEXXA tirpalas turėtų sušilti iki kambario temperatūros. Flakone esančio ar intraveniniu infuziniu skysčiu praskiesto KRYSTEXXA niekada negalima dirbtinai šildyti (pvz., karštu vandeniu ar mikrobangų krosnelėje).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/810/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 08/01/2013

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS
TEISĖS TURĖTOJUI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo (-ų) pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti rinkodaros teisės bylos 1.8.1 modulyje aprašytą farmakologinio budrumo sistemos buvimą ir funkcionavimą, prieš šį vaistinį preparatą pateikiant rinkai ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas

Rinkodaros teisės turėtojas įsipareigoja vykdyti farmakologinio budrumo veiklą, išsamiai aprašytą farmakologinio budrumo plane, kaip sutarta rizikos valdymo plane, pateiktame rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (*CHMP*) suderintuose jo atnaujinimuose.

Remiantis *CHMP* žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemų rekomendacijomis, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas kartu su kitu periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (*PSUR*).

Be to, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- gavus naujos informacijos, kuri gali paveikti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą arba rizikos mažinimo veiklą;
- per 60 dienų po to, kai pasiekiamas svarbus farmakologinio budrumo arba rizikos mažinimo tarpinis tikslas;
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai.

PSUR

Šio vaistinio preparato *PSUR* ciklas turi atitikti standartinius reikalavimus.

- SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nereikia.

- Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Rinkodaros teisės turėtojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
M0402: ES stebimasis tyrimas po peglotikazės pateikimo rinkai Iki 2018 m. gruodžio mėn. pabaigos pareiškėjas turėtų atlikti ilgalaikį ES stebimąjį tyrimą, kad ištirtų peglotikazės saugumą hiperurikemija ir sekinančia tofusine podagra sergantiems suaugusiems pacientams, bei veiksmingumo ir saugumo duomenis, susijusius su šio vaistinio preparato kartotinai vartojusiais pacientais. Pareiškėjas kasmet turėtų pateikti tarpines ataskaitas.	Tyrimo protokolai – per 2 mėn. nuo Komisijos sprendimo paskelbimo

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KRYSTEXXA 8 mg koncentratas infuziniam tirpalui
Peglotikazė

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 8 mg peglotikazės (8 mg/ml koncentrato).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Dinatrio vandenilio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Nekratyti.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/810/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

KRYSTEXXA 8 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Peglotikazė

Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

8 mg/ml

6. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

KRYSTEXXA 8 mg koncentratas infuziniam tirpalui Peglotikazė

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes gali prireikti vėl jį perskaityti.
- Jei kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KRYSTEXXA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KRYSTEXXA
3. Kaip vartoti KRYSTEXXA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KRYSTEXXA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KRYSTEXXA ir kam jis vartojamas

KRYSTEXXA sudėtyje yra veikliosios medžiagos peglotikazės. Peglotikazė priskiriama prie vaistų nuo podagros klasės.

Peglotikaze gydomi sunkios formos ilgalaikė podagra sergantys suaugę pacientai, kuriems taip pat nustatyta viena ar daugiau skausmingų poodinių šlapimo rūgšties kristalų sancaupų, trukdančių užsiimti kasdiene veikla, ir kurių gydymas kitais vaistais nuo podagros neveiksmingas arba jie negali jų vartoti.

Kaip veikia KRYSTEXXA

Podagra sergančių žmonių kūne yra pernelyg daug šlapimo rūgšties. Šlapimo rūgštis kristalų pavidalu kaupiasi sąnariuose, inkstuose ir kituose organuose, ir tai gali sukelti stiprų skausmą, paraudimą ir patinimą (uždegimą).

KRYSTEXXA sudėtyje yra fermento, vadinamo urikaze, kuris šlapimo rūgštį paverčia alantoinu – medžiaga, kuri lengvai pašalinama su šlapimu.

2. Kas žinotina prieš vartojant KRYSTEXXA

KRYSTEXXA vartoti negalima:

- jeigu yra alergija peglotikazei ar kitoms urikazėms arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei turite retą kraujo sutrikimą, vadinamą gliukozės 6-fosfato dehidrogenazės (G6FD) trūkumu arba favizmu. Prieš pradėdant gydymą KRYSTEXXA Jūsų gydytojas gali ištirti Jūsų G6FD.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš pradėdami vartoti KRYSTEXXA:

- jei šiuo metu geriate kitus šlapimo rūgšties kiekį mažinančius vaistus;
- jei Jums sakė, kad sergate širdies nepakankamumu;
- jei Jums kada nors sakė, kad Jums nustatytas fermentų trūkumas, kuris sukelia mažakraujystę;
- jei sveriate daugiau kaip 100 kg;

- **jei anksčiau Jums taikytas gydymas KRYSTEXXA.**

Stebėjimas gydymo laikotarpiu

Prieš lašinant kiekvieną vaisto dozę gydytojas ištirs Jūsų kraują, kad nustatytų šlapimo rūgšties kiekį jame ir įsitikintų, jog Jūs turėtumėte toliau vartoti KRYSTEXXA.

Vaikams ir paaugliams

KRYSTEXXA tyrimų su vaikais ir paaugliais iki 18 m. neatlikta. Todėl šiai amžiaus grupei šis vaistas nerekomenduojamas.

Kiti vaistai ir KRYSTEXXA

Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar galbūt vartosite kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei šiuo metu geriate kitų uratų kiekį mažinančių vaistų (pvz., alopurinolio arba feboksostato) arba vaistų, kurių sudėtyje yra polietilenglikolio (PEG) (pvz., pegiliuoto interferono arba doksorubicino). Šie vaistai gali padidinti reakcijos į infuziją pavojų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nevartokite KRYSTEXXA, jei esate nėščia arba žindote, kadangi nežinoma, kaip jis paveiks Jus ir Jūsų kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

KRYSTEXXA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Jei, pavartojęs (-usi) KRYSTEXXA, prastai jaučiatės, jaučiate tokius simptomus kaip galvos svaigimas ar skausmas, arba jaučiatės pavargęs, Jūs neturėtumėte vairuoti arba valdyti mechanizmų.

KRYSTEXXA sudėtyje yra natrio

Vienoje KRYSTEXXA dozėje yra 4,2 mg natrio, o tai reiškia, kad iš esmės šiame vaiste natrio nėra.

3. Kaip vartoti KRYSTEXXA

KRYSTEXXA Jums turėtų sulašinti sunkios formos lėtinės podagros gydymo patirties turintis gydytojas arba slaugytojas sveikatos priežiūros centre.

Kiek KRYSTEXXA vartoti

Rekomenduojama KRYSTEXXA dozė yra 8 mg. Ši dozė nekoreguojama pagal paciento svorį, amžių ar inkstų ligą.

Prieš pradėdant gydymą KRYSTEXXA Jūsų gydytojas gali patarti Jums suvartoti kitų vaistų (pvz., antihistamininių vaistų, paracetamolio ar kortikosteroidų), kurie padės sumažinti gydymo šiuo vaistu keliamą reakcijų į infuziją pavojų. Vartokite šiuos vaistus taip, kaip nurodė Jūsų gydytojas.

Kaip vartojamas KRYSTEXXA

KRYSTEXXA lėtai suleidžiamas (lašinamas) į veną; ši procedūra truks maždaug 2 val., kartais – ilgiau. Jei infuzijos metu Jums pasireikštų nepageidaujama reakcija, gydytojas gali sustabdyti arba pakoreguoti gydymą. Be to, gydytojas gali paprašyti, kad Jūs po procedūros palauktumėte ir jis galėtų įsitikinti, kad Jums nepasireiškia reakcija į infuziją.

KRYSTEXXA Jums bus lašinamas į veną kas 2 savaites.

Jei gydymas KRYSTEXXA bus nutrauktas, o po to vėl pradėtas, gali padidėti reakcijų į infuziją, įskaitant sunkias ūmines alergines reakcijas (anafilaksiją), pavojus, taigi, atnaujinus gydymą, Jūsų gydytojas Jus atidžiai stebės.

