

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

KRYSTEXXA 8 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 8 mg peglotikase (8 mg/ml konsentrat). Styrken angir mengden av urikase-delen av peglotikase uten at pegyleringen er tatt med i beregningen.

Virkestoffet peglotikase er et kovalent konjugat av urikase fremstilt av en genetisk modifisert stamme av *Escherichia coli* og monometoksy-poly(etylenglykol).

Styrken til dette produktet skal ikke sammenlignes med andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteiner i samme terapeutiske klasse.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar til lett ugjennomsiktig, fargeløs oppløsning med pH-verdi $7,3 \pm 0,3$.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

KRYSTEXXA er indisert for behandling av alvorlig funksjonshemmende kronisk toføs urinsyregikt hos voksne pasienter som også kan ha nedslitte ledd eller hos pasienter hvor det ikke har lyktes å normalisere serum-urinsyre med xantinoksidasehemmere ved maksimal medisinsk egnet dose, eller hvis disse legemidlene er kontraindiserte (se pkt. 4.4).

Beslutningen om å behandle med KRYSTEXXA skal tas på bakgrunn av en pågående vurdering av fordeler og risikoer for hver pasient (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og overvåkes av spesialiserte leger med erfaring i diagnostisering og behandling av alvorlig kronisk refraktær urinsyregikt.

Legemidlet skal administreres på lege-/helsekontor av profesjonelt helsepersonell med opplæring i håndtering av anafylaksi og infusjonsreaksjoner. Nøye overvåkning kreves under infusjon og i minst 2 timer etter at infusjonen er fullført. Utstyr til gjenopplivning må være tilgjengelig. Forsinkede overfølsomhetsreaksjoner har også vært rapportert.

Dosering

Anbefalt dose er 8 mg peglotikase administrert som intravenøs infusjon hver 2. uke.

Før infusjon anbefales premedisinering av pasientene for å minimalisere faren for infusjonsrelaterte reaksjoner, f.eks. antihistamin kvelden før og deretter omtrent 30 minutter før infusjon, i tillegg til paracetamol og et kortikosteroid umiddelbart før hver infusjon (se pkt. 4.4).

Overvåk serumnivået av urinsyre før infusjonene. KRYSTEXXA bør ikke administreres hvis to påfølgende målinger viser verdier over 6 mg/dl (360 μ mol/l) (se pkt. 4.4).

Før behandlingen starter, og spesielt før overvåking av urinsyrenivåer i serum, bør pasientene avbryte behandling med orale urinsyresenkende legemidler, og de bør ikke starte behandling med orale urinsyresenkende legemidler når de tar KRYSTEXXA (se pkt. 4.4).

Optimal behandlingstid er ikke blitt fastsatt (se pkt. 4.4). Behandlingens varighet bør fastsettes i henhold til vedlikeholdsresponsen (serumnivå av urinsyre < 6 mg/dl) og klinisk vurdering.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Basert på lignende effekt- og sikkerhetsprofiler av peglotikase hos pasienter med kreatinin-clearance under og over 50 ml/min, kreves ingen dosejustering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter

Det kreves ingen dosejustering hos pasienter fra 65 år og oppover (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av KRYSTEXXA hos barn og ungdom under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Når KRYSTEXXA er fortennet med 250 ml natriumkloridløsning, 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 9 mg/ml (0,9 %), skal det administreres som en intravenøs infusjon i minst 2 timer, i en hastighet på omtrent 2 ml/minutt.

For instruksjoner vedrørende forberedelse av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Det er kjent at mangel på glukose-6-fosfatdehydrogenase (G6PD) og andre cellulære metabolske sykdommer kan forårsake hemolyse og methemoglobinemi. Alle pasienter med høyere risiko for G6PD-mangel (f.eks. pasienter av afrikansk eller mediterransk opprinnelse) bør screenes for G6PD-mangel før start med KRYSTEXXA.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Balansen mellom fordeler og ulemper skal vurderes fortløpende for hvert enkelt individ, der det tas hensyn til effekten av tofusoppløsning samt faren for infusjonsreaksjoner, oppblussing av urinsyregikt og mulig økt hjertorisiko. Langsiktig risiko ved bruk av profylaktiske legemidler for å forbygge infusjonsreaksjoner, som glukokortikoider, bør også tas i betraktning.

Data for kontrollerte kliniske studier av langsiktig behandling er begrenset. Dette må det tas hensyn til ved beslutning om behandling over 6 måneder.

Infusjonsrelaterte reaksjoner / anafylaksi

KRYSTEXXA kan fremkalle alvorlige allergiske reaksjoner, inklusive anafylaktisk sjokk med påfølgende hjertestans. Det anbefales at pasienter med tidligere hjerte- og lungesykdom følges nøye.

Pasienter bør gis forbehandling med antihistaminer, kortikosteroider og paracetamol, og pasientene må overvåkes nøye for bivirkninger som alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, i minst 1 time etter at infusjonen er fullført (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår en infusjonsrelatert reaksjon under administreringen, kan infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen kan stoppes og startes på nytt i en lavere hastighet, som fastsettes av legen.

