

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KRYSTEXXA 8 mg πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 8 mg πεγλοτικάσης (8 mg/ml πυκνού διαλύματος). Η περιεκτικότητα υποδεικνύει την ποσότητα του δραστικού τμήματος ουρικής της πεγλοτικάσης, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η πεγκυλίωση.

Η δραστική ουσία πεγλοτικάση είναι μια ομοιοπολική σύζευξη της ουρικής η οποία παράγεται από ένα γενετικά τροποποιημένο στέλεχος του *Escherichia coli* και μονομεθοξυ-πολυαιθυλενογλυκόλη.

Η δραστικότητα του εν λόγω προϊόντος δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστικότητα άλλης πεγκυλιωμένης ή μη πεγκυλιωμένης πρωτεΐνης της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο διάλυμα σε pH 7,3±0,3.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το KRYSTEXXA ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής χρόνιας τοφώδους ουρικής αρθρίτιδας η οποία μπορεί να επιφέρει αναπηρία, σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να πάσχουν επίσης από διαβρωτική αρθρίτιδα και στους οποίους δεν κατέστη εφικτή η ομαλοποίηση του ουρικού οξέος στον ορό με χορήγηση αναστολέων της οξειδάσης της ξανθίνης στη μέγιστη ιατρικά προβλεπόμενη δόση ή για τους οποίους τα εν λόγω φάρμακα αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.4).

Η απόφαση της χορήγησης θεραπείας με KRYSTEXXA πρέπει να βασίζεται σε διαρκή αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για κάθε ασθενή μεμονωμένα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τόσο η έναρξη όσο και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνονται από ειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και στη θεραπεία της σοβαρής ανθεκτικής χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας.

Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται σε χώρο παροχής υγειονομικής περίθαλψης και από επαγγελματίες του τομέα της υγείας προετοιμασμένους ώστε να αντιμετωπίζουν επεισόδια αναφυλαξίας και αντιδράσεις προκαλούμενες από την έγχυση. Στενή παρακολούθηση απαιτείται τόσο κατά τη διάρκεια της έγχυσης όσο και επί τουλάχιστον 2 ώρες μετά την ολοκλήρωσή της. Πρέπει να διασφαλίζεται η διαθεσιμότητα εξοπλισμού ανάνηψης. Έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 8 mg πεγλοτικάσης χορηγούμενης με ενδοφλέβια έγχυση ανά δύο εβδομάδες.

Πριν από την έγχυση, οι ασθενείς πρέπει να λάβουν προκαταρκτική αγωγή για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση, π.χ. αντιισταμινικό το προηγούμενο βράδυ και ξανά περίπου 30 λεπτά πριν από την έγχυση, καθώς και παρακεταμόλη και κορτικοστεροειδές αμέσως πριν από κάθε έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Πριν από κάθε έγχυση είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό. Το KRYSTEXXA δεν πρέπει να χορηγείται σε περίπτωση που σε δύο διαδοχικές μετρήσεις διαπιστωθούν επίπεδα άνω των 6 mg/dl (360 μmol/L) (βλ. παράγραφο 4.4).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας και ιδίως πριν από την παρακολούθηση των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό, οι ασθενείς θα πρέπει να διακόψουν οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν από το στόμα για τη μείωση του ουρικού οξέος, ενώ, όσο λαμβάνουν το KRYSTEXXA, δεν πρέπει να ξεκινήσουν φαρμακευτική αγωγή από το στόμα για τη μείωση του ουρικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.4).

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας δεν έχει καθοριστεί (βλ. παράγραφο 4.4). Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να βασίζεται τόσο στη διατήρηση της απόκρισης (επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό < 6 mg/dl) όσο και στην κλινική αξιολόγηση.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Βάσει της ομοιότητας που παρουσιάζει η εικόνα της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της πεγλοτικάσης τόσο σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω των 50 ml/min όσο και σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης άνω των 50 ml/min, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του KRYSTEXXA σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το KRYSTEXXA, κατόπιν αραιώσεως με 250 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου, 4,5 mg/ml (0,45%) ή 9 mg/ml (0,9%), χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας τουλάχιστον 2 ωρών, με ρυθμό ροής περίπου 2 ml/λεπτό.

Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σε ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) και άλλες κυτταρικές διαταραχές του μεταβολισμού για τις οποίες είναι γνωστό ότι προκαλούν αιμόλυση και μεθαιμοσφαιριναιμία.

Όλοι οι ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανεπάρκειας G6PD (π.χ. ασθενείς με καταγωγή από την Αφρική ή τη Μεσόγειο) θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για ανεπάρκεια G6PD πριν από την έναρξη της θεραπείας με KRYSTEXXA.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η σχέση οφέλους-κινδύνου θα πρέπει να αξιολογείται σε συνεχή βάση για κάθε ασθενή μεμονωμένα λαμβανομένης υπόψη της επίπτωσης στη διάλυση του τόφου καθώς και του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων προκαλούμενων από την έγχυση, εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας και, ενδεχομένως, αυξημένου καρδιακού κινδύνου. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη ο μακροχρόνιος κίνδυνος

που ενέχουν προφυλακτικές θεραπείες, όπως τα γλυκοκορτικοειδή, για την πρόληψη αντιδράσεων προκαλούμενων κατά την έγχυση.

Τα δεδομένα που προέρχονται από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σχετικά με τη μακροχρόνια θεραπεία είναι περιορισμένα. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να συνεκτιμάται κατά τη λήψη απόφασης για θεραπεία διάρκειας άνω των 6 μηνών.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση / Αναφυλαξία

Το KRYSTEXXA μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αλλεργική αντίδραση, μεταξύ άλλων αναφυλακτικό σοκ με καρδιακή ανακοπή. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή για ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιοαναπνευστική νόσο.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν προηγούμενη θεραπεία με αντισταμινικά, κορτικοστεροειδή και παρακεταμόλη, και να παρακολουθούνται προσεκτικά για τυχόν έναρξη ανεπιθύμητων αντιδράσεων που υποδεικνύουν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας, επί τουλάχιστον 1 ώρα μετά το τέλος της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση αντίδρασης προκαλούμενης από την έγχυση κατά τη χορήγηση, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί και να συνεχιστεί σε βραδύτερο ρυθμό, κατά τη διακριτική ευχέρεια του γιατρού.

Οι περισσότερες αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση παρατηρήθηκαν μετά την απώλεια θεραπευτικής απόκρισης εξαιτίας της ανάπτυξης αντισωμάτων κατά της πεγλοτικάσης, ήτοι για τιμές ουρικού οξέος στον ορό άνω των 6 mg/dl (360 μmol/L). Συνεπώς, πριν από κάθε έγχυση είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό. Η χορήγηση του KRYSTEXXA πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που σε δύο διαδοχικές μετρήσεις διαπιστωθούν επίπεδα άνω των 6 mg/dl.

Δεδομένου ότι η ταυτόχρονη θεραπεία από το στόμα για τη μείωση του ουρικού οξέος μπορεί δυνητικά να αποκρύψει τυχόν αύξηση του ουρικού οξέος στον ορό λόγω απώλειας απόκρισης, οι ασθενείς που λαμβάνουν από το στόμα ταυτόχρονη θεραπεία για τη μείωση του ουρικού οξέος ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αντιδράσεων προκαλούμενων από την έγχυση ή/και αναφυλαξίας. Συνεπώς, συνιστάται, πριν από την έναρξη της θεραπείας, διακοπή τυχόν φαρμακευτικής αγωγής χορηγούμενης από το στόμα για τη μείωση του ουρικού οξέος, ενώ επίσης δεν πρέπει να ξεκινάει παράλληλα με τη χορήγηση KRYSTEXXA η λήψη θεραπείας από το στόμα με παράγοντες για τη μείωση του ουρικού οξέος.

Οξέα επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας (έξαρση αρθρίτιδας)

Συχνά παρατηρούνται εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας κατά την έναρξη της θεραπείας, πιθανότατα ως αποτέλεσμα της κινητοποίησης του ουρικού οξέος από τις εναποθέσεις στους ιστούς. Για τον περιορισμό της πιθανότητας εμφάνισης εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας μετά την έναρξη της θεραπείας με KRYSTEXXA, συνιστάται η χορήγηση θεραπείας προφύλαξης με κολχικίνη ή με κάποιο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (NSAID). Η εν λόγω θεραπεία συνιστάται να ξεκινάει 1 εβδομάδα πριν από την έναρξη της χορήγησης του KRYSTEXXA και να συνεχίζεται επί τουλάχιστον 6 μήνες, εκτός εάν υπάρχει φαρμακευτική αντένδειξη ή δυσανεξία.

Η χορήγηση του KRYSTEXXA δεν είναι απαραίτητο να διακοπεί εξαιτίας τυχόν έξαρσης ουρικής αρθρίτιδας. Η έξαρση μπορεί να αντιμετωπιστεί ταυτόχρονα, ανάλογα με την περίπτωση του εκάστοτε ασθενούς. Η συνεχής χορήγηση πεγλοτικάσης μειώνει τη συχνότητα και την ένταση των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Το KRYSTEXXA δεν έχει μελετηθεί επίσημα σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ωστόσο σε κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε μικρό αριθμό ασθενών με προϋπάρχουσες καρδιοαγγειακές παθήσεις στους οποίους χορηγήθηκε πεγλοτικάση. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μετά την έγχυση.

Αιμόλυση ή/και μεθαιμοσφαιριναιμία

Σε περίπτωση αιμόλυσης ή/και μεθαιμοσφαιριναιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν KRYSTEXXA, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται άμεσα και διά παντός, ενώ πρέπει να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα.

Ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο των 100kg

Σε ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 100 kg παρατηρήθηκαν μικρότερα ποσοστά απόκρισης. Ωστόσο, το δείγμα ήταν μικρό και υπάρχουν παράγοντες που δρουν συγχυτικά ως προς το εάν οι ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 100kg έλαβαν τη βέλτιστη δυνατή δόση για την επίτευξη αποτελέσματος. Επίσης, υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων κατά της πεγλοτικάσης καθώς και σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις έτειναν να εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς της συγκεκριμένης ομάδας βάρους (βλ. παράγραφο 4.8).

Επαναθεραπεία με KRYSTEXXA

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επαναθεραπεία κατόπιν διακοπής της αγωγής για διάστημα μεγαλύτερο των 4 εβδομάδων είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Λόγω της ανοσογονικότητας του KRYSTEXXA, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε επαναθεραπεία ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας. Συνεπώς, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε επαναληπτικές εγχύσεις KRYSTEXXA μετά από διακοπή της θεραπείας.

Πρόσληψη νατρίου

Το KRYSTEXXA περιέχει 4,2 mg νατρίου (λιγότερο από 1 mmol) ανά δόση (είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Δεδομένου ότι τα αντισώματα κατά της πεγλοτικάσης έχουν την ικανότητα να προσκολλώνται στο τμήμα πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) του KRYSTEXXA, δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο προσκόλλησής τους και σε άλλα πεγκυλιωμένα προϊόντα. Δεν είναι γνωστό εάν η ανάπτυξη αντισωμάτων κατά της πολυαιθυλενογλυκόλης μπορεί να περιορίσει την αποτελεσματικότητα άλλων πεγκυλιωμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση σε έγκυο γυναίκα. Η μελέτη εμβρυικής ανάπτυξης που διενεργήθηκε σε αρουραίους δεν υποδεικνύει άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Τα αποτελέσματα των εν εξελίξει μελετών της τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα δεν είναι διαθέσιμα (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση του KRYSTEXXA δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πεγλοτικάση ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, το KRYSTEXXA δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού εκτός εάν υπάρχει σαφές όφελος για τη μητέρα το οποίο υπερτερεί του άγνωστου κινδύνου για το νεογνό/βρέφος.

Γονιμότητα

Η επίδραση στη ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα δεν έχει μελετηθεί.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το KRYSTEXXA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν οι ασθενείς αντιληφθούν συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία και τα οποία επηρεάζουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης (π.χ. πονοκέφαλο ή ζάλη), συνιστάται να μην οδηγούν και μην χειρίζονται μηχανές έως ότου η επίδραση υποχωρήσει.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη της εικόνας ασφάλειας

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι συχνότερα αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αναφυλαξία, η οποία παρατηρήθηκε με συχνότητα 6,5% (8/123) σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν 8 mg ανά δύο εβδομάδες, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, οι οποίες παρατηρήθηκαν με συχνότητα 26% και εξάρσεις αρθρίτιδας, οι οποίες ήταν πιο συχνές κατά τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές φάσης 3 (βλ. πίνακα 1 κατωτέρω) χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη σύμβαση: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν βάσει των διαθέσιμων δεδομένων). Για κάθε κατηγορία συχνότητας και συστήματος οργάνων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία συστήματος οργάνων	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές: Υπεργλυκαιμία Όχι συχνές: Υπερκαλιαιμία
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές: Έξαρση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές: Ναυτία Συχνές: Έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές: Δερματίτιδα, κνίδωση, κνησμός, ερεθισμός του δέρματος, ξηροδερμία Όχι συχνές: Κυτταρίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: Έξαρση ουρικής αρθρίτιδας Συχνές: Εξοίδηση άρθρωσης
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μη γνωστές: Αιμόλυση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές: Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση Συχνές: Αναφυλαξία, γριπώδης συνδρομή

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση μπορεί να εμφανιστούν μετά την έναρξη οποιασδήποτε έγχυσης, ανεξαρτήτως της προηγούμενης χορήγησης αντισταμινικού από το στόμα, ενδοφλέβιου κορτικοστεροειδούς ή παρακαταμόλης στους ασθενείς, και γενικά κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 1 ώρας μετά την ολοκλήρωσή της. Η πρώτη σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση εμφανίζεται συνήθως μεταξύ 2^{ης} και 4^{ης} έγχυσης.

Οι συχνότερες ενδείξεις και συμπτώματα τοπικών αντιδράσεων στην έγχυση είναι: ερύθημα, κνησμός και εξάνθημα. Οι συχνότερες ενδείξεις και συμπτώματα συστηματικών αντιδράσεων στη έγχυση είναι: κνίδωση, δύσπνοια, ερυθρότητα, υπεριδρωσία, δυσφορία ή πόνος στον θώρακα, ρίγη και υπέρταση.

Αναφυλαξία (η οποία χαρακτηρίζεται από εισπνευστικό συριγμό, εκπνευστικό συριγμό, περιτοματικό/γλωσσικό οίδημα ή αιμοδυναμική αστάθεια, με ή χωρίς εξάνθημα ή κνίδωση) παρατηρήθηκε σε 14 (5,1%) εκ των συνολικά 273 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το KRYSTEXXA στο πλαίσιο κλινικών μελετών. Σε έναν εκ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με KRYSTEXXA 8 mg κάθε 4 εβδομάδες παρατηρήθηκε καθυστερημένου τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας.

Σε κλινικές μελέτες, ποσοστό 91% των ασθενών που παρουσίασαν σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση είχαν συγκέντρωση ουρικού οξέος στον ορό άνω των 6 mg/dl (360 μmol/L) εξαιτίας της ανάπτυξης αντισωμάτων κατά της πεγλοτικάσης.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση έτειναν να εμφανίζονται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 100kg. Αναφέρθηκαν σε ποσοστό 54% των ασθενών στην ομάδα βάρους 70 έως ≤100kg, σε ποσοστό 70% των ασθενών στην ομάδα βάρους >100 έως ≤120kg και σε ποσοστό 75% των ασθενών στην ομάδα βάρους >120kg, αντίστοιχα.

Πολλές από τις σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αποκαταστάθηκαν με επιβράδυνση ή διακοπή της έγχυσης, η οποία συνοδεύτηκε από επανέναρξη της έγχυσης σε βραδύτερο ρυθμό. Άλλες αποκαταστάθηκαν μέσω υποστηρικτικής θεραπείας με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, επιπρόσθετα γλυκοκορτικοειδή ή αντισταμινικά, ή, κατόπιν διακοπής της έγχυσης, με επινεφρίνη για αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Στη μετεγκριτική φάση που αναφέρθηκαν σοβαρές αναφυλακτικές επιδράσεις, μεταξύ άλλων απώλεια συνείδησης, κυκλοφορική κατέρριψη και καρδιακή ανακοπή, λόγω των οποίων κρίθηκε απαραίτητη η μεταφορά σε νοσοκομειακή μονάδα επειγόντων περιστατικών.

Εξάρση ουρικής αρθρίτιδας

Η συχνότητα εμφάνισης των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας ενδέχεται να ενταθεί μετά την έναρξη της θεραπείας με KRYSTEXXA, παρά τη χορήγηση θεραπείας προφύλαξης με κολχικίνη ή κάποιο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (NSAID), ωστόσο τόσο η συχνότητα όσο και η σοβαρότητα των εξάρσεων αυτών μειώνονται μετά από θεραπεία 3 μηνών με KRYSTEXXA.

Σε κλινικές δοκιμές, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν εξάρσεις εντός των 3 πρώτων μηνών ήταν 75% για τους ασθενείς που έλαβαν KRYSTEXXA 8 mg ανά 2 εβδομάδες έναντι ποσοστού 54% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά εξάρσεων για τις ίδιες ομάδες κατά τους επόμενες 3 μήνες ήταν 41% και 67%, ενώ οι εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας ήταν σπάνιες σε ασθενείς που έλαβαν ως θεραπεία πεγλοτικάση 8 mg ανά 2 εβδομάδες για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους.

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές δοκιμές, αντισώματα κατά της πεγλοτικάσης (IgM και IgG) αναπτύχθηκαν σε ποσοστό 89% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με KRYSTEXXA 8 mg ανά 2 εβδομάδες έναντι ποσοστού 15% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Σε ποσοστό 41% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με KRYSTEXXA 8 mg ανά 2 εβδομάδες αναπτύχθηκαν επίσης αντισώματα κατά της πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG).

Οι υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων κατά της πεγλοτικάσης συσχετίστηκαν με αδυναμία διατήρησης του ουρικού οξέος σε φυσιολογικά επίπεδα (<6 mg/dl).

Μεγαλύτερη ήταν επίσης η συχνότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση σε ασθενείς με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων κατά της πεγλοτικάσης: ποσοστό 46% (18 στους 39) για την ομάδα που λάμβανε KRYSTEXXA ανά 2 εβδομάδες έναντι 9% (4 στους 46) για τους ασθενείς με χαμηλούς ή μηδενικούς τίτλους αντισωμάτων.

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά την κλινική ανάπτυξη δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας με KRYSTEXXA. Η μέγιστη δόση που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια των κλινικών ήταν μία ενδοφλέβια δόση 12 mg. Σε μετεγκριτική έκθεση καταγράφηκε η χορήγηση του περιεχομένου 2 φιαλιδίων (16 mg) χωρίς να αναφερθούν ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με τη λήψη του KRYSTEXXA.

Σε περίπτωση που υπάρχουν υπόνοιες υπερδοσολογίας, συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών και λήψη γενικών υποστηρικτικών μέτρων, καθώς δεν έχει προσδιοριστεί συγκεκριμένο αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παρασκευάσματα κατά της ουρικής αρθρίτιδας, άλλα παρασκευάσματα κατά της ουρικής αρθρίτιδας, κωδικός ATC: M04AX02

Η πεγλοτικάση είναι ουρική (ένζυμο) συζευγμένη με mPEG, με μέσο βαθμό υποκατάστασης 40,8 γραμμομόρια mPEG/γραμμομόριο πρωτεΐνης (10,2 γραμμομόρια mPEG/μονομερή υπομονάδα της ώριμης ομοτετραμερούς πρωτεΐνης της ουρικής). Η μέση μοριακή μάζα της πεγλοτικάσης είναι περίπου 545 kDa, το δε τμήμα της πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε περίπου 137 kDa.