Be to, prieš lašinant kitą dozę, gydytojas ištirs Jūsų kraują, kad nustatytų šlapimo rūgšties kiekį jame ir įsitikintų, kad Jūs turėtumėte toliau vartoti KRYSTEXXA.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausiai pasireiškia šie rimti šalutiniai reiškiniai: sunkios ūminės alerginės reakcijos (**dažnos**), reakcijos į infuziją (**labai dažnos**) ir podagros paūmėjimas (**labai dažnas**).

KRYSTEXXA Jums sulašins gydytojas arba slaugytojas, kurie infuzijos metu ir šiek tiek laiko po jos stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis.

Sunkios alerginės reakcijos (**dažnos**) tai – alpuls, staigus kraujospūdžio sumažėjimas ir širdies sustojimas. Paprastai alerginės reakcijos pasireiškia per 2 val. nuo infuzijos, bet gali įvykti ir vėliau.

Jei staiga pastebėtumėte, kad:

- patino gerklė, liežuvis ar kita kūno dalis;
- spaudžia gerklę, užkimo balsas arba sunku nuryti;
- trūksta oro, švokščiate ar sunku kvėpuoti;
- pasireiškė išbėrimas, niežėjimas ar dilgėlinė;

NEDELSDAMAS (-A) pasakykite apie tai savo gydytojui ar slaugytojui, nes tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymiai.

Dažniausi vietinės reakcijos į infuziją požymiai ir simptomai buvo injekcijos vietos paraudimas, niežėjimas ir išbėrimas. Dažniausi išplitusios reakcijos į infuziją požymiai ir simptomai buvo dilgėlinė, dusulys, veido paraudimas, prakaitavimas, nemalonūs pojūtis arba skausmas krūtinėje, drebulys ir padidėjęs kraujospūdis.

Daugiau kaip 100 kg sveriantiems pacientams gali kilti didesnis pavojus patirti alergines reakcijas.

Pradėjus vartoti KRYSTEXXA, dažnai padaugėja podagros paūmėjimo atvejų. Gydytojas gali skirti Jums vaistų, kurie sumažins podagros paūmėjimo tikimybę pradėjus vartoti KRYSTEXXA.

Paūmėjus podagrai, nereikia nustoti vartoti KRYSTEXXA.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip vienam žmogui iš 10): dilgėlinė, odos išbėrimas, niežinti, išsausėjusi ar sudirginta oda, pykinimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip vienam žmogui iš 10): padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, vėmimas, sąnarių patinimas, į gripą panašūs simptomai.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip vienam žmogui iš 100): širdies ligos, vadinamos kongestiniu širdies nepakankamumu, būklės pablogėjimas, odos infekcija, padidėjęs kalio kiekis kraujyje.

Dažnis nežinomas (pagal turimus duomenis negali būti įvertintas): raudonųjų kraujo ląstelių irimas.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

5. Kaip laikyti KRYSTEXXA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ ar „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šis vaistas bus laikomas sveikatos priežiūros įstaigoje, kurioje jis vartojamas.

Laikyti šaldytuve (2°C–8°C temperatūroje).

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Dėl bakteriologinių ypatumų šį preparatą reikėtų suvartoti nedelsiant. Jei atskiestas tirpalas nedelsiant nesuvartojamas, jį galima laikyti šaldytuve (2°C – 8°C temperatūroje). Tirpalą reikėtų suvartoti per 4 val. nuo praskiedimo.

Jei pastebėtumėte, kad atskiestame tirpale yra dalelių ar pakito tirpalo spalva, nenaudokite šio vaisto.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KRYSTEXXA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra peglotikazė. Viename flakone yra 8 mg peglotikazės (8 mg/ml koncentrato).
- Pagalbinės medžiagos yra dinatrio vandenilio fosfatas dihidratas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

KRYSTEXXA išvaizda ir kiekis pakuotėje

KRYSTEXXA 8 mg koncentratas infuziniam tirpalui tiekiamas 2 ml stiklo flakonuose po 1 ml. KRYSTEXXA yra skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis bespalvis tirpalas.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

KRYSTEXXA turi būti ruošiamas taip:

Infuzinio tirpalo ruošimo instrukcija:

- Prieš atskiedžiant ir vartojant KRYSTEXXA, reikėtų apžiūrėti, ar buteliuke nesimato kietųjų dalelių ir ar nepakitusi vaisto spalva. Galima naudoti tik skaidrų ar šiek tiek opalescuojantį bespalvį tirpalą be matomų dalelių.
- Ruošiant infuzinį tirpalą reikėtų laikytis atitinkamų aseptikos taisyklių. Buteliuko negalima kratyti.
- Iš buteliuko steriliu švirkštu reikėtų pritraukti 1 ml KRYSTEXXA.
- 1 ml KRYSTEXXA reikėtų sušvirkšti į vieną 250 ml infuzijoms skirtą 4,5 mg/ml (0,45 %) arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo maišelį.
- Infuzinį maišelį su praskiestu KRYSTEXXA tirpalu reikėtų keletą kartų atsargiai pavartyti, kad tirpalas gerai išsimašytų. Infuzinio maišelio su atskiestu KRYSTEXXA tirpalu negalima kratyti.
- Prieš vartojant atskiestas KRYSTEXXA tirpalas turėtų sušilti iki kambario temperatūros. Buteliuke esančio ar intraveniniu infuziniu skysčiu praskiesto KRYSTEXXA niekada negalima dirbtinai šildyti (pvz., karštu vandeniu ar mikrobangų krosnelėje).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

IV priedas

Mokslinės išvados ir ir registracijos pažymėjimo sąlygų keitimo pagrindas

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Mokslinės išvados

CHMP, remdamasis PRAC peglotikazės periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (PASP) vertinimo ataskaita, padarė šias mokslines išvadas:

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo sąlygų keitimo pagrindas

Šiame periodiškai atnaujinamame saugumo protokole nurodomi pranešimai apie su infuzija susijusias reakcijas arba anafilaksiją, tuo pačiu metu vartojant uratų kiekį mažinančius geriamuosius vaistinius preparatus, nustatyti 28 reakcijų į infuziją atvejai ir 9 anafilaksinių reakcijų atvejai. Kadangi bent kai kuriais atvejais šių nepageidaujamų reiškinių atsiradimo buvo galima išvengti, jei pacientai tuo pačiu metu nebūtų buvę gydomi uratų susidarymą mažinančiais vaistiniais preparatais, reikia pakeisti vaistinio preparato charakteristikų santrauką, pabrėžiant, kad svarbu nutraukti gydymą uratų susidarymą mažinančiais vaistiniais preparatais, nes jie maskuoja šlapimo rūgšties kiekio kraujo serume rodiklius (ir taip didina reakcijų į infuziją ir anafilaksinių reakcijų riziką). Reikia pakeisti dviejų atitinkančių pastraipų tvarką, siekiant pabrėžti koreliaciją tarp vaisto vartojimo kartu su uratų kiekį mažinančiais geriamaisiais vaistiniais preparatais ir šlapimo rūgšties kiekio kraujo serume rodiklio. Taip pat kaip atsargumo priemonė buvo įtraukta pataisa, susijusi su stebėjimo laiko po infuzijos pabaigos pailginimu nuo 1 valandos iki 2 valandų, ir teiginys, kad taip pat nustatytos uždelstos padidinto jautrumo reakcijos.

Todėl, atsižvelgiant į turimus duomenis apie anafilaksiją ir reakcijas į infuziją, farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto nuomone, preparato informacijos keitimas yra pagrįstas.

CHMP sutinka su PRAC padarytomis mokslinėmis išvadomis.

Pagrindas, kuriuo remiantis rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl peglotikazės, laikosi nuomonės, kad vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra peglotikazės, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti preparato informacijos pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.