De fleste infusjonsrelaterte reaksjoner er observert etter manglende terapeutisk respons på grunn av utvikling av anti-peglytikase-antistoffer, dvs. ved serumverdi for urinsyre på over 6 mg/dl (360 µmol/l). Serumnivået av urinsyre må derfor måles før hver infusjon. KRYSTEXXA må seponeres hvis 2 påfølgende målinger viser nivå over 6 mg/dl.

Siden samtidig oral urinsyresenkende behandling muligens kan maskere økningen av serum-urinsyre forbundet med manglende respons, kan pasienter som samtidig får oral urinsyresenkende behandling ha økt risiko for infusjonsreaksjoner og/eller anafylaksi. Det anbefales derfor at pasientene avbryter behandling med orale urinsyresenkende legemidler før de starter behandling og ikke starter behandling med orale urinsyresenkende legemidler når de tar KRYSTEXXA.

Akutte giktanfäll (giktutbrudd)

Det observeres ofte en økning i giktutbrudd ved behandlingsstart, muligens som et resultat av migrering av urinsyre fra ansamlinger i vev. For å redusere sannsynligheten for giktutbrudd etter start med KRYSTEXXA, anbefales profylakse med kolchisin eller et ikke-steroid antiinflammatorisk middel (NSAID). Det anbefales å starte denne behandlingen 1 uke før behandlingsstart med KRYSTEXXA og å fortsette i minst 6 måneder, med mindre det er kontraindisert medisinsk eller ikke tolereres.

Det er ikke nødvendig å avbryte behandling med KRYSTEXXA på grunn av et giktutbrudd, men det skal behandles i henhold til pasientens behov. Kontinuerlig behandling med peglytikase reduserer hyppigheten og intensiteten av giktutbrudd.

Kongestiv hjertesvikt

KRYSTEXXA er ikke blitt formelt undersøkt hos pasienter med kongestiv hjertefeil, men et lavt antall pasienter med allerede eksisterende kardiovaskulære tilstander som fikk behandling med peglytikase i kliniske forsøk, opplevde eksaserbasjoner av kongestiv hjertesvikt. Utvis forsiktighet ved bruk hos pasienter som lider av kongestiv hjertesvikt, og overvåk dem nøye etter infusjon.

Hemolyse og/eller methemoglobinemi

Dersom hemolyse og/eller methemoglobinemi inntreffer hos pasienter som behandles med KRYSTEXXA, skal behandlingen øyeblikkelig seponeres permanent, og det skal tas egnede forholdsregler.

Pasienter med kroppsvekt på over 100 kg

Lavere responsrate ble observert hos pasienter med en kroppsvekt over 100 kg. Imidlertid gjør motstridende faktorer og liten prøvestørrelse det uklart om dosen til pasienter over 100 kg var høy nok til å oppnå effekt. Høy titer av anti-peglytikase-antistoffer samt infusjonsrelaterte reaksjoner hadde også en tendens til å forekomme oftere hos pasienter i denne vektgruppen (se pkt. 4.8).

Gjenopptatt behandling med KRYSTEXXA

Det foreligger svært begrensede data om gjenopptatt behandling etter avbrutt behandling i mer enn 4 uker. På grunn av immunogeniteten til KRYSTEXXA, kan pasienter som får behandling ha en forhøyet risiko for infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert anafylaksi. Det anbefales derfor at pasienter som har fått gjentatte infusjoner av KRYSTEXXA etter et behandlingsavbrudd, overvåkes nøye.

Inntak av natrium

KRYSTEXXA inneholder 4,2 mg natrium (mindre enn 1 mmol) per dose (praktisk talt natriumfritt).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Siden anti-peglytikase antistoffer kan binde seg til PEG-enzymet i KRYSTEXXA, finnes det en mulighet for binding til andre pegylerte produkter. Det er ukjent om utviklingen av anti-PEG-antistoffer kan redusere effekten av andre pegylerte legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk hos gravide kvinner. Studien av embryoføtal utvikling hos rotter indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Resultatene av pågående reproduksjonstoksisitetsstudier er ikke tilgjengelige (se pkt. 5.3). KRYSTEXXA anbefales ikke ved amming.

Amming

Det er ukjent om peglotikase eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. KRYSTEXXA skal derfor ikke brukes ved amming, med mindre fordelene for moren er større enn den ukjente risikoen for den nyfødte/barnet.

Fertilitet

Det foreligger ingen studier om effekten på mannlig og kvinnelig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

KRYSTEXXA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasientene opplever behandlingsrelaterte symptomer som påvirker evnen til å konsentrere seg og reagere (f.eks. hodepine eller svimmelhet), anbefales det å ikke kjøre bil eller bruke maskiner før virkningen har avtatt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

I kontrollerte kliniske studier var de vanligst rapporterte alvorlige bivirkningene: anafylaksi, som inntraff med en hyppighet på 6,5 % (8/123) hos pasienter som ble behandlet med 8 mg hver 2. uke; infusjonsreaksjoner, som inntraff med en hyppighet på 26 %, og giktutbrudd, som var vanligere de første 3 månedene av behandling.

Bivirkningstabell

Følgende konvensjon brukes for klassifisering av bivirkningene som er rapportert i fase 3 av kliniske studier (se tabell 1 under): svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering og organclassesystem er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger

Organklassesystem	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige: Hyperglykemi Mindre vanlige: Hyperkalemi
Hjertesykdommer	Mindre vanlige: Eksaserbasjon av kongestiv hjertesvikt
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige: Kvalme Vanlige: Oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige: Dermatitt, urtikaria, kløe, hudirritasjon, tørr hud Mindre vanlige: Cellulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige: Giktutbrudd Vanlige: Opphovning av ledd
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent: Hemolyse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige: Infusjonsrelaterte reaksjoner Vanlige: Anafylaksi, influensalignende sykdom

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner kan inntreffe etter start av enhver infusjon, til tross for at pasientene får forhåndsbehandling med oralt antihistamin, intravenøst kortikosteroid og/eller paracetamol, og vanligvis under infusjonen eller innen 1 time etter infusjonen er fullført. Den første infusjonsreaksjonen oppstår vanligvis etter 2. til 4. infusjon.

De vanligste tegn og symptomer på lokale infusjonsreaksjoner er: erytem, kløe og utslett. De vanligste tegn og symptomer på systemiske infusjonsreaksjoner er: urtikaria, dyspné, rødme, hyperhidrose, brystubehag eller -smerte, frysninger og hypertensjon.

Anafylaksi (kjennetegnet ved stridor, pipende pust, perioralt/lingualt ødem eller hemodynamisk ustabilitet, med eller uten utslett eller urtikaria) inntraff hos 14 (5,1 %) av totalt 273 pasienter behandlet med KRYSTEXXA i kliniske studier. Én pasient som fikk behandling med KRYSTEXXA 8 mg hver 4. uke, opplevde en forsinket overfølsomhetsreaksjon.

I kliniske studier hadde 91 % av pasientene som opplevde en infusjonsrelatert reaksjon en serumverdi for urinsyre på over 6 mg/dl (360 µmol/l) på grunn av utviklingen av anti-peglotikase-antistoffer.

Infusjonsrelaterte reaksjoner viste en tendens til å opptre i større grad hos pasienter med en kroppsvekt på over 100 kg. De ble rapporterte hos henholdsvis 54 % av pasientene for vektgruppen 70 til <100 kg, hos 70 % av pasientene i vektgruppen >100 til <120 kg, og hos 75 % av pasientene i vektgruppen >120 kg.

Mange infusjonsrelaterte reaksjoner gikk tilbake ved redusert infusjonshastighet eller når infusjonen ble stanset og startet på nytt i en lavere hastighet. Andre reaksjoner gikk tilbake ved støttebehandling med i.v. væsker, ekstra glukokortikoider eller antihistaminer, eller etter seponering av infusjonen og administrering av adrenalin mot anafylaktiske reaksjoner.

Etter markedsføring har flere alvorlige anafylaktiske reaksjoner blitt rapporterte, inklusive tap av bevissthet, sirkulasjonssvikt og hjertestans som krevde innleggelse ved akuttavdeling.

Giktutbrudd

Hyppigheten av giktutbrudd kan øke etter start av behandling med KRYSTEXXA, til tross for giktprofylakse med kolchicin eller NSAID, men hyppigheten og alvorlighetsgraden av giktutbrudd blir mindre etter 3 måneders behandling med KRYSTEXXA.

I kliniske studier var prosentandelen pasienter som opplevde utbrudd de første 3 månedene, 75 % hos pasienter behandlet med KRYSTEXXA 8 mg hver 2. uke sammenlignet med 54 % hos pasienter behandlet med placebo. Til sammenligning var utbruddsraten på 41 % og 67 % i de samme gruppene i de påfølgende 3 månedene, og giktutbrudd var sjeldne hos pasienter som fikk peglotikase 8 mg hver 2. uke i mer enn ett år.

Immunogenitet

I kliniske studier utviklet 89 % av pasientene som fikk KRYSTEXXA 8 mg hver 2. uke og 15 % i placebogruppen anti-peglotikase-antistoffer (IgM og IgG). 41 % av pasientene behandlet med KRYSTEXXA 8 mg hver 2. uke utviklet også anti-PEG-antistoffer.

Høy anti-peglotikase-antistofftiter ble forbundet med sviktende opprettholdelse av normalt urinsyrenivå (< 6 mg/dl).

Det var også en høyere insidens av infusjonsreaksjoner hos pasienter med høy anti-peglotikase-antistofftiter: 46 % (18 av 39) i gruppen som fikk KRYSTEXXA hver 2. uke, sammenlignet med 9 % (4 av 46) hos pasienter med lav antistofftiter eller ingen antistoffer.

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert om tilfeller av overdose med KRYSTEXXA i løpet av klinisk utvikling. Maksimal dose som er blitt administrert som enkeltstående intravenøs dose i løpet av kliniske studier, var 12 mg. En rapport etter markedsføring dokumenterte at administrering av innholdet av 2 hetteglass (16 mg) ikke medførte noen bivirkninger forbundet med administrering av KRYSTEXXA.

Det anbefales å overvåke pasienter som man mistenker har fått en overdose, og å innføre generelle støttetiltak, siden det ikke er blitt identifisert noen spesifikk motgift.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Giktmidler, andre giktmidler, ATC-kode: M04AX02

Peglotikase er et urikase-enzym konjugert med mPEG med en gjennomsnittlig substitusjonsgrad på 40,8 mol mPEG/mol med protein (10,2 mol mPEG/monomer underenhet av det modne homotetramere urikaseproteinet). Gjennomsnittlig molekylvekt for peglotikase er omtrent 545 kDa, hvor proteinmolekylet utgjør omtrent 137 kDa.

Virkningsmekanisme

Peglotikase katalyserer omdannelsen av urinsyre til den inerte, tungt vannløselige metabolitten allantoin, med hydrogenperoksid og karbondioksid som oksidative biprodukter. Allantoin elimineres ved nyreutskillelse og senker på denne måten serumnivået av urinsyre. Dette fører til en konsentrasjonsgradient mellom serum-urinsyre og avsetning av natriumurat i vev/ledd, og fører til migrasjon av urat fra vev/ledd, noe som gjør det mulig å omdanne det til allantoin.

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier falt gjennomsnittlig urinsyrenivå i plasma (PUA) til 0,7 mg/dl omtrent 24 timer etter første dose med peglotikase hos pasienter som fikk KRYSTEXXA 8 mg hver 2. uke sammenlignet med en gjennomsnittlig PUA på 8,2 mg/dl hos placebobehandlede pasienter.

Plasma i urinsyre sank med økende peglotikasedose eller -konsentrasjon. Opprettholdelse av redusert plasmaurinsyre under oppløsningskonsentrasjonen på 6 mg/dl ble observert i mer enn 12,5 dager etter enkelt doser på 8 mg og 12 mg.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til KRYSTEXXA ble vurdert i to gjentatte pivotale fase III-studier (GOUT 1 og GOUT 2) som ble gjennomført med 212 voksne pasienter med kronisk urinsyregikt som var refraktær overfor allopurinol.

Pasientene ble randomisert i et 2:2:1-forhold og fikk 8 mg hver 2. uke eller hver 4. uke eller placebo i 6 måneder. Gjennomsnittlig PUA ved baseline var 9,8 mg/dl. Syttien prosent (71 %) av pasientene hadde tofi ved baseline. Gjennomsnittlig antall giktutbrudd per pasient var 10 i løpet av 18 måneder før studien begynte.

Det primære endepunkt i begge studiene var andelen responderende pasienter som oppnådde plasmaurinsyre (PUA) lavere enn 0,36 mmol/l (6 mg/dl) i minst 80 % av tiden i 3. og 6. måned.

Som vist i tabell 2, responderte en større andel pasienter som fikk behandling med KRYSTEXXA 8 mg hver 2. uke, sammenlignet med pasientene som fikk placebo. De som responderte på behandlingen, opprettholdt PUA-verdier < 6 mg/dl i løpet av behandlingstiden på 6 måneder. Selv om behandlingen over 4 uker også viste effekt for det primære endepunktet, var dette behandlingsregimet forbundet med økt hyppighet av infusjonsreaksjoner.

Tabell 2. Plasma-urinsyre < 6 mg/dl i minst 80 % av tiden i løpet av 3. og 6. måned

Behandlingsgruppe	N	Antall (%) personer som oppfylte responskriteriene	95 % konfidensintervall ¹	p-verdi ²
GOUT³ 1				
Peglotikase 8 mg hver 2. uke	43	20 (47 %)	[32 %, 61 %]	< 0,001
Peglotikase 8 mg hver 4. uke	41	8 (20 %)	[7 %, 32 %]	0,044
Placebo	20	0 (0 %)		
GOUT³ 2				
Peglotikase 8 mg hver 2. uke	42	16 (38 %)	[23 %, 53 %]	< 0,001
Peglotikase 8 mg hver 4. uke	43	21 (49 %)	[34 %, 64 %]	< 0,001
Placebo	23	0 (0 %)		

¹ 95 % konfidensintervall for forskjeller i responsrate mellom peglotikasegruppen og placebogruppen.

² P-verdi ved bruk av Fisher's exact test for å sammenligne peglotikasegruppen med placebogruppen

³GOUT = Urinsyregiktresultater og uratsenkende behandling

Effekten av behandling av tofi ble vurdert ved bruk av standardisert digital fotografering og bildeanalyse og en Central Reader blindet mht. tilordnet behandling. Som vist i tabell 3, 6. måned, var prosentandelen av pasienter som oppnådde fullstendig tofusrespons (definert som 100 % oppløsning av minst én måltofus, uten visninger av nye tofi eller utvikling av eksisterende tofi) var 29,0 % hos pasienter behandlet med 8 mg peglotikase hver 2. uke, sammenlignet med 6,9 % hos placebopasienter, ekskludert pasienter med manglende data som ble betraktet som mislykket.

Tabell 3. Fullstendig tofusoppløsning (samleanalyse av GOUT 1 and GOUT 2)

Vurderingstidspunkt	8 mg peglotikase hver 2. uke (N = 62)		Placebo (N = 29)		p-verdi ³
	N ¹	Antall pasienter med CR (%) ²	N ¹	Antall pasienter med CR (%) ²	
Uke 13	46	10 (16,1 %)	25	0 (0,0 %)	p ≤ 0,05
Uke 19	44	16 (25,8 %)	26	2 (6,9 %)	p ≤ 0,05
Uke 25	40	18 (29,0 %)	25	2 (6,9 %)	p ≤ 0,05

¹ Antall pasienter med tilgjengelige data

² For pasienter med manglende data ble behandlingen betraktet som mislykket

³ p-verdier basert på Fisher's exact test for å sammenligne peglotikase med placebo

HAQ-PGA-score var 42,4 ved baseline mot 27,1 i uke 25 hos pasienter behandlet med peglotikase 8 mg hver 2. uke, sammenlignet med 51,6 mot 53,4 i placebogruppen (p ≤ 0,001).

HAQ-DI-score var 1,1 ved baseline mot 0,84 i uke 25 hos pasienter behandlet med peglotikase 8 mg hver 2. uke, sammenlignet med 1,2 mot 1,3 i placebogruppen (p ≤ 0,01). Smertescore ved bruk av en visuell analog skala var 44,2 ved baseline mot 28,4 ved uke 25 hos pasienter behandlet med peglotikase 8 mg hver 2. uke, sammenlignet med 53,9 mot 57,2 i placebogruppen (p ≤ 0,001).

Blant de andre sekundære endepunktene ble det observert reduksjon fra baseline i antall såre og opphovnede ledd hos pasienter som hadde fått behandling med KRYSTEXXA hver 2. uke, mens det var liten endring hos pasienter på placebo.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med KRYSTEXXA i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling og/eller forebygging av hyperurikemi forbundet med tumorlysesyndrom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

KRYSTEXXA ble administrert som intravenøs infusjon med en T_{max} på 2,25 t (område: 1,9-4,25 t for startdosen). Det var mulig å øke KRYSTEXXA 8 mg hver 2. uke i doseringsregimet på grunn av den lange halveringstiden til peglotikase (214 t; område: 123-444 t for terminal halveringstid). Gjennomsnittlig C_{max} beregnet for den siste infusjonen var 2,17 $\mu\text{g/ml}$ (område: 1,25-4,77). Gjennomsnittsarealet under plasmakonsentrasjon/tid-kurven for KRYSTEXXA ved steady state (AUC_{0-t}) var 445 $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$ (område: 223-1040 $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$). Fra de ikke-kliniske studiene gikk det frem at eliminering av peglotikase skjer ved nyreutskillelse/urinutskillelse. For PEG-halvdelen er det mest sannsynlig at urinutskillelsen er den viktigste elimineringsveien.

Populasjonsanalyser av farmakokinetikk/farmakodynamikk (PK/PD) viste at alder, kjønn og vekt ikke hadde noen innflytelse på farmakokinetikken til peglotikase. Anti-peglotikase-antistoffer var assosiert med en økning i CL og V_c , bestemt ved kompartmentanalyse. Clearance var 0,0145 l/t med et område på 0,00904-0,0229 ved ingen økning i anti-peglotikase-antistoffer og 0,0193 l/t med et område på 0,00675-0,0340 ved en økning i anti-peglotikase-antistoffer. Distribusjonsvolumet var 4,45 l/t med et område på 2,62-5,89 ved ingen økning i anti-peglotikase-antistoffer og 5,77 l/t med et område på 2,77-10,6 ved en økning i anti-peglotikase-antistoffer.

Fase 1 farmakokinetikk viste proporsjonalitet innen doseintervallet (0,5-8 mg), avspeilet i C_{max} -verdier. Men på grunn av variasjonen i AUC-verdiene ble det ikke observert noen AUC-proporsjonalitet, noe som kan avspeile antistoff-clearance hos noen av personene.

PK/PD-analysen viste at høyere doser var assosiert med lavere urinsyrenivåer og en hurtigere reduksjon i disse nivåene enn ved lavere doser. Antistoffer til peglotikase assosiert med clearance av peglotikase førte til en viss stimulering av urateliminerings. Hos personene som ikke hadde anti-peglotikase-antistoffer som ga økt clearance av peglotikase, ble det observert en betydelig effekt på stimuleringen av urateliminerings. Verken kroppsvekt eller baseline kreatinin-clearance hadde noen vesentlig effekt på PD-responsen.

Spesielle populasjoner

Det ble ikke gjennomført noen formelle studier for å undersøke effektene av nyreinsuffisiens på farmakokinetikken til peglotikase. Totalt 32 % (27 av 85) av pasientene som ble behandlet med KRYSTEXXA 8 mg hver 2. uke hadde en kreatinin-clearance på $\leq 62,5$ ml/min.

Det ble ikke gjennomført noen formelle studier for å undersøke effekten av leverinsuffisiens.

I de kliniske studiene var 34 % (29 av 85) av pasientene som ble behandlet med KRYSTEXXA 8 mg hver 2. uke 65 år og oppover, og 12 % (10 av 85) var 75 år og oppover. Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom eldre og yngre pasienter, men høyere sensitivitet hos visse eldre personer kan ikke utelukkes. Det kreves ingen dosejustering hos pasienter på 65 år og oppover.

Farmakokinetikken til KRYSTEXXA er ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstudier med gjentatt dosering av KRYSTEXXA til rotter og hunder, ble det observert vakuoler som inneholdt peglotikase i forskjellige vev. Graden av vakuolisering og antall berørte vev synes å være avhengig av både anvendt dose peglotikase og eksponeringstid. Den mulige kliniske relevansen av disse funnene er på det nåværende tidspunkt ukjent. Ingen bivirkninger var imidlertid assosiert med tilstedeværelsen av vakuoler.

Det er ikke gjennomført ikke-kliniske studier for å vurdere karsinogenitet og mutagent potensiale.

I studiet av drektige rotter var det ingen medisinsk evidens for embryotoksisitet eller teratogenitet ved 46 ganger klinisk eksponering (AUC). Det var ingen effekt på fertiliteten hos hunn- eller hannrotter. Det pågår en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, samt en studie av embryoføtal utvikling hos kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat
Natriumhydrogenfosfatdihydrat
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

KRYSTEXXAs fysiske og kjemiske stabilitet etter fortynning i 250 ml natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 9 mg/ml (0,9 %) er blitt demonstrert i 4 timer ved 2 til 8 °C og ved romtemperatur (20 til 25 °C), hvis oppløsningen er tilberedt som beskrevet i pkt. 6.6. Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Dersom den fortyndede oppløsningen ikke brukes umiddelbart, kan den oppbevares i kjøleskap (2 til 8 °C). Oppløsningen bør brukes innen 4 timer etter fortynning (se pkt. 6.6)

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2-8 °C). Skal ikke fryses. Skal ikke rystes.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml hetteglass (glass type I) med teflondekket propp av brombutylgummi med aluminiumsforsegling med "flip-off" lokk i polypropylen, som inneholder 1 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for forberedelse:

- Hetteglasset med KRYSTEXXA skal inspiseres nøye for partikler og misfarging før fortynning og administrering. Bruk kun oppløsninger som er klare til lett ugjennomskinnelige, fargeløse og frie for synlige partikler.
- Bruk egnet aseptisk teknikk for forberedelse av infusjonen. Hetteglasset må ikke rystes.
- Trekk 1 ml KRYSTEXXA ut fra hetteglasset og opp i en steril sprøyte.
- 1 ml KRYSTEXXA skal injiseres inn i en egen pose med 250 ml natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon eller infusjon.

- Infusjonsposen som inneholder fortynnet KRYSTEXXA-oppløsning, skal vendes opp og ned noen ganger for å blandes godt. Infusjonsposen som inneholder fortynnet KRYSTEXXA, skal ikke rystes.
- La den fortynnede løsningen med KRYSTEXXA nå romtemperatur før administrering. KRYSTEXXA i hetteglass eller i en intravenøs infusjonsvæske må aldri bli utsatt for kunstig oppvarming (f.eks. varmt vann, mikrobølge osv.).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/810/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08/01/2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE)
VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH
RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE
OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT(AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk aktivt (aktive) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i legemiddelovervåkningsplanen og andre oppfølgingsplaner, i henhold til godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av Den vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP).

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal den oppdaterte RMP sendes inn på samme tidspunkt som den neste periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (Periodic Safety Update Report, PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risikominimeringsaktiviteter innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

PSUR

PSUR-syklus for legemidlet bør følge standard vilkår.

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **FORPLIKTELSE TIL Å UTFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
M0402: EU-observasjonsstudie av peglotikase etter markedsføring Søkeren skal gjennomføre en langtids EU-observasjonsstudie frem til desember 2018 om sikkerhetsdata ved bruk av peglotikase hos voksne pasienter med hyperurikemi og alvorlig funksjonshemmende kronisk toføs urinsyregikt, og sikkerhets- og effektdata hos re-eksponerte pasienter. Søkeren skal sende inn interimrapport hvert år.	Studieprotokoll innen 2 måneder etter myndighetens avgjørelse

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

KRYSTEXXA 8 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
peglotikase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 8 mg peglotikase (8 mg/ml konsentrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumhydrogenfosfatdihydrat, natriumhydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke rystes.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/810/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

KRYSTEXXA 8 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
peglytikase
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

8 mg / 1 ml

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

KRYSTEXXA 8 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
peglotikase

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva KRYSTEXXA er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får KRYSTEXXA
3. Hvordan du bruker KRYSTEXXA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KRYSTEXXA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva KRYSTEXXA er, og hva det brukes mot

KRYSTEXXA inneholder virkestoffet peglotikase. Peglotikase tilhører en klasse legemidler mot urinsyregikt.

Peglotikase brukes for å behandle alvorlig, langvarig urinsyregikt hos voksne pasienter som også har én eller flere urinsyrekrystaller under huden, som forårsaker problemer med å gjennomføre daglige aktiviteter, og som ikke responderer på eller ikke kan ta andre legemidler mot urinsyregikt.

Hvordan KRYSTEXXA virker

Personer med urinsyregikt har for mye urinsyre i kroppen. Urinsyre samler seg som krystaller i ledd, nyrer og andre organer, noe som kan forårsake sterke smerter, rødme og opphovning (betennelse). KRYSTEXXA inneholder et enzym som kalles urikase som omdanner urinsyre til et stoff som kalles allantoin og som lett kan skilles ut i urinen.

2. Hva du må vite før du får KRYSTEXXA

Bruk ikke KRYSTEXXA

- Dersom du er allergisk overfor peglotikase eller andre urikaser eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har et sjeldent problem med blodet kalt glukose-6-fosfat-dehydrenogasemangel (G6PD), eller favisme. Legen din kan teste deg for G6PD før du begynner med KRYSTEXXA.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker KRYSTEXXA:

- dersom du tar andre legemidler som skal senke urinsyrenivået
- dersom du har blitt fortalt at du har hjertesvikt
- dersom du noen gang har blitt fortalt at du har en enzymmangel som kan føre til blodmangel
- dersom du veier over 100 kg
- dersom du har blitt behandlet med KRYSTEXXA tidligere

Overvåking under behandling

Legen din vil ta blodprøve for å måle urinsyrenivået før hver dose for å forsikre seg om at du fortsatt bør få KRYSTEXXA.

Barn og ungdom

Det er ikke gjennomført noen studier av KRYSTEXXA hos barn og ungdom under 18 år. Dette legemidlet anbefales derfor ikke for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og KRYSTEXXA

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig å si fra til legen dersom du på det nåværende tidspunkt tar andre urinsyre-senkende legemidler (som allopurinol eller Febuxostat) eller legemidler som inneholder polyetylen glykol (PEG) (som peginteferon eller Doxorubicin). Disse legemidlene kan øke risikoen for infusjonsreaksjoner.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Bruk ikke KRYSTEXXA dersom du er gravid eller ammer, siden det ikke er kjent hvordan det vil påvirke deg eller barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

KRYSTEXXA har liten eller ingen effekt på evnen din til å kjøre. Dersom du ikke føler deg bra, får symptomer som svimmelhet og kvalme eller blir trett etter å ha fått KRYSTEXXA, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

KRYSTEXXA inneholder natrium

KRYSTEXXA inneholder 4,2 mg natrium per dose, som betyr at det er praktisk talt natriumfritt.

3. Hvordan du bruker KRYSTEXXA

KRYSTEXXA skal gis på legekontor/helsesenter av lege eller sykepleier som har erfaring med behandling av alvorlig kronisk urinsyregikt.

Hvor mye KRYSTEXXA gis

Den anbefalte dosen er KRYSTEXXA er 8 mg. Denne dosen er ikke justert for vekt, alder eller leversykdom.

Før du begynner behandling med KRYSTEXXA, er det mulig legen anbefaler deg å ta andre legemidler (som antihistamin, paracetamol og kortikosteroid) for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner som følge av denne behandlingen. Ta disse legemidlene som anvist av legen.

Hvordan KRYSTEXXA gis

KRYSTEXXA injiseres sakte inn i en vene (i.v. infusjon), og behandlingen varer i 2 timer, av og til lenger. Dersom du får en reaksjon i løpet av infusjonen, kan legen stanse eller justere behandlingen. Legen kan også be deg om å vente etter behandlingen, for å forsikre seg om at du ikke får en infusjonsrelatert reaksjon.

Du vil få KRYSTEXXA hver 2. uke.

Dersom du slutter å ta KRYSTEXXA og deretter får behandling igjen, kan du være utsatt for større fare for infusjonsrelaterte reaksjoner, som alvorlige akutte allergiske reaksjoner (anafylaksi). Derfor vil legen overvåke deg nøye når du gjenopptar behandlingen.

Legen din vil også ta blodprøver for å måle urinsyren før neste dose for å forsikre seg om at du fortsatt bør få KRYSTEXXA.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De vanligst rapporterte alvorlige bivirkningene er: Alvorlige, akutte allergiske reaksjoner (**vanlige**), infusjonsreaksjoner (**svært vanlige**) og giktutbrudd (**svært vanlige**).

KRYSTEXXA vil bli administrert av lege eller sykepleier, som vil overvåke deg for bivirkninger mens du får KRYSTEXXA og i en stund etterpå.

Alvorlige allergiske reaksjoner (**vanlige**) inklusive besvimelse, plutselig blodtrykksfall og hjertestans. Allergiske reaksjoner inntreffer som oftest innen 2 timer etter infusjonen, men kan også inntreffe på et senere tidspunkt.

Dersom du plutselig oppdager:

- opphovnet hals, tunge eller andre deler av kroppen
- tetthet i halsen, hes stemme, eller problemer med å svelge
- kortpustethet, pipende pust eller pusteproblemer
- utslett, kløe eller elveblest

må du kontakte lege eller sykepleier ØYEBLIKKELIG, siden alle disse kan være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.

De vanligste tegn og symptomer på lokale infusjonsreaksjoner var: rødme på injeksjonsstedet, kløe og utslett. De vanligste tegn og symptomer på generelle infusjonsreaksjoner var: elveblest, kortpustethet, rødme i ansiktet, svette, brystubehag eller -smerte, frysninger og høyt blodtrykk.

Allergiske reaksjoner kan være mer sannsynlig hos pasienter som veier mer enn 100 kg.

Hyppigere giktutbrudd er ofte observert ved oppstart med KRYSTEXXA. Legen din kan foreskrive legemidler som skal redusere sannsynligheten for giktutbrudd etter oppstart med KRYSTEXXA.

Behandling med KRYSTEXXA må ikke avsluttes på grunn av et giktutbrudd.

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer): Elveblest, hudutslett, kløende, tørr eller irritert hud, kvalme

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos 1 til 10 personer): Høyt blodsukkernivå, oppkast, opphovning av ledd, influensalignende symptomer

Mindre vanlige bivirkninger: (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer): Forverring av en type hjertesykdom som kalles kongestiv hjertesvikt, hudinfeksjon, forhøyet kaliumnivå i blodet

Hyppighet ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data): nedbrytning av røde blodceller

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer KRYSTEXXA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter "Utløpsdato"/"EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet vil bli oppbevart på det helsesenteret der det blir administrert.

Oppbevares i kjøleskap (2-8 °C).

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Av bakteriologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Hvis den fortynnede oppløsningen ikke brukes umiddelbart, kan den oppbevares i kjøleskap (2 til 8 °C). Oppløsningen bør brukes innen 4 timer etter fortynning.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du den fortynnede oppløsningen inneholder partikler eller er misfarget.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av KRYSTEXXA

- Virkestoff er peglotikase. Hvert hetteglass inneholder 8 mg peglotikase (8 mg/ml konsentrat).
- Andre innholdsstoffer er dinatriumhydrogenfosfatdihydrat, natriumhydrogenfosfatdihydrat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan KRYSTEXXA ser ut og innholdet i pakningen.

KRYSTEXXA 8 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning leveres i 2 ml hetteglass av glass som inneholder 1 ml konsentrat. KRYSTEXXA er en klar til lett ugjennomsiktig, fargeløs oppløsning.

Pakningsstørrelse 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

KRYSTEXXA skal forberedes på følgende måte:

Instruksjoner for forberedelse av infusjonsvæsken:

- Hetteglasset med KRYSTEXXA skal inspiseres nøye for partikler og misfarging før fortynning og administrering. Bruk kun oppløsninger som er klare til lett ugjennomsiktige, fargeløse og frie for synlige partikler.
- Bruk egnet aseptisk teknikk for forberedelse av infusjonen. Hetteglasset må ikke rystes.
- Trekk 1 ml KRYSTEXXA ut fra hetteglasset og opp i en steril sprøyte.

- 1 ml KRYSTEXXA skal injiseres inn i en egen pose med 250 ml natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning for injeksjon eller infusjon.
- Infusjonsposen som inneholder fortynnet KRYSTEXXA-oppløsning, skal vendes opp og ned noen ganger for å blandes godt. Infusjonsposen som inneholder fortynnet KRYSTEXXA, skal ikke rystes.
- La den fortynnete løsningen med KRYSTEXXA nå romtemperatur før administrering. KRYSTEXXA i hetteglass eller i en intravenøs infusjonsvæske må aldri utsettes for kunstig oppvarming (f.eks. varmt vann, mikrobølge, osv.).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG IV

**VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR Å ANBEFALE ENDRING
I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Utgått markedsføringstillatelse

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for peglotikase har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Rapporter om infusjonsrelaterte reaksjoner eller anafylakse som sammenfaller med samtidig bruk av orale urinsyresenkende legemidler, ble sendt inn i denne periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten, der infusjonsreaksjoner i 28 tilfeller og 9 tilfeller med anafylaktiske reaksjoner ble rapportert. Ettersom utviklingen av disse bivirkningene kunne ha blitt forebygget i alle fall i noen av disse tilfellene dersom pasienten ikke samtidig var blitt behandlet med urinsyresenkende substanser, bør det implementeres et tillegg til preparatomtalen, med fokus på viktigheten av å stoppe behandlingen med urinsyresenkende legemidler med tanke på maskering av resultatene for urinsyreverdier i serum (og dermed en økt risiko for infusjonsreaksjoner og anafylaktiske reaksjoner). Den reviderte rekkefølgen av de to tilsvarende avsnittene er å understreke korrelasjonen mellom samtidig medisinerings med urinsyresenkende produkter og måling av urinsyre i serum. Ytterligere et tillegg vedrørende forlengelsen av observasjonstiden etter avsluttet infusjon fra 1 time til 2 timer som et forebyggende tiltak, er dessuten inkludert sammen med en erklæring om at forsinkede overfølsomhetsreaksjoner også har vært rapportert.

Derfor, i lys av tilgjengelige data om anafylakse og infusjonsreaksjoner, anså Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC – komiteen for bivirkningsovervåkning) at endringene i produktinformasjonen var berettigede.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for peglotikase mener CHMP at nytte-/risikoforholdet av legemidler som inneholder peglotikase er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen.