

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

KRYSTEXXA 8 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 8 mg ta' pegloticase (8 mg/ml konċentrat). Il-qawwa tindika l-kwantità tal-uricase moiety ta' pegloticase mingħajr kunsiderazzjoni għall-PEGylation.

Is-sustanza attiva pegloticase hija konjugat kovalenti ta' uricase prodott permezz ta' razza ġenetikament modifikata ta' Escherichia coli u monomethoxypoly (ethylene glycol).

Il-qawwa ta' dan il-prodott ma għandiex titqabel ma' dik ta' proteina pegolata jew mhux pegolata oħra tal-istess klassi terapewtika.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni.

Soluzzjoni ċara għal ftit opalexxenti, mingħajr kulur b'pH ta' 7.3 ± 0.3 .

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

KRYSTEXXA huwa indikat għall-kura tal-gotta tophaceous kronika severa u debilitanti fuq pazjenti adulti li jista' jkollhom ukoll l-involvement ta' erosive joint u li jkunu naqsu milli jinnormalizzaw l-aċidu uriku fis-serum permezz ta' inibituri ta' xanthine oxidase fid-doża massima medikament adegwata jew li għalihom dawn il-mediċini ikunu kontraindikati (ara sezzjoni 4.4).

Id-deċiżjoni li tingħata kura bi KRYSTEXXA għandha tiġi bbażata fuq evalwazzjoni kontinwa tal-benefiċċji u tar-riskji għall-pazjent individwali (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tkun taħt is-supervizzjoni ta' tobba speċjalisti bl-esperjenza fid-dijanjsi u l-kura tal-gotta kronika refrattorja severa.

Il-prodott mediċinali għandu jingħata f' post għall-kura tas-saħħa u minn professjonisti għall-kura tas-saħħa li huma ppreparati biex jimmaniġġjaw anafilassi u reazzjonijiet għall-infużjoni. Monitoraġġ mill-qrib huwa meħtieġ matul l-infużjoni u għal tal-inqas sagħtejn wara t-tmiem tal-infużjoni. Id-disponibbiltà ta' tagħmir ta' risuxxittazzjoni għandha tiġi assigurata. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li ma jsehhux minnufih ġew irrappurtati wkoll.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 8 mg pegloticase li tingħata bħala infużjoni ġol-vina kull ġimghatejn.

Qabel infużjoni, il-pazjenti għandhom jirċievu medikazzjoni minn qabel biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, eż. antistamini l-lejl ta' qabel, u wkoll madwar nofs siegħa qabel l-infużjoni, kif ukoll paracetamol u kortikosteroidi immedjatament qabel kull infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Il-livell ta' aċidu uriku fis-serum jehtieg jiġi mmonitorjat qabel kull infużjoni. KRYSTEXXA ma għandux jingħata jekk ikunu tkejlu żewġ livelli konsekuttivi oghla minn 6 mg/dl (360 µmol/L) (ara sezzjoni 4.4).

Qabel tinbeda t-terapija, u speċjalment qabel il-monitoraġġ tal-livelli tal-aċidu uriku fis-serum, il-pazjenti għandhom jieqfu jiehdu mediċini orali li jnaqqsu l-urate u ma jibdexw terapija b' mediċini orali li jnaqqsu l-urate waqt li jkunu qegħdin jiehdu KRYSTEXXA (ara sezzjoni 4.4).

It-tul ottimali taż-żmien tal-kura ma giex stabbilit (ara sezzjoni 4.4). It-tul taż-żmien tal-kura għandu jiġi bbażat fuq iż-żamma ta' rispons (livelli ta' aċidu uriku fis-serum < 6 mg/dl) u fuq għidizzju kliniku.

Pazjenti b'indeboliment renali

Abbażi ta' profili simili ta' effikaċja u ta' sigurtà ta' pegloticase fuq pazjenti bi tneħħija ta' krejatinina inqas u oghla minn 50 ml/min, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża għal pazjenti 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' KRYSTEXXA fit-tfal u fl-adolesxenti taħt it-18-il sena ma gewx determinati s'issa. L-ebda dejta mhija disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

KRYSTEXXA, ladarba jiġi dilwit b'250 ml ta' soluzzjoni ta' klorur tas-sodju, 4.5 mg/ml (0.45%) jew 9 mg/ml (0.9%), jingħata bħala infużjoni ġol-vina fuq perjodu ta' mhux inqas minn sagħtejn, b'rata ta' fluss ta' madwar 2 ml/minuta.

Għal struzzjonijiet dwar it-thejjija tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Defiċjenza ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) u mard metaboliku ċellulari iehor magħruf li jikkawża emolisi u methemoglobinemia. Il-pazjenti kollha li qegħdin f'riskju oghla għal defiċjenza ta' G6PD (eż. pazjenti ta' dixxendenza Afrikana jew Mediterranja) għandhom jiġu skrinjati għal defiċjenza ta' G6PD qabel ma jibdexw jiehdu KRYSTEXXA.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju għandu jiġi evalwat għal kull pazjent individwali fuq bażi kontinwa u għandu jitqies l-effett fuq ir-riżoluzzjoni tat-tofus kif ukoll ir-riskju ta' reazzjonijiet għall-infużjoni, rikaduti tal-gotta, u żieda potenzjali fir-riskju kardijaku. Ir-riskju fuq perjodu twil ta' mediċini profilattici biex jipprevjenu reazzjonijiet għall-infużjoni, bħal glukokortikoidi, għandu wkoll jittiehed f'kunsiderazzjoni.

Id-dejta minn studji kliniċi kkontrollati dwar kura fuq perjodu twil hija limitata. Dan għandu jittiehed f'kunsiderazzjoni meta ssir deċiżjoni dwar terapija itwal minn 6 xhur.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni /Anafilassi

KRYSTEXXA jista' jinduċi reazzjonijiet allergiċi severi, inkluż xokk anafilattiku b'arrest kardijaku. Attenzjoni speċjali hija rakkomandata għal pazjenti b'mard kardjopulmonari pre-eżistenti.

Il-pazjenti għandhom jirċievu kura minn qabel b'antistamini, kortikosteroidi, u paracetamol, u jiġu sorveljati mill-qrib għall-bidu ta' reazzjonijiet avversi li jissuggerixxu reazzjonijiet severi ta'

ipersensittività inkluż anafilassi għal mill-inqas siegħa wara t-tmiem tal-infuzjoni (ara sezzjoni 4.8). Jekk isseħh reazzjoni għall-infuzjoni matul l-ghoti, l-infuzjoni tista' titnaqqas, jew titwaqqaf u terġa tinbeda b'rata aktar baxxa, fid-diskrezzjoni tat-tabib.

Hafna mir-reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni kienu osservati wara telf ta' rispons terapewtiku minhabba l-iżvilupp ta' antikorpi kontra pegloticase, jiġifieri meta l-valuri tal-aċidu uriku fis-serum kienu oghla minn 6 mg/dl (360 µmol/L). Għalhekk, il-monitoraġġ tal-livell tal-aċidu uriku fis-serum qabel kull infuzjoni huwa meħtieġ. KRYSTEXXA għandu jitwaqqaf jekk ikunu tkejlu żewġ livelli konsekuttivi oghla minn 6 mg/dl.

Peress li l-użu konkomitanti ta' terapija orali li tnaqqas l-urate tista' potenzjalment taħbi ż-żieda tal-aċidu uriku fis-serum assoċjata mat-telf ta' rispons, pazjenti li qegħdin jiehdu terapija orali konkomitanti li tnaqqas l-urate jistgħu jkunu f'riskju oghla ta' reazzjonijiet għall-infuzjoni u/jew anafilassi. Għalhekk huwa rrakkomandat li mediċina orali li tnaqqas l-urate titwaqqaf qabel ma tinbeda l-kura u ma tinbediex terapija b'agenti orali li jnaqqsu l-urate waqt li jkun qed jittiehed KRYSTEXXA.

Attakki akuti tal-gotta (rikaduti tal-gotta)

Żieda fir-rikaduti tal-gotta hija ta' spiss innotata wara li l-kura tinbeda, probabbilment bħala riżultat tal-mobilizzazzjoni tal-urate minn depożiti fit-tessut. Biex titnaqqas il-probabbiltà ta' rikaduti tal-gotta wara li jinbeda KRYSTEXXA huwa rakkomandat li ssir profilassi b'colchicine jew b'mediċina anti-infjammatorja mhux steroidi (NSAID). Huwa rakkomandat li din il-kura tinbeda ġimgha wahda qabel ma jinbeda KRYSTEXXA u titkompla għal mill-inqas 6 xhur, sakemm ma jkunx medikament kontraindikant jew ma tiġix ittollerata.

KRYSTEXXA ma jeħtieġx jiġi interrott minhabba rikaduta tal-gotta, li għandha tiġi mmanigġjata fl-istess hin kif xieraq għall-pazjent individwali. Kura kontinwa bi pegloticase tnaqqas il-frekwenza u l-intensità ta' rikaduti tal-gotta.

Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb

KRYSTEXXA ma ġiex formalment studjat fuq pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, iżda għadd żgħir ta' pazjenti b'kondizzjonijiet kardjovaskulari pre-eżistenti li rċewew kura bi pegloticase fil-provi kliniċi kellhom aggravar tal-insuffiċjenza kongestiva tal-qalb tagħhom. Għandha tintuża kawtela fuq pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib wara infuzjoni.

Emolisi u/jew Methemoglobinemia

Jekk isseħh emolisi u/jew methemoglobinemia f'pazjenti li qegħdin jirċievu KRYSTEXXA, il-kura għandha titwaqqaf immedjatament u permanentement u jinbdew miżuri xierqa.

Pazjenti li għandhom piż tal-ġisem oghla minn 100kg

Rati aktar baxxi ta' rispons kienu osservati f'pazjenti li kellhom piż tal-ġisem oghla minn 100kg, madankollu, f'kampjun żgħir fatturi li jistgħu jfjixklu jagħmluha inqas ċara jekk fuq pazjenti li għandhom piż tal-ġisem oghla minn 100kg id-doża kienetx l-aqwa wahda biex jintlahaq effett. Barra minn hekk, titri għoljin ta' antikorpi kontra pegloticase u reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni wrew tendenza li jseħħu f'proporzjon akbar ta' pazjenti f'dan il-grupp ta' piż (ara sezzjoni 4.8).

Kura mill-ġdid bi KRYSTEXXA

Dejta dwar kura mill-ġdid wara l-interruzzjoni tat-terapija għal aktar minn 4 ġimghat hija limitata hafna. Minhabba l-immunogeniċità ta' KRYSTEXXA, pazjenti li jirċievu kura mill-ġdid jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, inkluż anafilassi. Għalhekk huwa rakkomandat li pazjenti li jingħataw infuzjonijiet ripetuti ta' KRYSTEXXA wara interruzzjoni tal-kura għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa.

Konsum ta' sodju

KRYSTEXXA fih 4.2 mg ta' sodju (inqas minn 1 mmol) kull doża (essenzjalment ħieles mis-sodju).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Peress li antikorpi kontra pegloticase jistgħu jehlu mal-PEG moiety ta' KRYSTEXXA, jista' jkun hemm il-potenzjal għal irbit ma' prodotti PEGylated oħra. Mhuwiex magħruf jekk l-iżvilupp ta' antikorpi kontra PEG jistgħux inaqqsu l-effikaċja ta' prodotti mediċinali PEGylated oħra.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm l-ebda dejta dwar l-użu fuq nisa tqal. L-istudju dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-firien ma jindikax effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward tat-tossiċità riproduttiva. Ir-riżultati tal-istudji li għaddejnin dwar it-tossiċità riproduttiva mhumiex disponibbli (ara sezzjoni 5.3). KRYSTEXXA mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk pegloticase jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-halib uman. Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Għalhekk, KRYSTEXXA ma għandux jintuza matul it-treddigh sakemm il-benefiċċju ċar lill-omm jista' jegħleb ir-riskju mhux magħruf lit-tarbija tat-twelid/tarbija.

Fertilità

L-effett fuq il-fertilità maskili u femminili ma ġiex studjat.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

KRYSTEXXA għandu influwenza negligibbli jew l-ebda influwenza fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk pazjenti jesperjenzaw sintomi relatati mal-kura li jaffettwaw il-kapaċità tagħhom li jikkonċentraw u jirreaġixxu (jiġifieri uġigh ta' ras jew sturdament), huwa rakkomandat li ma jsuqux u ma jhaddmux magni sakemm l-effett jonqos.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi provi kliniċi kkontrollati, ir-reazzjonijiet l-aktar avversi serji komunement irrapportati kienu anafilassi, li seħhet bi frekwenza ta' 6.5% (8/123) f'pazjenti li rċevew kura b'8 mg kull ġimgħatejn; reazzjonijiet għall-infuzjoni, li seħhew bi frekwenza ta' 26% u rikaduti tal-gotta, li kienu aktar komuni matul l-ewwel 3 xhur tal-kura.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-konvenzjoni li ġejja inużat għall-klassifikazzjoni tar-reazzjonijiet avversi rrapportati fil-provi kliniċi tal-Fażi 3 (ara Tabella 1 hawn taħt): komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza u sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet Avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjoni Avversa
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni: Iperglicemija Mhux komuni: Iperkalemija
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni: Aggravar tal-insuffiċjenza kongestiva tal-qalb
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna: Nawżja Komuni: Remettar
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni hafna: Dermatite, urtikarja, prurite, irritazzjoni tal-ġilda, ġilda xotta Mhux komuni: Ċellulite
Disturbi muskuloskeletalni u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna: Rikaduta tal-gotta Komuni: Nefha fil-ġogi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Mhux magħruf: Emolisi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna: Reazzjoni relatata mal-infuzjoni Komuni: Anafilassi, mard bħal tal-influwenza

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzulaReazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni jistgħu jsejtnu wara l-bidu ta' kull infuzjoni, minkejja li l-pazjenti jkunu rċevew medikament antistamina orali, kortikosteroidi ġol-vini u jew paracetamol minn qabel, u ġeneralment matul jew wara siegħa li l-infuzjoni tlesta. L-ewwel reazzjoni għall-infuzjoni ġeneralment issejtnu wara t-2 sa-4 infuzjoni.

Is-sinjali u sintomi l-aktar komuni ta' reazzjonijiet lokali għall-infuzjoni huma: eritema, prurite, u raxx. Is-sinjali u sintomi l-aktar komuni ta' reazzjonijiet sistematiċi għall-infuzjoni huma: urtikarja, dispneja, fwawar, iperidrozi, skumdità jew uġiġħ fis-sider, tkexkix ta' bard, u ipertensjoni.

Anafilassi (ikkaratterizzata minn stridor, tharhir, edema peri-orali/lingwali, jew instabbiltà emodinamika, bi jew mingħajr raxx jew urtikarja) sejhhet f' 14 (5.1%) minn total ta' 273 pazjent li rċevew kura bi KRYSTEXXA fl-istudji kliniċi. Pazjent wiehed li rċieva kura bi KRYSTEXXA 8 mg kull 4 ġimgħat esperjenza reazzjoni ta' ipersensittività tat-tip li ddum biex tidher.

Fil-provi kliniċi, 91% tal-pazjenti li esperjenzaw reazzjoni relatata mal-infuzjoni kellhom livell ta' aċidu uriku fis-serum oghla minn 6 mg/dl (360 µmol/L) minhabba l-iżvilupp ta' antikorpi kontra pegloticase.

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni wrew tendenza li jsejtnu fi proporzjon akbar ta' pazjenti li kellhom piż tal-ġisem oghla minn 100kg. Kienu rapportati f' 54% tal-pazjenti fil-grupp ta' piż tas-70 sa ≤100kg, f' 70% tal-pazjenti fil-grupp tal-piż >100 sa ≤120kg, u f' 75% tal-pazjenti fil-grupp tal-piż >120kg, rispettivament.

Hafna reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni irriżolvew billi tnaqqset jew twaqqfet l-infuzjoni, qabel l-infuzjoni ma reġgħet inbidiet b'rata aktar baxxa. Oħrajn irriżolvew b'kura ta' appoġġ permezz ta' fluwidi ġol-vina, glukokortikoidi jew antistamini addizzjonali, jew wara li l-infuzjoni twaqqfet u permezz ta' epinephrine għal reazzjonijiet anafilattiċi

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrapportati reazzjonijiet anafilattiċi severi, inkluż telf mis-sensi, kollass ċirkolatorju, u arrest kardijaku, li kienu jeħtieġu trasferiment lejn id-dipartiment tal-emerġenza fi sptar.

Rikaduti tal-gotta

Il-frekwenza ta' rikaduti tal-gotta tista' tizzied wara l-bidu tal-kura bi KRYSTEXXA, minkejja profilassi għall-gotta bi colchicine jew b'NSAIDs, iżda l-frekwenza u s-severità ta' rikaduti tal-gotta jonqsu wara 3 xhur ta' terapija bi KRYSTEXXA.

Fi provi kliniċi, il-persentaġġ ta' pazjenti li kellhom rikaduti fl-ewwel 3 xhur kien ta' 75% f'pazjenti li rċevew kura bi KRYSTEXXA 8 mg kull ġimghatejn meta mqabbla ma' 54% f'pazjenti li rċevew kura bi placebo. Dan meta mqabbel ma' rati ta' rikaduti ta' 41% u ta' 67% fl-istess grupp fit-3 xhur sussegwenti, u rikaduti tal-gotta ma kinux frekwenti f'pazjenti li rċevew pegloticase 8 mg kull ġimghatejn għal aktar minn sena.

Immunogeniċità

Fi provi kliniċi, antikorpi kontra pegloticase (IgM u IgG) żviluppaw f'89% tal-pazjenti li rċevew kura bi KRYSTEXXA 8 mg kull ġimghatejn u fi 15% fil-grupp tal-placebo. Antikorpi kontra PEG żviluppaw ukoll f'41% tal-pazjenti li rċevew kura bi KRYSTEXXA 8 mg kull ġimghatejn.

Titri għoljin ta' antikorpi kontra pegloticase kienu assoċjati ma' nuqqas li tinzamm normalizzazzjoni tal-aċidu uriku (<6 mg/dl).

Kien hemm ukoll inċidenza oghla ta' reazzjonijiet għall-infuzjoni f'pazjenti b'titri għoljin ta' antikorpi kontra pegloticase: 46% (18 minn 39) fil-grupp li kien qiegħed jiehu KRYSTEXXA kull ġimghatejn meta mqabbla ma' 9% (4 minn 46) fil-pazjenti b'titri baxxi jew bl-ebda titri ta' antikorpi.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva bi KRYSTEXXA ma ġie rrapportat matul l-iżvilupp kliniku. Id-doża massima li nġhatat bħala doża unika ġol-vina matul l-istudji kliniċi kienet ta' 12 mg. Rapport wara t-tqegħid fis-suq iddokumenta l-għoti tal-kontenut ta' 2 kunjetti (16 mg) mingħajr ebda reazzjoni avversa relatata mal-għoti ta' KRYSTEXXA.

Huwa rakkomandat li pazjenti suspettati li rċevew doża eċċessiva jiġu mmonitorjati, u għandhom jinbdew miżuri ġenerali ta' appoġġ peress li l-ebda antidotu speċifiku ma ġie identifikat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Tahlit kontra l-gotta, tahlit ieħor kontra l-gotta, Kodiċi ATC: M04AX02

Pegloticase huwa enzim ta' uricase konjugat ma' mPEG fi grad medju ta' sostituzzjoni ta' 40.8 moli ta' mPEG/mole ta' proteina (10.2 moli ta' mPEG/sub-unità monomerika tal-proteina matura omotetramerika uricase). Il-massa molekulari medja ta' pegloticase hija ta' madwar 545 kDa li minnha l-*moiety* tal-proteina tikkostitwixxi madwar 137 kDa.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Pegloticase jikkatalizza l-konverżjoni tal-aċidu uriku fil-metabolit inert li jinhall faċilment fl-ilma allantoin, b'perossidu tal-idroġenu u dijossidu tal-karbonju bħala prodotti sekondarji ossidattivi. Allantoin jiġi eliminat permezz tat-tneħħija mill-kliewi, u b'hekk inaqqas l-aċidu uriku fis-serum. Dan iwassal għal gradjent tal-koncentrazzjoni bejn l-aċidu uriku fis-serum u d-depożiti ta' monosodium urate fit-tessut/ġogi li jwassal għall-migrazzjoni ta' urate mit-tessut/ġogi, li jagħmluh aċċessibbli għall-konverżjoni f'allantoin.

Effetti farmakodinamici

Fi provi klinici, il-livelli medji tal-aċidu uriku fil-plasma (PUA) waqgħu għal 0.7 mg/dl madwar 24 siegħa wara l-ewwel doża ta' pegloticase f'pazjenti li rċevew kura bi KRYSTEXXA 8 mg kull ġimghatejn meta mqabbla mal-PUA medju ta' 8.2 mg/dl f'pazjenti li rċevew kura bi placebo.

L-aċidu uriku fil-plasma naqas b'zieda fid-doża jew fil-konċentrazzjoni ta' pegloticase. Kien osservat tnaqqis sostnut fl-aċidu uriku fil-plasma taht il-konċentrazzjoni ta' solubbilità ta' 6 mg/dl għal aktar minn 12-il jum b'dozi uniċi ta' 8 mg u ta' 12 mg.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' KRYSTEXXA kienu evalwati f'żewġ provi pivotali repliki tal-Fazi III (GOTTA 1 u GOTTA 2) li saru fuq 212-il pazjent adult b'gotta kronika refrattorja għal allopurinol.

Il-pazjenti ġew randomizzati fi proporzjon ta' 2:2:1 biex jirċievu 8 mg kull ġimghatejn jew kull 4 ġimghat jew placebo għal 6 xhur. Il-PUA medju fil-linja bażi kien ta' 9.8 mg/dl. Wiehed u sebghin fil-mija (71%) tal-pazjenti kellhom tofi fil-linja bażi. L-ghadd medju ta' rikaduti tal-gotta kull pazjent kien ta' 10 matul it-18-il xahar qabel ma daħlu fl-istudju.

Il-punt aħhari primarju fiż-żewġ provi kien il-proporzjon ta' pazjenti li rrispondew li laħqu aċidu uriku fil-plasma (PUA) ta' inqas minn 0.36 mmol/L (6 mg/dl) għal mill-inqas 80% tal-hin matul Xahar 3 u Xahar 6.

Kif jidher fit-Tabella 2, proporzjon akbar ta' pazjenti li rċevew kura bi KRYSTEXXA 8 mg kull ġimghatejn kienu pazjenti li rrispondew meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew placebo. Pazjenti li rrispondew żammew valuri tal-PUA ta' < 6 mg/dl matul il-perjodu ta' kura ta' 6 xhur. Ghalkemm ir-regimen ta' 4 ġimghat wera wkoll effikaċja għall-endpoint primarju, dan ir-regimen kien assoċjat ma' zieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet għall-infuzjoni.

Tabella 2. Aċidu uriku fil-plasma < 6 mg/dl għal mill-Inqas 80% tal-Hin Matul ix-Xhur 3 u 6

Grupp ta' Kura	N	Għadd (%) ta' Suġġetti li Laħqu l-Kriterji ta' Rispons	Intervall ta' Fiduċja ta' 95% ¹	Valur-p ²
GOTTA³ 1				
Pegloticase 8 mg kull ġimghatejn	43	20 (47%)	[32%, 61%]	<0.001
Pegloticase 8 mg kull 4 ġimghat	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0.044
Placebo	20	0 (0%)		
GOTTA³ 2				
Pegloticase 8 mg kull ġimghatejn	42	16 (38%)	[23%, 53%]	<0.001
Pegloticase 8 mg kull 4 ġimghat	43	21 (49%)	[34%, 64%]	<0.001
Placebo	23	0 (0%)		

¹ Intervall ta' fiduċja ta' 95% fir-rata ta' rispons bejn il-grupp ta' pegloticase kontra l-placebo

² Valur-P bl-użu tat-test eżatt ta' Fisher biex iqabbel il-grupp ta' pegloticase kontra l-placebo

³ GOTTA = Riżultati tal-Gotta u Terapija li Tnaqqas l-Urate

L-effett tal-kura fuq it-tofi kien evalwat bl-użu ta' fotografija digitali standardizzata u analiżi tal-immagni permezz ta' Reader Ċentrali blindati għall-kura assenjata. Kif jidher fit-Tabella 3 fiż-Xahar 6, il-persentaġġ ta' pazjenti li kisbu rispons shih tat-tofus (definit bħala riżoluzzjoni ta' 100% ta' mill-inqas tofus wiehed fil-mira, mingħajr il-dehra ta' xi tofi ġodda jew xi progressjoni tat-tofi eżistenti) kien ta' 29.0% f'pazjenti li rċevew kura bi 8 mg pegloticase kull ġimghatejn meta mqabbla ma' 6.9% f'pazjenti li rċevew placebo imma bl-eskluzjoni ta' pazjenti b'dejta nieqsa, li kienu kkunsidrati bħala li fallaw.

Tabella 3. Rizoluzzjoni Ġenerali Kompluta tat-Tofus (Analizi Miġbura ta' GOTTA 1 u GOTTA 2)

Punt fiz-Żmien tal-Evalwazzjoni	8 mg Pegloticase Kull Ġimghatejn (N = 62)		Plaċebo (N = 29)		Valur-p ³
	N ¹	Għadd ta' pazjenti b'CR (%) ²	N ¹	Għadd ta' pazjenti b'CR (%) ²	
Ġimgha 13	46	10 (16.1%)	25	0 (0.0%)	p≤0.05
Ġimgha 19	44	16 (25.8%)	26	2 (6.9%)	p≤0.05
Ġimgha 25	40	18 (29.0%)	25	2 (6.9%)	p≤0.05

¹ Għadd ta' pazjenti b'dejta disponibbli

² Pazjenti b'dejta nieqsa kienu kkunsidrati li fallaw

³ Valuri-p bbażati fuq it-test eżatt ta' Fisher biex iqabbel pegloticase kontra plaċebo

Il-punteġġi HAQ-PGA kienu ta' 42.4 fil-linja bażi kontra 27.1 fil-Ġimgha 25 fil-pazjenti li rċewew kura bi pegloticase 8 mg kull ġimghatejn meta mqabbla ma' 51.6 kontra 53.4 fil-grupp tal-plaċebo (p≤0.001).

Il-punteġġi HAQ-DI kienu ta' 1.1 fil-linja bażi kontra 0.84 fil-Ġimgha 25 fil-pazjenti li rċewew kura bi pegloticase 8 mg kull ġimghatejn meta mqabbla ma' 1.2 kontra 1.3 fil-grupp tal-plaċebo (p≤0.01). Il-punteġġi għall-Ugħigh bl-użu ta' skala analoga viżwali kienu ta' 44.2 fil-linja bażi kontra 28.4 fil-Ġimgha 25 fil-pazjenti li rċewew kura bi pegloticase 8 mg kull ġimghatejn meta mqabbla ma' 53.9 kontra 57.2 fil-grupp tal-plaċebo (p≤0.001).

Fost l-endpoints sekondarji l-oħra, kien osservat tnaqqis mil-linja bażi fl-għadd ta' gogi sensitivi u minfuħin fil-pazjenti li rċewew kura bi KRYSTEXXA kull ġimghatejn filwaqt li ma tantx kien hemm tibdil fil-pazjenti fuq plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'KRYSTEXXA f'subsett wiehed jew aktar tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura u/jew prevenzjoni ta' iperuricemija relatata mas-Sindrome tal-Lisi tat-Tumur (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Proprjetajiet farmakokinetiċi

KRYSTEXXA ingħata permezz ta' infużjoni ġol-vina b' T_{max} ta' 2.25 h (firxa: 1.92 – 4.25 h għad-doża tal-bidu). Kien hemm il-potenzjal għal xi akkumulazzjoni bir-reġimen tad-dożaġġ ta' KRYSTEXXA 8 mg kull ġimghatejn minhabba l-half-life twila ta' pegloticase (214 h; firxa: 123 - 444 h għall-half-life terminali). Is- C_{max} medju kkalkulat fuq l-ahħar infużjoni kien ta' 2.17 µg/ml (firxa: 1.25 - 4.77). Iż-żona medja taħt il-koncentrazzjoni ta' KRYSTEXXA fil-plasma kontra l-kurva tal-hin fi stat stabbli (AUC_{0-}) kienet ta' 445 h*µg/ml (firxa: 223 – 1040 h*µg/ml). Mill-istudji mhux kliniċi, l-eliminazzjoni ta' pegloticase hija permezz tat-tneħħija renali/urinarja. Għall-PEG moiety, l-eliminazzjoni urinarja hija probabbli r-rotta ewlenija ta' eliminazzjoni.

L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-età, is-sess u l-piż ma jaffettwawx il-farmakokinetika ta' pegloticase. Antikorpi kontra pegloticase kienu assoċjati ma' żieda fis-CL u V_c kif iddeterminat permezz ta' analizi kompartmentali. It-tneħħija kienet ta' 0.0145 L/h b'firxa ta' 0.00904 – 0.0229 għall-ebda żieda fl-antikorpi kontra pegloticase u ta' 0.0193 L/h b'firxa ta' 0.00675 – 0.0340 għal żieda fl-antikorpi kontra pegloticase. Il-volum tad-distribuzzjoni kien ta' 4.45 L b'firxa ta' 2.62 – 5.89 għall-ebda żieda fl-antikorpi kontra pegloticase u ta' 5.77 L b'firxa ta' 2.77 – 10.6 għal żieda fl-antikorpi kontra pegloticase.

Il-farmakokinetika tal-Fażi 1 wriet proporzjonalità mal-intervall tad-doża (0.5 – 8 mg) kif rifless fil-valuri tas- C_{max} . Madankollu, minhabba l-varjabbiltà fil-valuri tal-AUC, il-proporzjonalità tal-AUC ma dehrx li dan jista' jirrifletti t-tneħħija tal-antikorpi għal xi wħud mis-sugġetti.

L-analizi farmakokinetika/ farmakodinamika wriet li dozi aktar għoljin kienu assoċjati ma' livelli aktar baxxi ta' aċidu uriku u tnaqqis aktar mgħaġġel f' dawn il-livelli minn dozi aktar baxxi. Antikorpi għal pegloticase assoċjati mat-tnehhija ta' pegloticase wasslu għal stimolazzjoni żgħira fl-eliminazzjoni ta' urate. Dawk is-sugġetti li ma kellhomx antikorpi kontra pegloticase li eliminaw lil pegloticase kellhom effett sinifikanti fuq l-istimolazzjoni fl-eliminazzjoni ta' urate. La l-piż tal-ġisem u l-anqas it-tnehhija ta' krejatinina fil-linja bazi ma kellhom effett sinifikanti fuq ir-rispons farmakodinamiku.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma sar l-ebda studju biex jeżamina l-effetti tal-insuffiċjenza renali fuq il-farmakokinetika ta' pegloticase. Total ta' 32% (27 minn 85) tal-pazjenti li rċevew kura bi KRYSTEXXA 8 mg kull ġimgħatejn kellhom tnehhija ta' krejatinina ta' ≤ 62.5 ml/min.

Ma sar l-ebda studju formali biex jeżamina l-effetti tal-indeboliment epatiku.

Fl-istudji kliniċi, 34% (29 minn 85) tal-pazjenti li rċevew kura bi KRYSTEXXA 8 mg kull ġimgħatejn kellhom minn 65 sena 'l fuq u 12% (10 minn 85) kellhom minn 75 sena 'l fuq. Ma kienet osservata l-ebda differenza ġenerali fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn pazjenti akbar u dawk iżgħar fl-età, iżda sensitività akbar ta' xi individwi akbar fl-età ma tistax tiġi eskluża. Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża għal pazjenti minn 65 sena 'l fuq.

Il-farmakokinetika ta' KRYSTEXXA ma ġietx studjata fit-tfal u fl-adolesxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji tat-tossicità tad-doži ripetuti bi KRYSTEXXA fil-firien u fil-klieb, l-okkorrenza ta' vacuoles li fihom pegloticase kienet osservata f'tessuti differenti. Il-grad ta' vacuolization u l-ghadd ta' tessuti affettwati kienu jidhru dipendenti kemm mid-doża applikata ta' pegloticase kif ukoll mit-tul tal-esponiment. Ir-rilevanza klinika potenzjali ta' dawn is-sejbiet bħalissa mhijiex magħrufa; madankollu l-ebda avvenimenti avversi ma kienu assoċjati mal-preżenza ta' vacuoles.

Ma sar l-ebda studju mhux kliniku biex jevalwa l-potenzjal karċinoġeniku u mutaġeniku.

Fl-istudju fuq firien tqal ma kien hemm l-ebda evidenza ta' embrijotossicità jew teratoġeniċità f'46 darba l-espożizzjoni klinika (AUC). Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità ta' firien nisa jew irġiel. Studju dwar l-iżvilupp prenatali u postnatali fil-firien, kif ukoll l-istudju dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-fniek għadhom għaddejnin.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium hydrogen phosphate dihydrate
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Klorur tas-sodju
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

L-istabbiltà fiżika u kimika ta' KRYSTEXXA dilwit f' 250 ml ta' klorur tas-sodju 4.5 mg/ml (0.45%) jew 9 mg/ml (0.9%) intweriet għal 4 sigħat f' temperatura ta' 2°C sa 8°C u f' temperatura tal-kamra (20°C sa 25°C), jekk is-soluzzjoni tiġi ppreparata kif deskritt fis-sezzjoni 6.6. Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk is-soluzzjoni dilwita ma tintużax immedjatament, tista tinħażen fi friġġ (2°C sa 8°C). Is-soluzzjoni għandha tintuża fi żmien 4 sigħat minn meta tiġi dilwita (ara sezzjoni 6.6).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friza. Thawwadx.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tiproteġi mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet tal-ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ta' 2 ml (hġieg tat-Tip I) b'tapp tal-gomma tal-bromobutyl miksi bit-Teflon u sigill tal-aluminju b'għatu tal-polypropylene tat-tip flip-off, li fih 1 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni.

Daqs tal-pakkett: kunjett 1

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni:

- Il-kunjett ta' KRYSTEXXA għandu jiġi spezzjonat vizwalment għal frak u għal bdil ta' kulur qabel id-dilwizzjoni u l-għoti. Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet li huma ċari għal ftit opalexxenti, mingħajr kulur u mingħajr frak viżibbli.
- Għandha tintuża teknika asettika xierqa waqt il-preparazzjoni tal-infużjoni. Il-kunjett ma għandux jithawwad.
- 1 ml ta' KRYSTEXXA għandu jingħbed mill-kunjett ġo siringa sterili.
- 1 ml ta' KRYSTEXXA għandu jiġi injettat ġo borża unika ta' 250 ml ta' klorur tas-sodju ta' 4.5 mg/ml (0.45%) jew ta' 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għal injezzjoni għal infużjoni.
- Il-borża tal-infużjoni li jkun fiha s-soluzzjoni dilwita ta' KRYSTEXXA għandha tinqaleb bil-mod għal diversi drabi biex jiġi żgurati tahlit sew. Il-borża tal-infużjoni li jkun fiha KRYSTEXXA dilwit ma għandhiex tithawwad.
- Qabel l-għoti, is-soluzzjoni dilwita ta' KRYSTEXXA għandha tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra. KRYSTEXXA f' kunjett jew fi fluwidu għal infużjoni ġol-vina qatt ma għandu jiġi soġġett għal tishin artifiċjali (eż. mishun, microwave).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu r-rekwiżiti lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/810/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL- AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 08/01/2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U > MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli mill-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sistema ta' Farmakoviġilanza

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakoviġilanza pprezentata f'Modulu 1.8.1 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq tkun fis-seħh u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott mediċinali jkun fis-suq.

Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet ta' farmakoviġilanza kif deskritt fil-Pjan ta' Farmakoviġilanza kif maqbul fil-Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju pprezentat f'Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti tal-RMP kif maqbul mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP).

Kif imsemmi fil-linji gwida tas-CHMP dwar Sistemi tal-Ġestjoni tar-Riskju għal prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem, l-RMP aġġornat irid jiġi pprezentat fl-istess żmien mar-Rapport Perjodiku ta' Aġġornament dwar is-Sigurtà (PSUR) li jmiss.

Barra minn hekk, RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta tasal informazzjoni ġdida li jista' jkollha impatt fuq l-Ispeċifikazzjonijiet tas-Sigurtà attwali, il-Pjan ta' Farmakoviġilanza jew l-attivitajiet ta' minimizzazzjoni tar-riskju;
- Fi żmien 60 jum minn meta jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju);
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni.

PSURs

Iċ-ċiklu ta' PSUR għall-prodott mediċinali għandu jsegwi r-rekwiziti standard.

- **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD L-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Mhux applikabbli.

- **Obbligu speċifiku biex miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni jiġu kompluti**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>M0402: Studju Osservazzjonali tal-UE ta' Wara t-Tqeghid fis-Suq dwar Pegloticase</p> <p>L-applikant għandu jwettaq studju osservazzjonali tal-UE fuq perjodu twil li għandu jintemm f'Diċembru 2018 tas- sigurtà dwar l-użu ta' pegloticase fuq pazjenti adulti b'iperuriċemija b'gotta tophaceous kronika severa debilitanti u dejta ta' sigurtà u ta' effikaċja fuq pazjenti li reġġu ġew esposti. L-applikant għandu jissottometti rapporti interim annwali.</p>	<p>Protokoll tal-istudju fi żmien xahrejn mid-Deciżjoni tal-Kummissjoni</p>

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETTAR

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

KRYSTEXXA 8 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
pegloticase

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 8 mg ta' pegloticase (8 mg/ml konċentrat)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Disodium hydrogen phosphate dihydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, klorur tas-sodju,
ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu għol vina
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Thawwadx.
Għall-użu ta' darba biss

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġi mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/810/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

KRYSTEXXA 8 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
pegloticase
Għall-użu ġol-vina

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

8 mg / 1 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat għal soluzzjoni għal infużjoni Pegloticase

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok kwalunkwe effett sekondarju kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi kwalunkwe effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum KRYSTEXXA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu KRYSTEXXA
3. Kif għandek tuża KRYSTEXXA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen KRYSTEXXA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum KRYSTEXXA u għalxiex jintuża

KRYSTEXXA fih is-sustanza attiva pegloticase. Pegloticase tagħmel parti mill-klassi ta' medicini kontra l-gotta.

Pegloticase tintuża għall-kura tal-gotta severa fuq perjodu twil f'pazjenti adulti li għandhom ukoll depożitu wieħed jew aktar li jwegġa' ta' kristalli tal-aċidu uriku taħt il-gilda li jikkawżaw diffikultà biex iwettqu attivitajiet ta' kuljum u li ma jirrispondux għal jew ma jistgħux jieħdu medicini oħra kontra l-gotta.

Kif jahdem KRYSTEXXA

Persuni bil-gotta għandhom wisq aċidu uriku fil-ġisem tagħhom. L-aċidu uriku jiddepożita bħala kristalli fil-ġogi, fil-kliewi, u f'organi oħra li jista' jikkawża uġiġh qawwi, hmura u nefha (infjammazzjoni).

KRYSTEXXA fih enzim magħruf bħala uricase li jbidel l-aċidu uriku f'sustanza magħrufa bħala allantoin, li tista' faċilment titneħħa fl-awrina.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu KRYSTEXXA

Tużax KRYSTEXXA

- Jekk inti allergiku għal pegloticase, jew għal uricases oħra jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek problema rari tad-demem imsejha deficijenza ta' glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) jew favism. It-tabib tiegħek jista' jittestjak għal G6PD qabel ma tibda KRYSTEXXA.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek qabel ma tuża KRYSTEXXA:

- jekk attwalment qed tiehu medicini oħra biex tbaxxi l-livell tal-aċidu uriku tiegħek
- jekk qalulek li għandek insufficijenza tal-qalb
- jekk qatt qalulek li għandek deficijenza tal-enzimi li tikkawża anemija
- jekk tiżen aktar minn 100 kg
- jekk irċevejt kura preċedenti bi KRYSTEXXA

Monitoraġġ matul il-kura

It-tabib tiegħek se jjer jagħmillek test tad-demem biex ikejjel il-livelli tal-aċidu uriku qabel kull doza biex ikun ċert li għandek tkompli tirċievi KRYSTEXXA.

Tfal u adolexxenti

KRYSTEXXA ma ġiex studjat fit-tfal jew fl-adolexxenti taht it-18-il sena. Għalhekk, din il-medicina mhijiex rakkomandata f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u KRYSTEXXA

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Huwa speċjalment importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk attwalment qiegħed tiehu medicini oħra li jbaxxu l-urate (bħal allopurinol jew Febuxostat) jew medicini li fihom polyethylene glycol (PEG) (bħal pegylated interferon jew Doxorubicin). Dawn il-medicini jistgħu jpoġġuk f'riskju oghla għal reazzjoni għall-infuzjoni.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina. Tużax KRYSTEXXA jekk inti tqila jew qiegħda tredda', peress li mhuwiex magħruf kif se jaffettwa lilek jew lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

KRYSTEXXA għandu effett żgħir jew l-ebda effett fuq il-kapaċità tiegħek li ssuq. Jekk ma thossokx tajjeb, tesperjenza sintomi bħal sturdament jew uġiġħ ta' ras, jew thossok għajjen wara li tirċievi KRYSTEXXA, ma għandekx issuq jew thaddem xi magni.

KRYSTEXXA fih is-sodju

KRYSTEXXA fih 4.2 mg ta' sodju kull doza li jfisser li huwa essenzjalment hieles mis-sodju.

3. Kif għandek tuża KRYSTEXXA

KRYSTEXXA għandu jingħatalek minn tabib jew infermier li għandhom l-esperjenza fil-kura ta' gotta kronika severa f'ċentru għall-kura tas-saħħa.

Id-doża ta' KRYSTEXXA

Id-doża rakkomandata ta' KRYSTEXXA hija ta' 8 mg. Din id-doża mhijiex aġġustata għall-piż, età jew mard tal-kliewi.

Qabel ma tibda l-kura bi KRYSTEXXA, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tiehu medicini oħra (bħal antistamina, paracetamol u kortikosteroidi) biex jgħinu jnaqqsu r-riskju li jkollok reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni minhabba din il-kura. Hu dawn il-medicini kif jordnalek it-tabib tiegħek.

Kif jingħata KRYSTEXXA

KRYSTEXXA jiġi injettat bil-mod ġo vina (infuzjoni ġol-vina) u l-kura tiegħek iddum madwar sagħtejn jew xi kultant aktar. Jekk ikollok reazzjoni matul l-infuzjoni, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf jew jaġġusta l-kura. It-tabib tiegħek jista' jistaqsik ukoll biex wara l-kura tiegħek tistenna biex ikun ċert li ma għandekx reazzjoni relatata mal-infuzjoni.

Sejjer tirċievi KRYSTEXXA kull ġimghatejn.

Jekk tieqaf tiehu KRYSTEXXA, u mbagħad terġa tibda l-kura, tista' tkun f'riskju oghla għal reazzjonijiet għall-infuzjoni, inkluż reazzjonijiet allergiċi akuti severi (anafilassi) għalhekk it-tabib tiegħek se jjer jimmonitorjak bir-reqqa meta terġa tibda l-kura.

It-tabib tiegħek se jjer ukoll jittestjalek id-demem tiegħek biex ikejjel l-aċidu uriku qabel id-doża li jmiss tiegħek biex ikun ċert li għandek tkompli tiehu KRYSTEXXA.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji l-aktar serji komunement irrapportati huma: reazzjonijiet allergiċi akuti severi (**komuni**), reazzjonijiet għall-infuzjoni (**komuni hafna**), u rikaduti tal-gotta (**komuni hafna**).

KRYSTEXXA għandu jingħata min tabib jew infermier li sejjer jimmonitorjak għal effetti sekondarji waqt li tirċievi KRYSTEXXA u għal xi hin wara.

Reazzjonijiet allergiċi severi (**komuni**) jinkludu hass hażin, tnaqqis f'daqqa tal-pressjoni tad-demmm, u arrest kardijaku. Reazzjonijiet allergiċi normalment jseħħu fi żmien sagħtejn mill-infuzjoni, iżda jistgħu jseħħu ukoll fi żmien aktar tard.

Jekk f'daqqa wahda tinnota:

- nefha tal-grizmejn, tal-ilsien jew ta' parti oħra ta' gismek
- uġiġh fil-grizmejn, vuċi harxa jew diffikultà biex tibla
- qtuġh ta' nifs, tharhir jew problemi biex tiehu n-nifs
- raxx, ħakk jew urtikarja

għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek MINNUFIH, peress li kwalunkwe wiehed minn dawn jista' jkun sinjal ta' reazzjoni allergiċa severa.

Is-sinjali u sintomi l-aktar komuni ta' reazzjonijiet lokali għall-infuzjoni kienu: ħmura fis-sit tal-injezzjoni, ħakk, u raxx. Is-sinjali u sintomi l-aktar komuni ta' reazzjonijiet ġeneralizzati għall-infuzjoni kienu: urtikarja, qtuġh ta' nifs, ħmura fil-wiċċ, għaraq, skumdità jew uġiġh fis-sider, tkexkix ta' bard, u pressjoni għolja tad-demmm.

Reazzjonijiet allergiċi huma aktar probabbli li jseħħu f'pazjenti li jiżnu aktar minn 100kg.

Żieda fir-rikaduti tal-gotta hija spiss osservata meta jinbeda KRYSTEXXA. It-tabib tiegħek jista' jordnalek medicini biex titnaqqas il-probabbiltà ta' rikaduti tal-gotta wara li tibda KRYSTEXXA.

KRYSTEXXA ma jehtieġx li jitwaqqaf minhabba rikaduta tal-gotta.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffetwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10): urtikarja, raxx fuq il-ġilda, ħakk fuq il-ġilda, ġilda xotta jew irritata, nawżja

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 minn kull 10): livelli għoljin ta' zokkor fid-demmm, remettar, nefha fil-ġogi, sintomi bħal tal-influwenza

Effetti sekondarji mhux komuni: (jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 minn kull 100): aggravar ta' tip ta' marda tal-qalb msejha insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, infezzjoni tal-ġilda, livelli elevati ta' potassju fid-demmm

Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli): qerda taċ-ċelloli tad-demmm ħomor

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett.

5. Kif taħzen KRYSTEXXA

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina sejra tinħazen ġewwa faċilità għall-kura tas-saħħa fejn tinghata.

Aħzen fi friġġ (2°C sa 8°C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tiproteġi mid-dawl.

Minn perspettiva batterjoloġika, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk is-soluzzjoni dilwita ma tintużax immedjatament, tista tinħazen fi friġġ (2°C sa 8°C). Is-soluzzjoni għandha tintuża fi żmien 4 sigħat minn meta tiġi dilwita.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi frak jew bdil ta' kulur tas-soluzzjoni dilwita.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih KRYSTEXXA

- Is-sustanza attiva hija pegloticase. Kull kunjett fih 8 mg ta' pegloticase (8 mg/ml konċentrat).
- Is-sustanzi l-oħra huma disodium hydrogen phosphate dihydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, klorur tas-sodju u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher KRYSTEXXA u l-kontenut tal-pakkett

KRYSTEXXA 8 mg konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni jiġi fornuta f'kunjetti tal-ħġieġ ta' 2 ml li fihom 1 ml ta' konċentrat. KRYSTEXXA huwa soluzzjoni ċara għal ftit opalescenti mingħajr kulur.

Pakkett b'kunjett 1.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Crealta Pharmaceuticals Ireland Limited

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

Manifattur

United Drug, plc

United Drug House

Magna Business Park

Magna Drive, Citywest Road

Dublin 24

Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar fi {XX/SSSS}

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa:

KRYSTEXXA għandu jiġi ppreparat kif ġej:

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni tas-soluzzjoni għal infużjoni:

- Il-kunjett ta' KRYSTEXXA għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u għal bdil ta' kulur qabel id-dilwizzjoni u l-ġhoti. Għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet li huma ċari għal ftit opalexxenti, mingħajr kulur u mingħajr frak viżibbli
- Għandha tintuża teknika asettika xierqa waqt il-preparazzjoni tal-infużjoni. Il-kunjett ma għandux jithawwad.
- 1 ml ta' KRYSTEXXA għandu jingibed mill-kunjett go siringa sterili.
- 1 ml ta' KRYSTEXXA għandu jiġi injettat go borża unika ta' 250 ml ta' klorur tas-sodju ta' 4.5 mg/ml (0.45%) jew ta' 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għal injezzjoni jew infużjoni.
- Il-borża tal-infużjoni li jkun fiha s-soluzzjoni dilwita ta' KRYSTEXXA għandha tinqaleb bil-mod għal diversi drabi biex jiġi żgurat tahlit sew. Il-borża tal-infużjoni li jkun fiha KRYSTEXXA dilwit ma għandhiex tithawwad.
- Qabel l-ġhoti, is-soluzzjoni dilwita ta' KRYSTEXXA għandha tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra. KRYSTEXXA f' kunjett jew fi fluwidu għal infużjoni ġol-vina qatt ma għandu jiġi soġġett għal tishin artifiċjali (eż. mishun, microwave).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu r-rekwiziti lokali.

Anness IV

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR għal pegloticase, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Rapporti ta' reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni jew anafilassi li kienu jikkoinċidu mal-użu konkomitanti ta' aġenti orali li jnaqqsu l-urate, ġew sottomessi f'dan ir-Rapport Perjodiku Aġġornat dwar is-Sigurtà, fejn ġew irrappurtati reazzjonijiet għall-infuzjoni fi 28 każ u 9 każijiet b'reazzjonijiet anafilattiċi. Billi l-iżvilupp ta' dawn l-avvenimenti avversi seta' ġie evitat f'mill-inqas xi wħud minn dawn il-każijiet jekk il-pazjenti ma jkunux ġew ikkurati b'sustanzi li jnaqqsu l-urate mogħtija fl-istess hin, għandha tiġi implimentata emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott li tiffoka fuq l-importanza tat-twaqqif tal-kura b'sustanzi li jnaqqsu l-urate acid minhabba li jaħbu r-riżultati tal-valuri ta' uric acid fis-serum (u għalhekk iżidu r-riskju għal reazzjonijiet għall-infuzjoni u reazzjonijiet anafilattiċi). Is-sekwenza riveduta taż-żewġ paragrafi korrispondenti huwa biex tiġi enfasizzata l-korrelazzjoni bejn medikazzjoni mogħtija fl-istess hin bi prodotti li jbaxxu l-urate u l-kejl ta' uric acid fis-serum. Barra minn hekk, ġiet inkluża emenda addizzjonali dwar l-estensjoni taż-żmien ta' osservazzjoni wara t-tmiem tal-infuzjoni minn siegħa għal sagħtejn bħala mizura ta' prekawzjoni, flimkien ma' dikjarazzjoni li reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li ma ssehx minnufih, ġew irrappurtati wkoll.

Għalhekk, fid-dawl ta' dejta disponibbli dwar anafilassi u reazzjonijiet għall-infuzjoni, il-Kumitat ta' Farmakoviġilanza dwar l-Evalwazzjoni tar-Riskju kkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott kienu ġġustifikati.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal pegloticase, is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott mediċinali li fih pegloticase hu favorevoli soġġett għall-bidliet proposti tal-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.