Μηχανισμός δράσης

Η πεγλοτικάση καταλύει τη μετατροπή του ουρικού οξέος στον αδρανή και ιδιαίτερα υδατοδιαλυτό μεταβολίτη αλλαντοΐνη, με οξειδωτικά παραπροϊόντα το υπεροξείδιο του υδρογόνου και το διοξείδιο του άνθρακα. Η αλλαντοΐνη αποβάλλεται μέσω νεφρικής απέκκρισης, με αποτέλεσμα να μειώνεται το ουρικό οξύ στον ορό και να προκαλείται βαθμίδωση συγκέντρωσης μεταξύ του ουρικού οξέος του ορού και των εναποθέσεων ουρικού μονοατρίου σε ιστούς/αρθρώσεις. Κατά συνέπεια το ουρικό οξύ μεταναστεύει από τους ιστούς/ τις αρθρώσεις και καθίσταται προσβάσιμο για μετατροπή σε αλλαντοΐνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές δοκιμές, τα μέσα επίπεδα ουρικού οξέος στο πλάσμα (PUA) μειώθηκαν στα 0,7 mg/dl περίπου 24 ώρες μετά την πρώτη δόση πεγλοκίτασης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με KRYSTEXXA 8 mg ανά 2 εβδομάδες έναντι μέσων επιπέδων PUA 8,2 mg/dl σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Το ουρικό οξύ στο πλάσμα μειώθηκε με την αύξηση της δόσης ή της συγκέντρωσης πεγλοκίτασης. Διατήρηση της μείωσης του ουρικού οξέος στο πλάσμα κάτω από τη συγκέντρωση διαλυτότητας των 6 mg/dl παρατηρήθηκε για διάστημα μεγαλύτερο των 12 ημερών με μονήρεις δόσεις των 8 mg και των 12 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του KRYSTEXXA αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο δύο πανομοιότυπων βασικών δοκιμών φάσης III (GOUT 1 και GOUT 2), οι οποίες διενεργήθηκαν σε 212 ενήλικες με χρόνια ουρική αρθρίτιδα ανθεκτική στην αλλοπουρινόλη.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:2:1 προκειμένου να τους χορηγηθούν 8 mg ανά 2 εβδομάδες ή ανά 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για χρονικό διάστημα 6 μηνών. Τα μέσα επίπεδα PUA στην έναρξη ήταν 9,8 mg/dl. Ποσοστό εβδομήντα ένα (71%) των ασθενών είχαν τόφους κατά την έναρξη. Ο μέσος αριθμός εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας ανά ασθενή για το διάστημα των 18 μηνών πριν από τη συμμετοχή τους στη μελέτη ήταν 10.

Πρωτεύον τελικό σημείο σε αμφότερες τις δοκιμές ήταν το ποσοστό των ασθενών που αποκρίθηκαν στη θεραπεία και στους οποίους τα επίπεδα ουρικού οξέος στο πλάσμα (PUA) ήταν χαμηλότερα από

0,36 mmol/L (6 mg/dl) επί τουλάχιστον 80% του χρονικού διαστήματος που μεσολάβησε μεταξύ του μήνα 3 και του μήνα 6.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, από τους ασθενείς που αποκρίθηκαν στη θεραπεία, εκείνοι που έλαβαν θεραπεία με KRYSTEXXA 8 mg ανά 2 εβδομάδες ήταν περισσότεροι από όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς που αποκρίθηκαν στη θεραπεία οι τιμές PUA < 6 mg/dl διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της 6μηνης θεραπείας. Η θεραπεία διάρκειας 4 εβδομάδων, παρότι αποδείχθηκε αποτελεσματική ως προς το πρωτεύον τελικό σημείο, συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα αντιδράσεων που συνδέονται με την έγχυση.

Πίνακας 2. Ουρικό οξύ στο πλάσμα < 6 mg/dl επί τουλάχιστον 80% του χρονικού διαστήματος μεταξύ του μήνα 3 και του μήνα 6

Ομάδα θεραπείας	N	Αριθμός (%) συμμετεχόντων που πληρούσαν τα κριτήρια απόκρισης	Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	Τιμή p ²
GOUT³ 1				
Πεγλοτικάση 8 mg ανά 2 εβδομάδες	43	20 (47%)	[32%, 61%]	<0,001
Πεγλοτικάση 8 mg ανά 4 εβδομάδες	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0,044
Εικονικό φάρμακο	20	0 (0%)		
GOUT³ 2				
Πεγλοτικάση 8 mg ανά 2 εβδομάδες	42	16 (38%)	[23%, 53%]	<0,001
Πεγλοτικάση 8 mg ανά 4 εβδομάδες	43	21 (49%)	[34%, 64%]	<0,001
Εικονικό φάρμακο	23	0 (0%)		

¹ Διάστημα εμπιστοσύνης 95% για διαφορές στο ποσοστό των ασθενών της ομάδας της πεγλοτικάσης που αποκρίθηκαν στη θεραπεία έναντι της αντίστοιχης ομάδας του εικονικού φαρμάκου

² Τιμή p με χρήση της δοκιμής ακριβείας του Fisher για τη σύγκριση της ομάδας της πεγλοτικάσης με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου

³ GOUT = Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy (Αποτελέσματα ουρικής αρθρίτιδας και θεραπεία μείωσης του ουρικού οξέος)

Η επίδραση της θεραπείας στους τόφους αξιολογήθηκε με χρήση τυποποιημένης ψηφιακής φωτογραφίας και ανάλυσης εικόνας από κεντρικό αξιολογητή (Central Reader) που δεν γνώριζε την κατανομή στις ομάδες θεραπείας. Όπως φαίνεται στον πίνακα 3 για τον μήνα 6, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε πλήρης υποχώρηση του τόφου (ορίζεται ως 100% διάλυση για τουλάχιστον έναν τόφο-στόχο, χωρίς να σημειωθεί εμφάνιση νέων ή εξέλιξη υφιστάμενων τόφων) ανήλθε σε 29,0% εκ των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν 8 mg πεγλοτικάσης ανά 2 εβδομάδες, έναντι ποσοστού 6,9% εκ των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, εξαιρουμένων των ασθενών για τους οποίους τα σχετικά δεδομένα ήταν ελλιπή και στους οποίους η θεραπεία θεωρήθηκε αποτυχημένη.

Πίνακας 3. Συνολική πλήρης υποχώρηση τόφου (Συγκεντρωτική ανάλυση για τις δοκιμές GOUT 1 και GOUT 2)

Χρονικό σημείο αξιολόγησης	8 mg πεγλοτικάσης ανά 2 εβδομάδες (N = 62)		Εικονικό φάρμακο (N = 29)		Τιμή p ³
	N ¹	Αριθμός ασθενών με πλήρη υποχώρηση (CR) (%) ²	N ¹	Αριθμός ασθενών με πλήρη υποχώρηση CR (%) ²	
Εβδομάδα 13	46	10 (16,1%)	25	0 (0,0%)	p≤0,05
Εβδομάδα 19	44	16 (25,8%)	26	2 (6,9%)	p≤0,05

Χρονικό σημείο αξιολόγησης	8 mg πεγλοτικάσης ανά 2 εβδομάδες (N = 62)		Εικονικό φάρμακο (N = 29)		p≤0,05
	40	18 (29,0%)	25	2 (6,9%)	
Εβδομάδα 25					

¹ Αριθμός ασθενών για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα

² Στους ασθενείς για τους οποίους τα σχετικά δεδομένα ήταν ελλιπή η θεραπεία θεωρήθηκε αποτυχημένη

³ Τιμές p βάσει της δοκιμής ακριβείας του Fisher για τη σύγκριση της πεγλοτικάσης με το εικονικό φάρμακο

Οι βαθμολογίες HAQ-PGA ήταν 42,4 στην έναρξη έναντι 27,1 την εβδομάδα 25 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγλοτικάση 8 mg ανά 2 εβδομάδες, σε σύγκριση με 51,6 έναντι 53,4 για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p≤0,001).

Οι βαθμολογίες HAQ-DI ήταν 1,1 στην έναρξη έναντι 0,84 την εβδομάδα 25 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγλοτικάση 8 mg ανά 2 εβδομάδες, σε σύγκριση με 1,2 έναντι 1,3 για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p≤0,01). Οι βαθμολογίες πόνου με τη χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας ήταν 44,2 στην έναρξη έναντι 28,4 την εβδομάδα 25 για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με θεραπεία με πεγλοτικάση 8 mg ανά 2 εβδομάδες, σε σύγκριση με 53,9 έναντι 57,2 για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p≤0,001).

Ως προς τα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία, στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με KRYSTEXXA ανά 2 εβδομάδες παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων σε σχέση με την έναρξη, ενώ ελάχιστη ήταν η μεταβολή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το KRYSTEXXA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία ή/και πρόληψη υπερουριχαιμίας που σχετίζεται με το σύνδρομο λύσης όγκου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το KRYSTEXXA χορηγήθηκε μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης με T_{max} 2,25 h (εύρος τιμών: 1,92 – 4,25 h για την αρχική δόση). Υπήρχε πιθανότητα μερικής συσσώρευσης με το δοσολογικό σχήμα KRYSTEXXA 8 mg ανά δύο εβδομάδες, εξαιτίας της μακράς ημιζωής της πεγλοτικάσης (214 h εύρος τιμών: 123 - 444 h για τελική ημιζωή). Η μέση μέγιστη συγκέντρωση C_{max} που υπολογίστηκε κατά την τελευταία έγχυση ήταν 2,17 μg/ml (εύρος τιμών: 1,25 – 4,77). Η μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης KRYSTEXXA στο πλάσμα ως προς την καμπύλη χρόνου σε σταθερή κατάσταση (AUC_{0-t}) ήταν 445 h*μg/ml (εύρος τιμών: 223 – 1040 h*μg/ml). Από τις μη κλινικές μελέτες προκύπτει ότι η αποβολή της πεγλοτικάσης πραγματοποιείται με απέκκριση μέσω των νεφρών/ούρων. Όσον αφορά το τμήμα της PEG, η κύρια οδός αποβολής είναι κατά πάσα πιθανότητα η απέκκριση μέσω των ούρων.

Από τη φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού προέκυψε ότι η ηλικία, το φύλο και το βάρος δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της πεγλοτικάσης. Τα αντισώματα κατά της πεγλοκίτασης συσχετίστηκαν με αύξηση της κάθαρσης (CL) και του όγκου κατανομής (V_c), όπως προσδιορίστηκε βάσει διαμερισματικής ανάλυσης. Η κάθαρση ήταν 0,0145 L/h εντός εύρους τιμών 0,00904 – 0,0229 χωρίς αύξηση των αντισωμάτων κατά της πεγλοτικάσης και 0,0193 L/h εντός εύρους τιμών 0,00675 – 0,0340 με αύξηση των αντισωμάτων κατά της πεγλοτικάσης. Ο όγκος κατανομής ήταν 4,45 L εντός εύρους τιμών 2,62 – 5,89 χωρίς αύξηση των αντισωμάτων κατά της πεγλοτικάσης και 5,77 L εντός εύρους τιμών 2,77 – 10,6 με αύξηση των αντισωμάτων κατά της πεγλοτικάσης.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες κατά τη φάση 1 παρουσίασαν αναλογικότητα εντός του εύρους των δόσεων (0,5 – 8 mg), όπως προκύπτει από τις τιμές C_{max} . Ωστόσο, εξαιτίας της μεταβλητότητας των τιμών AUC, δεν διαπιστώθηκε αναλογικότητα της AUC, γεγονός που ενδεχομένως υποδεικνύει κάθαρση μέσω αντισωμάτων σε ορισμένους συμμετέχοντες.

Από την φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική ανάλυση προέκυψε ότι οι υψηλότερες δόσεις συσχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος όσο και με ταχύτερη μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος από ό,τι οι χαμηλότερες δόσεις. Τα αντισώματα κατά της πεγλοτικάσης που συσχετίζονται με την κάθαρση της πεγλοτικάσης οδήγησαν σε μικρού βαθμού διέγερση της αποβολής ουρικού οξέος. Στα άτομα που δεν είχαν αντισώματα κατά της πεγλοτικάσης, τα οποία συμβάλλουν στην κάθαρση της πεγλοτικάσης, η επίδραση στη διέγερση της αποβολής ουρικού οξέος ήταν σημαντική. Η φαρμοκοδυναμική απόκριση δεν επηρεάστηκε σημαντικά ούτε από το σωματικό βάρος ούτε από την κάθαρση της κρεατινίνης στην έναρξη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Για την εξέταση της επίδρασης της νεφρικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική της πεγλοτικάσης δεν έχει διενεργηθεί καμία επίσημη μελέτη. Συνολικά, ποσοστό 32% (27 από 85) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με KRYSTEXXA 8 mg ανά 2 εβδομάδες είχαν κάθαρση κρεατινίνης $\leq 62,5$ ml/min.

Δεν έχουν διενεργηθεί επίσημες μελέτες για την εξέταση των επιπτώσεων της ηπατικής δυσλειτουργίας.

Στις κλινικές μελέτες, ποσοστό 34% (29 στους 85) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με KRYSTEXXA 8 mg ανά 2 εβδομάδες ήταν ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών, ενώ ποσοστό 12% (10 στους 85) ήταν τουλάχιστον 75 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή στην αποτελεσματικότητα μεταξύ μεγαλύτερων και νεότερων σε ηλικία ασθενών, δεν μπορεί όμως να αποκλειστεί η μεγαλύτερη ευαισθησία ορισμένων μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του KRYSTEXXA δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων KRYSTEXXA σε αρουραίους και σκύλους, σε διάφορους ιστούς παρατηρήθηκε εμφάνιση κενотоπίων που περιείχαν πεγλοτικάση. Διαπιστώθηκε ότι ο βαθμός κενотоπίωσης και ο αριθμός των επηρεαζόμενων ιστών εξαρτώνται τόσο από τη χορηγούμενη δόση πεγλοτικάσης όσο και από τη διάρκεια της έκθεσης. Η δυνητική κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών παραμένει επί του παρόντος άγνωστη, ωστόσο καμία ανεπιθύμητη ενέργεια δεν συσχετίζεται με την παρουσία κενотоπίων.

Δεν έχουν διενεργηθεί μη κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση του δυναμικού καρκινογένεσης και μεταλλαξιογένεσης.

Από τη μελέτη στους κυοφορούντες θηλυκούς αρουραίους δεν προέκυψαν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης σε 46πλάσια κλινική έκθεση (AUC). Καμία επίπτωση δεν διαπιστώθηκε στη γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών αρουραίων. Σε εξέλιξη βρίσκεται μια μελέτη για την προγεννητική και τη μεταγεννητική ανάπτυξη των αρουραίων, καθώς και μια μελέτη για την εμβρυική ανάπτυξη εμβρύων στα κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διυδρικό όξινο φωσφορικό νάτριο
Διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του KRYSTEXXA αραιωμένου με 250 ml χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) ή 9 mg/ml (0,9%) έχει καταδειχθεί για 4 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, καθώς και σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C), εφόσον το διάλυμα παρασκευαστεί όπως περιγράφεται στην παράγραφο 6.6. Από μικροβιολογική άποψη, συνιστάται η άμεση χρήση του προϊόντος. Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών από την αραιώση (βλ. παράγραφο 6.6).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (8°C – 2°C). Μην καταψύχετε. Μην ανακινείτε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο 2 ml (γυαλί τύπου I) με πόμα βρωμοβουτυλίου επικαλυμμένο με Teflon και με σφράγιση αλουμινίου και πλαστικό αυτοαποσπώμενο κάλυμμα, το οποίο περιέχει πυκνό διάλυμα 1 ml για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Συσκευασία: 1 φιαλίδιο

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες παρασκευής:

- Πριν από την αραιώση και τη χορήγηση, το φιαλίδιο του KRYSTEXXA θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για τυχόν σωματίδια και αλλοίωση του χρώματος. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαλύματα που είναι διαυγή έως ελαφρώς ιριδίζοντα, άχρωμα και χωρίς ορατά σωματίδια.
- Κατά την προετοιμασία της έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλη άσηπτη τεχνική. Το φιαλίδιο δεν πρέπει να ανακινείται.
- Ποσότητα 1 ml KRYSTEXXA πρέπει να αφαιρείται από το φιαλίδιο με αποστειρωμένη σύριγγα.
- Ποσότητα 1 ml KRYSTEXXA πρέπει να εγχύεται σε έναν ασκό των 250 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) ή 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση.
- Ο ασκός έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα KRYSTEXXA πρέπει να αναστραφεί απαλά μερικές φορές ώστε να διασφαλιστεί η καλή ανάμιξη. Ο ασκός έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα KRYSTEXXA δεν πρέπει να ανακινείται.
- Πριν από τη χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα KRYSTEXXA πρέπει να σταθεροποιείται σε θερμοκρασία δωματίου. Το KRYSTEXXA σε φιαλίδιο ή σε υγρό για ενδοφλέβια έγχυση δεν πρέπει να υποβάλλεται σε τεχνητή θέρμανση (π.χ. ζεστό νερό, φούρνος μικροκυμάτων).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/810/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08/01/2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ> ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.1 της άδειας κυκλοφορίας έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, έτσι όπως συμφωνήθηκε στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας, και οποιεσδήποτε επακόλουθες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ όπως συμφωνήθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, κάθε επικαιροποιημένο ΣΔΚ πρέπει να κατατίθεται ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί

- όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στην τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφάλειας, στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου,
- εντός 60 ημερών από τη λήψη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου),
- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

ΕΠΠΑ

Ο κύκλος ΕΠΠΑ του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να ακολουθεί τις καθορισμένες απαιτήσεις.

- **ΌΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Δεν εφαρμόζεται.

- **ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή

Αναμενόμενη ημερομηνία

<p>M0402: Μετεγκριτική μελέτη παρατήρησης της πεγλοτικάσης σε επίπεδο ΕΕ Ο αιτών καλείται να διενεργήσει μακροχρόνια μελέτη παρατήρησης σε επίπεδο ΕΕ, η οποία πρέπει να ολοκληρωθεί τον Δεκέμβριο του 2018. Η μελέτη πρέπει να έχει ως αντικείμενο την ασφάλεια της χρήσης πεγλοτικάσης σε ενήλικες υπερουριχαιμικούς ασθενείς με οξεία χρόνια τοφώδη ουρική αρθρίτιδα η οποία επιφέρει αναπηρία, καθώς και τα δεδομένα που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε ασθενείς που εκτίθενται εκ νέου. Ο αιτών πρέπει να υποβάλει ετήσιες ενδιάμεσες εκθέσεις.</p>	<p>Πρωτόκολλο μελέτης εντός 2 μηνών από την απόφαση της Επιτροπής</p>
--	---

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΟΝΕΝΙΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KRYSTEXXA 8 mg πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
πεγλοτικάση

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 8 mg πεγλοτικάσης (8 mg/ml πυκνό διάλυμα).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Διυδρικό όξινο φωσφορικό νάτριο Διυδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Μην ανακινείτε.
Για μία μόνο χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/810/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

KRYSTEXXA 8 mg πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
πεγλοτικήση
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

8 mg/1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

KRYSTEXXA 8 mg πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. πεγλοτικάση

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το KRYSTEXXA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το KRYSTEXXA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το KRYSTEXXA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το KRYSTEXXA
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το KRYSTEXXA και ποια είναι η χρήση του

Το KRYSTEXXA περιέχει τη δραστική ουσία πεγλοτικάση. Η πεγλοτικάση ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων κατά της ουρικής αρθρίτιδας.

Η πεγλοτικάση χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της σοβαρής μακροχρόνιας ουρικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς με μία ή περισσότερες οδυνηρές εναποθέσεις κρυστάλλων ουρικού οξέος κάτω από το δέρμα που δυσχεραίνουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες, οι οποίοι δεν αποκρίνονται σε άλλα φάρμακα κατά της ουρικής αρθρίτιδας ή δεν μπορούν να τα λάβουν.

Πώς δρα το KRYSTEXXA

Οι πάσχοντες από ουρική αρθρίτιδα έχουν πολύ μεγάλη ποσότητα ουρικού οξέος στο σώμα τους. Οι εναποθέσεις ουρικού οξέος υπό μορφή κρυστάλλων στις αρθρώσεις, στα νεφρά και σε άλλα όργανα μπορούν να προκαλέσουν έντονο πόνο, ερυθρότητα και διόγκωση (φλεγμονή).

Το KRYSTEXXA περιέχει ένα ένζυμο που ονομάζεται ουρικάση, το οποίο μετατρέπει το ουρικό οξύ σε μια ουσία που ονομάζεται αλλαντοΐνη και αποβάλλεται εύκολα στα ούρα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το KRYSTEXXA

Μην χρησιμοποιήσετε το KRYSTEXXA

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πεγλοτικάση ή σε άλλες ουρικάσες ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν πάσχετε από ένα σπάνιο αιματολογικό πρόβλημα που ονομάζεται ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) ή κναιμισμός. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε εξέταση για G6PD πριν αρχίσετε τη λήψη του KRYSTEXXA

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού χρησιμοποιήσετε το KRYSTEXXA:

- εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα για τη μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος
- εάν σας έχουν ενημερώσει ότι πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια
- εάν σας έχουν ποτέ ενημερώσει ότι έχετε ενζυμική ανεπάρκεια η οποία προκαλεί αναιμία
- εάν ζυγίζετε περισσότερο από 100 kg

- **εάν κατά το παρελθόν έχετε λάβει θεραπεία με KRYSTEXXA**

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας για να μετρήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος πριν από κάθε δόση και να βεβαιωθεί ότι πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε το KRYSTEXXA.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για τη χρήση του KRYSTEXXA σε παιδιά ή ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Συνεπώς, το φάρμακο αυτό δεν ενδείκνυται για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και KRYSTEXXA

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα για τη μείωση του ουρικού οξέος (όπως αλλοπουρινόλη ή Φεβουξοστάτη) ή φάρμακα που περιέχουν πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) (όπως πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη ή Δοξορουβικίνη). Τα φάρμακα αυτά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο να εμφανίσετε αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση.

Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Μην χρησιμοποιείτε το KRYSTEXXA εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, διότι δεν είναι γνωστή η επίδρασή του σε εσάς ή στο μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το KRYSTEXXA έχει ελάχιστη ή μηδενική επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε. Εάν δεν αισθάνεστε καλά, εάν παρατηρήσετε συμπτώματα όπως ζάλη ή πονοκέφαλο ή εάν αισθάνεστε κουρασμένοι μετά τη λήψη του KRYSTEXXA, μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανές .

Το KRYSTEXXA περιέχει νάτριο

Το KRYSTEXXA περιέχει 4,2 mg νατρίου ανά δόση, γεγονός που σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το KRYSTEXXA

Το KRYSTEXXA πρέπει να σας χορηγείται πάντα σε κέντρο υγειονομικής περίθαλψης από γιατρό ή νοσοκόμο με εμπειρία στη θεραπεία της σοβαρής χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας.

Χορηγούμενη ποσότητα KRYSTEXXA

Η συνιστώμενη δόση KRYSTEXXA είναι 8 mg. Η δόση αυτή δεν ρυθμίζεται βάσει του βάρους, της ηλικίας ή τυχόν νεφροπάθειας.

Πριν αρχίσετε τη θεραπεία με KRYSTEXXA, ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει τη λήψη άλλων φαρμάκων (όπως αντιισταμινικά, παρακεταμόλη και κορτικοστεροειδές) ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση εξαιτίας της συγκεκριμένης θεραπείας. Λάβετε τα φάρμακα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Τρόπος χορήγησης του KRYSTEXXA

Το KRYSTEXXA εγχύεται αργά σε φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) και η θεραπεία διαρκεί περίπου 2 ώρες ή κάποιες φορές περισσότερο. Εάν παρουσιάσετε αντίδραση κατά τη διάρκεια της έγχυσης, ο γιατρός σας μπορεί είτε να διακόψει είτε να προσαρμόσει τη θεραπεία. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας ζητήσει να παραμείνετε στο κέντρο μετά τη θεραπεία, ώστε να βεβαιωθεί ότι δεν θα παρουσιάσετε αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση.

Θα λαμβάνετε το KRYSTEXXA κάθε 2 εβδομάδες.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το KRYSTEXXA και αργότερα ξεκινήσετε εκ νέου θεραπεία, μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων σχετιζόμενης με την έγχυση, περιλαμβανομένων σοβαρών οξέων αλλεργικών αντιδράσεων (αναφυλαξία). Για τον λόγο αυτό ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά όταν αρχίσετε εκ νέου τη θεραπεία.

Ο γιατρός σας θα εξετάζει το αίμα σας ώστε να μετρά τα επίπεδα ουρικού οξέος πριν από την επόμενη δόση και να βεβαιώνεται ότι πρέπει να συνεχίσετε να λαμβάνετε το KRYSTEXXA.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: σοβαρές οξείες αλλεργικές αντιδράσεις (**συχνές**), αντιδράσεις προκαλούμενες από την έγχυση (**πολύ συχνές**) και εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας (**πολύ συχνές**).

Το KRYSTEXXA θα σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο ο οποίος θα σας παρακολουθεί για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες τόσο κατά το διάστημα που λαμβάνετε το KRYSTEXXA όσο και για λίγη ώρα μετά.

Στις σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (**συχνές**) περιλαμβάνονται η λιποθυμία, η αιφνίδια μείωση της αρτηριακής πίεσης και η καρδιακή ανακοπή. Οι αλλεργικές αντιδράσεις παρατηρούνται συνήθως εντός 2 ωρών από την έγχυση, μπορεί όμως να εμφανιστούν και σε μεταγενέστερο χρόνο.

Εάν ξαφνικά παρατηρήσετε:

- πρήξιμο στο λαιμό, στη γλώσσα ή σε άλλο μέρος του σώματος
- αίσθημα σύσφιξης στο λαιμό, βραχνάδα ή δυσκολία στην κατάποση
- δυσκολία κατά την αναπνοή, συριγμό ή προβλήματα κατά την αναπνοή
- εξάνθημα, φαγούρα ή κνίδωση

ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ΑΜΕΣΩΣ, διότι οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

Οι συχνότερες ενδείξεις και τα συμπτώματα τοπικών αντιδράσεων στην έγχυση είναι: ερυθρότητα στο σημείο της έγχυσης, φαγούρα και εξάνθημα. Οι συχνότερες ενδείξεις και συμπτώματα γενικευμένων αντιδράσεων στη έγχυση είναι: κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή, ερυθρότητα στο πρόσωπο, εφίδρωση, δυσφορία ή πόνος στον θώρακα, ρίγη και υψηλή αρτηριακή πίεση.

Αλλεργικές αντιδράσεις είναι πιθανότερο να παρουσιαστούν σε ασθενείς με βάρος μεγαλύτερο από 100kg.

Συχνά παρατηρείται αύξηση των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας κατά την έναρξη της θεραπείας με KRYSTEXXA. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει φάρμακα για τον περιορισμό της πιθανότητας εμφάνισης εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας μετά την έναρξη της θεραπείας με KRYSTEXXA.

Δεν είναι απαραίτητη η διακοπή του KRYSTEXXA λόγω έξαρσης ουρικής αρθρίτιδας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα): κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, φαγούρα, ξηροδερμία ή ερεθισμός στο δέρμα, ναυτία

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (εμφανίζονται σε έως 1 στα 10 άτομα): υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, έμετος, διόγκωση αρθρώσεων, συμπτώματα τύπου γρίπης

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: (εμφανίζονται σε έως 1 στα 100 άτομα): επιδείνωση ενός τύπου καρδιακού νοσήματος που ονομάζεται συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, δερματική λοίμωξη, αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα

Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). καταστροφή ερυθροκυττάρων

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πώς να φυλάσσεται το KRYSTEXXA

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό θα φυλάσσεται στις εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης όπου χορηγείται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Από μικροβιολογική άποψη, συνιστάται η άμεση χρήση του προϊόντος. Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 4 ωρών από την αραιώση (βλ. παράγραφο 6.6).

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε σωματίδια ή αλλοίωση του χρώματος στο αραιωμένο διάλυμα.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το KRYSTEXXA

- Η δραστική ουσία είναι η πεγλοτικάση. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 8 mg πεγλοτικάσης (8 mg/ml πυκνό διάλυμα).
- Τα άλλα συστατικά είναι διδρικό όξινο φωσφορικό νάτριο, διδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα

Εμφάνιση του KRYSTEXXA και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το KRYSTEXXA 8 mg πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια των 2 ml τα οποία περιέχουν 1 ml πυκνού διαλύματος. Το KRYSTEXXA είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον άχρωμο διάλυμα.

Συσκευασία του ενός φιαλιδίου.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Crealta Pharmaceuticals Ireland Limited

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

Παραγωγός

United Drug, plc

United Drug House

Magna Business Park
Magna Drive, Citywest Road
Dublin 24
Ireland

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Το KRYSTEXXA πρέπει να παρασκευάζεται ως ακολούθως:

Οδηγίες για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση

- Πριν από την αραίωση και τη χορήγηση, το φιαλίδιο του KRYSTEXXA θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για τυχόν σωματίδια και αλλοίωση του χρώματος. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαλύματα που είναι διαυγή έως ελαφρώς ιριδίζοντα, άχρωμα και χωρίς ορατά σωματίδια.
- Κατά την προετοιμασία της έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλη άσηπτη τεχνική. Το φιαλίδιο δεν πρέπει να ανακινείται.
- Ποσότητα 1 ml KRYSTEXXA πρέπει να αφαιρείται από το φιαλίδιο με αποστειρωμένη σύριγγα.
- Ποσότητα 1 ml KRYSTEXXA πρέπει να εγχύεται σε έναν ασκό των 250 ml με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) ή 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση.
- Ο ασκός έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα KRYSTEXXA θα πρέπει να αναστραφεί απαλά μερικές φορές ώστε να διασφαλιστεί η καλή ανάμιξη. Ο ασκός έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα KRYSTEXXA δεν πρέπει να ανακινείται.
- Πριν από τη χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα KRYSTEXXA πρέπει να σταθεροποιείται σε θερμοκρασία δωματίου. Το KRYSTEXXA σε φιαλίδιο ή σε υγρό για ενδοφλέβια έγχυση δεν πρέπει να υποβάλλεται σε τεχνητή θέρμανση (π.χ. ζεστό νερό, φούρνος μικροκυμάτων).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Παράρτημα IV

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι που συνιστούν την τροποποίηση των όρων αδειών κυκλοφορίας

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την PSUR για την πεγλοτικάση, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Αναφορές σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ή αναφυλαξίας που συμπίπτουν με την ταυτόχρονη χρήση από το στόμα παραγόντων για τη μείωση του ουρικού οξέος υποβλήθηκαν σε αυτήν την Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας, όπου αναφέρθηκαν αντιδράσεις προκαλούμενες από την έγχυση σε 28 περιπτώσεις και 9 περιπτώσεις με αναφυλακτικές αντιδράσεις. Καθώς η ανάπτυξη αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα μπορούσε να έχει αποτραπεί σε τουλάχιστον ορισμένες από αυτές τις περιπτώσεις εάν οι ασθενείς δεν είχαν λάβει θεραπεία με ταυτόχρονες ουσίες για τη μείωση του ουρικού οξέος, πρέπει να υλοποιηθεί μια τροποποίηση της περιλήψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος επικεντρωμένη στη σημασία της διακοπής της θεραπείας με παράγοντες για τη μείωση του ουρικού οξέος όσον αφορά τη συγκάλυψη των αποτελεσμάτων των τιμών ουρικού οξέος στον ορό (και ως εκ τούτου την αύξηση του κινδύνου για αντιδράσεις προκαλούμενες από την έγχυση και αναφυλακτικές αντιδράσεις). Η αναθεωρημένη σειρά των δύο αντίστοιχων παραγράφων σκοπό έχει να τονίσει τη συσχέτιση μεταξύ της ταυτόχρονης φαρμακευτικής αγωγής με προϊόντα για τη μείωση του ουρικού οξέος και της μέτρησης του ουρικού οξέος στον ορό. Επιπλέον, έχει συμπεριληφθεί μια περαιτέρω τροποποίηση σχετικά με την παράταση του χρόνου παρακολούθησης μετά το τέλος της έγχυσης από 1 ώρα σε 2 ώρες ως προληπτικό μέτρο, μαζί με μια δήλωση ότι έχουν επίσης αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου.

Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την αναφυλαξία και τις αντιδράσεις προκαλούμενες από την έγχυση, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου θεωρεί ότι δικαιολογούνται τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα που συνάγονται από την PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την πεγλοτικάση, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει την δραστική ουσία πεγλοτικάση παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας.