

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KRYSTEXXA 8 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține pegloticază 8 mg (8 mg/ml concentrat). Concentrația indică cantitatea fracțiunii de uricază din pegloticază, fără a lua în considerare pegilarea.

Substanța activă, pegloticaza, este un conjugat covalent al uricazei produsă de o tulpină de *Escherichia coli* modificată genetic și monometoxipoli (etilenglicol).

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu cea a altei proteine pegilate sau nepegilate din aceeași clasă terapeutică.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră la pH 7,3±0,3.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

KRYSTEXXA este indicat pentru tratamentul gutei cronice tofacee, severe debilitante la pacienții adulți care pot prezenta, de asemenea, eroziuni la nivelul articulațiilor implicate și la care nu s-a reușit normalizarea concentrației serice de acid uric cu inhibitori de xantinoxidază la doza maximă adecvată sau la care aceste medicamente sunt contraindicate (vezi pct. 4.4).

Decizia de tratament cu KRYSTEXXA trebuie să se bazeze pe o evaluare continuă a beneficiilor și riscurilor pentru fiecare pacient, în mod individual (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specializați cu experiență în diagnosticarea și tratarea gutei cronice severe refractare.

Medicamentul trebuie administrat în cadru clinic de către profesioniști din domeniul sănătății, care sunt pregătiți să trateze anafilaxia și reacțiile la perfuzie. Este necesară o supraveghere atentă în timpul perfuziei și cel puțin 2 ore după finalizarea perfuziei. Trebuie să se asigure disponibilitatea echipamentului de resuscitare. Au fost raportate, de asemenea, reacții de hipersensibilitate de tip întârziat.

Doze

Doza recomandată este de 8 mg pegloticază, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la două săptămâni.

Înainte de perfuzie, pacienților trebuie să li se administreze premedicație pentru a minimiza riscul de apariție a reacțiilor la perfuzie, de exemplu un medicament antihistaminic cu o seară înainte și repetarea administrării cu aproximativ 30 de minute înainte de perfuzie, precum și administrarea de paracetamol și un corticosteroid imediat înainte de fiecare perfuzie (vezi pct. 4.4).

Înainte de fiecare perfuzie, este necesară supravegherea concentrației de acid uric. KRYSTEXXA nu trebuie administrat dacă au fost măsurate două concentrații consecutive de peste 6 mg/ml (360 μmol/l) (vezi pct. 4.4).

Înainte de inițierea tratamentului și în special înaintea monitorizării concentrațiilor serice de acid uric, pacienții trebuie să întrerupă administrarea medicației orale care reduce concentrația de urați și să nu instituie terapia cu medicația orală de scădere a concentrației uraților în timpul administrării KRYSTEXXA (vezi pct. 4.4).

Nu a fost stabilită durata optimă de tratament (vezi pct. 4.4). Durata tratamentului trebuie să se bazeze pe menținerea răspunsului (concentrația serică de acid uric < 6 mg/dl) și pe raționamentul clinic.

Pacienți cu insuficiență renală

Având în vedere profilurile similare de eficacitate și siguranță ale pegloticazei la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic și mai mare de 50 ml/min, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea KRYSTEXXA la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

După diluarea cu 250 ml de soluție de clorură de sodiu, de 4,5 mg/ml (0,45%) sau 9 mg/ml (0,9%), KRYSTEXXA se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă timp de minimum 2 ore, la un debit de aproximativ 2 ml/minut.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) și alte tulburări metabolice celulare despre care se știe că produc hemoliză și methemoglobinemie. Toți pacienții cu risc mai mare de deficit de G6PD (de exemplu, pacienții de origine africană sau mediteraneană) trebuie supuși testelor de screening pentru depistarea deficitului de G6PD înainte de inițierea tratamentului cu KRYSTEXXA.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Raportul beneficiu/risc trebuie evaluat periodic pentru fiecare pacient, având în vedere efectul asupra rezoluției tofilor, precum și riscul de reacții la perfuzie, atacurilor de gută acute și risc cardiac potențial crescut. De asemenea, trebuie luat în considerare riscul de administrare pe termen lung a medicațiilor profilactice pentru prevenirea reacțiilor la perfuzie, cum ar fi glucocorticoizii.

Datele din studiile clinice controlate pentru tratamentul pe termen lung sunt limitate. Acest lucru trebuie avut în vedere când se ia decizia de efectuare a unei terapii cu o durată mai mare de 6 luni.

Reacții legate de perfuzie / Anafilaxie

KRYSTEXXA poate induce răspunsuri alergice severe, inclusiv șoc anafilactic și stop cardiac. La pacienții cu boli cardiopulmonare preexistente, se recomandă o atenție deosebită.

Pacienții trebuie tratați în prealabil cu antihistaminice, corticosteroizi și paracetamol și trebuie supravegheați atent pentru a detecta apariția de reacții adverse care sugerează reacții severe de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxia, timp de cel puțin 1 oră după terminarea perfuziei (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul administrării intervine o reacție legată de perfuzie, perfuzia poate fi încetinită sau se poate opri și reporni la un debit redus, în funcție de decizia medicului.

Majoritatea reacțiilor legate de perfuzie au fost observate după pierderea răspunsului la tratament din cauza producerii de anticorpi anti-pegloticază, adică atunci când concentrațiile serice de acid uric au depășit 6 mg/dl (360 μmol/l). Prin urmare, este necesar să se controleze concentrația serică de acid uric înaintea fiecărei perfuzii.

Tratamentul cu KRYSTEXXA trebuie întrerupt dacă au fost măsurate 2 concentrații consecutive de peste 6 mg/ml.

Întrucât utilizarea concomitentă a terapiei cu medicamente orale pentru scăderea nivelului de urați poate să mascheze creșterea valorilor concentrației serice de acid uric asociată cu pierderea răspunsului, pacienții cărora li se administrează concomitent terapia cu medicamente orale de scădere a nivelului de urați pot prezenta un risc crescut de reacții la perfuzie și/sau de anafilaxie. Prin urmare, se recomandă să se întrerupă medicația orală de scădere a nivelului de urați înainte de inițierea tratamentului și să nu se instituie terapia cu medicamente administrate oral de scădere a nivelului de urați, cât timp pacienților li se administrează KRYSTEXXA.

Atacuri acute de gută (crize gutoase)

La inițierea tratamentului, se observă frecvent o creștere a atacurilor de gută, probabil ca urmare a mobilizării uraților din depunerile tisulare. Pentru a reduce probabilitatea de apariție a atacurilor de gută după inițierea administrării KRYSTEXXA, se recomandă profilaxia cu colchicină sau cu un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS). Se recomandă ca acest tratament să fie început cu o săptămână înaintea inițierii terapiei cu KRYSTEXXA și să fie continuat timp de cel puțin 6 luni, dacă aceste medicamente nu sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.

Nu este necesară întreruperea administrării KRYSTEXXA din cauza unui atac de gută, care trebuie tratat concomitent adecvat fiecărui pacient în parte. Tratamentul continuu cu pegloticază reduce frecvența și intensitatea atacurilor de gută.

Insuficiență cardiacă congestivă

Nu au fost efectuate studii formale cu KRYSTEXXA la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, însă un număr mic de pacienți cu afecțiuni cardiovasculare preexistente, care au fost tratați cu pegloticază în studii clinice, au prezentat o exacerbare a insuficienței cardiace congestive. Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, iar pacienții trebuie supravegheați atent în urma perfuziei.

Hemoliza și/sau methemoglobinemia

Dacă intervine hemoliza și/sau methemoglobinemia la pacienții cărora li se administrează KRYSTEXXA, tratamentul trebuie oprit imediat și complet și trebuie luate măsuri adecvate.

Pacienți cu greutate corporală de peste 100 kg

La pacienții cu greutate corporală de peste 100 kg, s-au observat rate mai scăzute de răspuns; din cauza factorilor de confuzie dintr-o probă mică, este însă neclar dacă doza administrată la pacienții cu greutate corporală de peste 100 kg a fost optimă pentru obținerea unui răspuns. De asemenea, titrurile mari de anticorpi anti-pegloticază și reacțiile legate de perfuzie au indicat o tendință de apariție la un procent mai mare de pacienți din această grupă de greutate (vezi pct. 4.8).

Reluarea tratamentului cu KRYSTEXXA

Sunt disponibile date foarte limitate privind reluarea tratamentului după întreruperea terapiei pe o perioadă mai mare de 4 săptămâni. Datorită imunogenității medicamentului KRYSTEXXA, pacienții la care se reia tratamentul pot prezenta riscuri mai mari de reacții legate de perfuzie, inclusiv de anafilaxie. Prin urmare, se recomandă supravegherea atentă a pacienților cărora li se administrează perfuzii repetate cu KRYSTEXXA după o întrerupere a tratamentului.

Conținutul de sodiu

KRYSTEXXA conține sodiu 4,2 mg (mai puțin de 1 mmol) pe doză (adică practic „fără sodiu”).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Întrucât anticorpii anti-pegloticază se pot lega de fracțiunea PEG din KRYSTEXXA, poate exista un potențial de legare și de alte medicamente pegilate. Nu se știe dacă producerea de anticorpi anti-PEG poate să reducă eficacitatea altor medicamente pegilate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea la femeile gravide. Studiul de dezvoltare embriofetală efectuat la șobolan nu a evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere. Rezultatele studiilor

aflăte în desfășurare, efectuate pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere, nu sunt disponibile (vezi pct. 5.3). KRYSTEXXA nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pegloticaza sau metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Prin urmare, KRYSTEXXA nu trebuie utilizat în perioada de alăptare decât dacă beneficiul evident pentru mamă poate depăși riscul necunoscut pentru nou-născut/sugar.

Fertilitatea

Nu au fost studiate efectele asupra fertilității la bărbați și femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

KRYSTEXXA nu are niciun efect sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții prezintă simptome legate de tratament, care au efect negativ asupra capacității lor de concentrare și de reacție (adică dureri de cap sau amețeli), se recomandă să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până la ameliorarea efectelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave cele mai frecvent raportate în studiile clinice controlate au fost: anafilaxia, care a intervenit cu o frecvență de 6,5% (8/123) la pacienții tratați cu 8 mg o dată la 2 săptămâni; reacțiile la perfuzie, care au intervenit cu o frecvență de 26%, și atacurile de gută, care au fost mai frecvente în timpul primelor 3 luni de tratament.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Pentru clasificarea reacțiilor adverse raportate în studiile clinice de fază 3, s-a utilizat următoarea convenție (vezi Tabelul 1 de mai jos): foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență și al fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității lor.

Tabel 1. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente: Hiperglicemie Mai puțin frecvente: Hiperkaliemie
Tuburări cardiace	Mai puțin frecvente: Exacerbarea insuficienței cardiace congestive
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente: Greață Frecvente: Vărsături
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente: Dermatită, urticarie, prurit, iritație cutanată, piele uscată Mai puțin frecvente: Celulită
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente: Atac de gută Frecvente: Edemațierea articulațiilor
Tulburări hematologice și limfatice	Necunoscute: Hemoliză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente: Reacție legată de perfuzie Frecvente: Anafilaxie, sindrom pseudogripal

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții legate de perfuzie

Reacțiile legate de perfuzie pot să apară după inițierea oricărei perfuzii, în ciuda tratamentului prealabil administrat pacienților, cu antihistaminice orale, corticosteroizi administrați intravenos și/sau paracetamol, și, în general, în timpul perfuziei sau în interval de 1 oră de la terminarea perfuziei. De obicei, prima reacție legată de perfuzie survine după a doua și până la a patra perfuzie.

Semnele și simptomele cele mai frecvente ale reacțiilor la nivelul locului de administrare a perfuziei sunt: eritem, prurit și erupție cutanată. Semnele și simptomele cele mai frecvente ale reacțiilor sistemice la perfuzie sunt: urticarie, dispnee, leziuni cutanate eritematoase, hiperhidroză, disconfort toracic sau durere în piept, frisoane și hipertensiune arterială.

Anafilaxia (caracterizată prin stridor, respirație șuierătoare, edem peribucal/lingual sau instabilitate hemodinamică, asociată sau nu cu erupție cutanată sau urticarie) a survenit la 14 (5,1%) dintr-un număr total de 273 pacienți tratați cu KRYSTEXXA în studiile clinice. Un pacient tratat cu KRYSTEXXA 8 mg o dată la 4 săptămâni a avut o reacție de hipersensibilitate întârziată.

În studiile clinice, 91% din pacienții care au prezentat o reacție legată de perfuzie aveau concentrația serică a acidului uric peste 6 mg/dl (360 μmol/l) din cauza producerii de anticorpi anti-peglicază.

Reacțiile legate de perfuzie au indicat o tendință de apariție la un procent mai mare de pacienți cu greutate corporală peste 100 kg. Reacțiile au fost raportate la 54% din pacienții din grupa de greutate între 70 și ≤100 kg, la 70% din pacienții din grupa de greutate între >100 și ≤120 kg și respectiv la 75% din pacienții din grupa de greutate >120 kg.

Multe reacții legate de perfuzie au fost rezolvate prin încetinirea debitului perfuziei sau prin întreruperea perfuziei, după care s-a reluat tratamentul prin perfuzie la un debit mai mic. Altele s-au rezolvat prin administrarea intravenoasă a tratamentului de susținere cu lichide, supliment de glucocorticoizi sau antihistaminice sau în urma întreruperii perfuziei și cu administrarea de epinefrină pentru reacțiile anafilactice.

În cadrul experienței post-punere pe piață, au fost raportate reacții anafilactice grave, și anume pierderea cunoștinței, colaps circulator și stop cardiac, care au necesitat transferul la secția de urgență a spitalului.

Atacuri de gută

Frecvența atacurilor de gută poate crește după inițierea tratamentului cu KRYSTEXXA, în ciuda profilaxiei episoadelor de gută cu colchicină sau AINS, dar frecvența și severitatea atacurilor de gută se diminuează după 3 luni de terapie cu KRYSTEXXA.

În studiile clinice, procentul de pacienți care au avut atacuri de gută în primele 3 luni a fost de 75% la pacienții tratați cu KRYSTEXXA 8 mg o dată la 2 săptămâni, comparativ cu 54% la pacienții tratați cu placebo. Aceste rezultate au fost comparate cu frecvența atacurilor de gută de 41% și 67% din aceleași grupe de pacienți în următoarele 3 luni consecutive și atacurile de gută au fost puțin frecvente la pacienții care au primit peglicază 8 mg o dată la 2 săptămâni timp de peste un an.

Imunogenitate

În studiile clinice, 89% din pacienții tratați cu KRYSTEXXA 8 mg o dată la 2 săptămâni și 15% din grupul placebo au produs anticorpi anti-peglicază (IgM și IgG). 41% din pacienții tratați cu KRYSTEXXA 8 mg o dată la 2 săptămâni au produs, de asemenea, anticorpi anti-PEG.

Titururile mari de anticorpi anti-peglicază au fost asociate cu un eșec al menținerii valorilor normale ale acidului uric (<6 mg/dl).

De asemenea, s-a observat o incidență mai mare a reacțiilor la perfuzie la pacienții cu titruri ridicate de anticorpi anti-peglicază: 46% (18 din 39) din grupul la care s-a administrat KRYSTEXXA o dată la 2 săptămâni, comparativ cu 9% (4 din 46) la pacienții cu titruri reduse de anticorpi sau fără titruri de anticorpi.

4.9 Supradozaj

Nu a fost raportat niciun caz de supradozaj cu KRYSTEXXA în timpul dezvoltării studiilor clinice. Doza maximă care a fost administrată ca doză unică intravenoasă în timpul studiilor clinice a fost de 12 mg. Un raport post-punere pe piață a documentat administrarea conținuturilor din 2 flacoane (16 mg) fără nicio reacție adversă legată de administrarea KRYSTEXXA.

Se recomandă supravegherea pacienților suspectați că li s-ar fi administrat o supradoză și inițierea măsurilor generale de susținere, deoarece nu s-a identificat niciun antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antigutoase, alte medicamente antigutoase, codul ATC: M04AX02

Pegloticaza este o enzimă a uricazei conjugate cu mPEG la un grad mediu de substituție de 40,8 moli de mPEG/mol de proteină (10,2 moli de mPEG/subunitatea monomerică a proteinei mature homotetramerică a uricazei). Masa medie moleculară a pegloticazei este de aproximativ 545 kDa, din care fracțiunea proteică constituie aproximativ 137 kDa.

Mecanism de acțiune

Pegloticaza catalizează transformarea acidului uric în metabolitul alantoină, inactiv și foarte solubil în apă, perhidrolul și dioxidul de carbon fiind produși secundari de oxidare. Alantoina se elimină prin excreție renală, reducând astfel concentrația serică de acid uric. Aceasta induce un gradient de concentrație între concentrația serică de acid uric și depunerile tisulare/articulare ale uratului monosodic ce rezultă din migrarea uratului din țesuturi/articulații, ceea ce face accesibilă transformarea în alantoină.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice, mediile concentrațiilor plasmatice ale acidului uric (PAU) au scăzut la 0,7 mg/dl după aproximativ 24 de ore în urma primei doze de pegloticază la pacienții tratați cu KRYSTEXXA 8 mg o dată la 2 săptămâni, comparativ cu media PAU de 8,2 mg/dl la pacienții tratați cu placebo.

Concentrația plasmatică a acidului uric a scăzut odată cu creșterea dozei sau a concentrației de pegloticază. O scădere susținută a concentrației plasmatice a acidului uric sub concentrația de solubilitate de 6 mg/dl a fost observată pe o perioadă mai mare de 12 zile, cu administrarea de doze unice de 8 mg și 12 mg.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța medicamentului KRYSTEXXA au fost evaluate în două studii pivot de fază III cu model replicativ (GOUT 1 și GOUT 2), care au fost efectuate pe 212 pacienți adulți cu gută cronică refractară la alopurinol.

Pacienții au fost randomizați într-un raport de 2:2:1, pentru a li se administra 8 mg o dată la 2 săptămâni sau o dată la 4 săptămâni sau placebo timp de 6 luni. Media PAU la valoarea de referință a fost de 9,8 mg/dl. Un procent de șaptezeci și unu (71%) din pacienți au prezentat tofi la valoarea de referință. Numărul mediu de atacuri de gută pe pacient a fost de 10 în timpul celor 18 luni dinaintea înrolării în studiu.

Criteriul principal final de evaluare în ambele studii a fost procentul de pacienți respondenți care au ajuns la o concentrație plasmatică a acidului uric (PAU) mai mică de 0,36 mmol/l (6 mg/dl) pe o perioadă de cel puțin 80% din timpul lunii 3 și lunii 6.

După cum este indicat în tabelul 2, un procent mai mare de pacienți tratați cu KRYSTEXXA 8 mg o dată la 2 săptămâni au răspuns la tratament, comparativ cu pacienții care au primit placebo. Respondenții și-au menținut valorile PAU < 6 mg/dl pe toată perioada de tratament de 6 luni. Deși regimul de 4 săptămâni a demonstrat și eficacitatea pentru criteriul principal final de evaluare, această schemă terapeutică a fost asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor la perfuzie.

Tabelul 2. Concentrația plasmatică a acidului uric < 6 mg/dl pentru minim 80% din timpul lunilor 3 și 6

Grupa de tratament	N	Numărul (%) de subiecți care au îndeplinit criteriile de răspuns	95% Interval de încredere ¹	Valoarea p ²
GOUT³ 1				
Pegloticază 8 mg o dată la 2 săptămâni	43	20 (47%)	[32%, 61%]	<0,001
Pegloticază 8 mg o dată la 4 săptămâni	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0,044
Placebo	20	0 (0%)		
GOUT³ 2				
Pegloticază 8 mg o dată la 2 săptămâni	42	16 (38%)	[23%, 53%]	<0,001
Pegloticază 8 mg o dată la 4 săptămâni	43	21 (49%)	[34%, 64%]	<0,001
Placebo	23	0 (0%)		

¹ Intervalul de încredere de 95% pentru diferențele ratei de răspuns dintre grupul tratat cu pegloticază vs. placebo

² Valoarea P prin utilizarea testului exact al lui Fisher, pentru a compara grupul tratat cu pegloticază vs. placebo

³ GOUT = Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy (Rezultate ale tratamentului pentru gută și terapia de reducere a urațiilor)

Efectul tratamentului asupra tofilor a fost evaluat prin utilizarea radiologiei digitale standardizate și a analizei imagistice cu ajutorul unui Cititor Central orb la atribuirea tratamentului. După cum indică Tabelul 3 în luna 6, procentul de pacienți care au avut răspuns complet la tofi (definit printr-o rezoluție de 100% pentru cel puțin un tof vizat, fără apariția niciunui alt tof sau fără progresia tofilor existenți) a fost de 29,0% la pacienții tratați cu 8 mg pegloticază o dată la 2 săptămâni, comparativ cu pacienții tratați cu placebo, cu excepția pacienților cu date lipsă, care au fost considerați drept eșec.

Tabel 3. Rezoluția globală completă a tofilor (Analiza combinată a studiilor GOUT 1 și GOUT 2)

Momentul evaluării	8 mg pegloticază o dată la 2 săptămâni (N = 62)		Placebo (N = 29)		Valoarea p ³
	N ¹	Numărul de pacienți cu CR (%) ²	N ¹	Numărul de pacienți cu CR (%) ²	
Săptămâna 13	46	10 (16,1%)	25	0 (0,0%)	p≤0,05
Săptămâna 19	44	16 (25,8%)	26	2 (6,9%)	p≤0,05
Săptămâna 25	40	18 (29,0%)	25	2 (6,9%)	p≤0,05

¹ Numărul de pacienți cu date disponibile

² Pacienții cu date lipsă au fost considerați drept eșec

³ Valorile p obținute prin testul exact al lui Fisher pentru a compara pegloticaza cu placebo

Scorurile HAQ-PGA au fost de 42,4 la valoarea de referință vs. 27,1 în săptămâna 25 la pacienții tratați cu pegloticază 8 mg o dată la 2 săptămâni, comparativ cu 51,6 vs. 53,4 la grupul placebo (p≤0,001).

Scorurile HAQ-DI au fost 1,1 la valoarea de referință vs. 0,84 în săptămâna 25 la pacienții tratați cu pegloticază 8 mg o dată la 2 săptămâni, comparativ cu 1,2 vs. 1,3 la grupul placebo (p≤0,01). Scorurile durerii care utilizează o scală vizuală analogă au fost de 44,2 la valoarea de referință vs. 28,4 în săptămâna 25 la pacienții tratați cu pegloticază 8 mg o dată la 2 săptămâni, comparativ cu 53,9 vs. 57,2 la grupul placebo (p≤0,001).

Dintre celelalte criterii secundare finale de evaluare, s-a observat scăderea numărului de articulații dureroase și edemate față de valoarea de referință la pacienții tratați cu KRYSTEXXA o dată la 2 săptămâni, în timp ce la pacienții care au primit placebo, modificările au fost mici.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu KRYSTEXXA la unul sau la mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul și/sau

prevenirea hiperuricemiei legate de sindromul de liză tumorală (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

KRYSTEXXA a fost administrat prin perfuzie pe cale intravenoasă cu un T_{max} de 2,25 ore (interval: 1,92-4,25 ore pentru doza inițială). S-a observat un potențial de acumulare prin regimul de dozare cu KRYSTEXXA 8 mg o dată la două săptămâni, datorită timpului de înjumătățire prelungit al pegloticazei (214 ore; interval: 123-444 ore pentru timpul de înjumătățire final). Valoarea mediană a C_{max} calculată după ultima perfuzie a fost de 2,17 $\mu\text{g/ml}$ (interval: 1,25-4,77). Aria medie de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp la starea de echilibru pentru KRYSTEXXA (ASC_{0-t}) a fost de 445 ore* $\mu\text{g/ml}$ (interval: 223-1040 ore* $\mu\text{g/ml}$). Din studiile non-clinice, eliminarea pegloticazei se face prin excreție renală/urinară. În cazul fracțiunii PEG, principala cale de eliminare este probabil excreția urinară.

Datele din analizele farmacocinetice populaționale au indicat că vârsta, sexul și greutatea nu au influențat farmacocinetica pegloticazei. Anticorpii anti-pegloticază au fost asociați cu o creștere a Cl și V_d , după cum s-a determinat prin analiza compartimentală. Clearance-ul a fost de 0,0145 l/h, cu un interval de 0,00904-0,0229 pentru lipsa creșterii numărului de anticorpi anti-pegloticază, și de 0,0193 l/h, cu un interval de 0,00675-0,0240 pentru o creștere a numărului de anticorpi anti-pegloticază. Volumul de distribuție a fost de 4,45 l, cu un interval de 2,62-5,89 pentru lipsa creșterii numărului de anticorpi anti-pegloticază, și de 5,77 l, cu un interval de 2,77-10,6 pentru o creștere a numărului de anticorpi anti-pegloticază.

Studiul farmacocinetic de fază I a indicat o relație de proporționalitate cu intervalul de doze (0,5-8 mg), după cum este reflectată în valorile C_{max} . Din cauza variabilității valorilor ASC, nu a fost observată însă o relație de proporționalitate cu ASC, ceea ce ar putea indica un clearance al anticorpilor la unii subiecți.

Analiza farmacocinetică/farmacodinamică a indicat că dozele mai mari sunt asociate cu concentrații mai mici de acid uric și cu o scădere mai rapidă a acestor concentrații decât în cazul dozelor mai mici. Anticorpii la pegloticază asociați cu clearance-ul pegloticazei au dus la o stimulare scăzută a eliminării uraților. La subiecții care nu au prezentat anticorpi anti-pegloticază care să elimine pegloticaza, s-a observat un efect semnificativ de stimulare a eliminării uraților. Nici greutatea corporală și nici clearance-ul creatininei la valoarea de referință nu au avut un efect semnificativ asupra răspunsului farmacodinamic.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii formale pentru analiza efectelor insuficienței renale asupra farmacocineticii pegloticazei. Un procent de 32% (27 din 85) din pacienții tratați cu KRYSTEXXA 8 mg o dată la 2 săptămâni au avut clearance-ul creatininei de $\leq 62,5$ ml/min.

Nu au fost efectuate studii formale pentru analiza efectelor insuficienței hepatice.

În studiile clinice, 34% (29 din 85) din pacienții tratați cu KRYSTEXXA 8 mg o dată la 2 săptămâni au avut vârsta de 65 de ani și peste, iar 12% (10 din 85) aveau vârsta de 75 de ani și mai mult. În general, nu s-a observat nicio diferență de siguranță sau eficacitate între pacienții mai vârstnici și cei mai tineri, dar nu poate fi exclusă sensibilitatea mai mare la unele persoane mai în vârstă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții în vârstă de 65 de ani și peste.

Farmacocinetica KRYSTEXXA nu a fost studiată pe copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate cu doză repetată, efectuate prin administrarea KRYSTEXXA la șobolan și câine, s-a observat apariția de vacuole ce conțineau pegloticază în diverse țesuturi. Gradul de vacuolizare și numărul de țesuturi afectate au părut să depindă atât de doza de pegloticază administrată, cât și de timpul de expunere. Importanța clinică potențială a acestor observații este actualmente necunoscută; prezența vacuolelor nu a fost însă asociată cu niciun efect advers.

Nu au fost efectuate studii non-clinice pentru evaluarea potențialului carcinogen și mutagen.

În studiul efectuat la femelă de șobolan gestantă, nu s-a evidențiat embriotoxicitate sau teratogenitate la 46 ori concentrația de expunere clinică (ASC). Fertilitatea șobolanilor masculi sau femele nu a fost afectată. Studiile de dezvoltare prenatală și postnatală la șobolan, precum și studiul de dezvoltare embriofetal la iepure, sunt în curs de desfășurare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat de sodiu monobazic, dihidrat
Fosfat de sodiu dibazic, dihidrat
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

Stabilitatea fizică și chimică a medicamentului KRYSTEXXA diluat în 250 ml de soluție de clorură de sodiu de 4,5 mg/ml (0,45%) sau 9 mg/ml (0,9%) a fost demonstrată pentru o perioadă de 4 ore la 2°C până la 8°C și la temperatura camerei (20°C până la 25°C), dacă soluția se pregătește conform indicațiilor descrise la pct. 6.6. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă soluția diluată nu se folosește imediat, se poate păstra la frigider (2°C până la 8°C). Soluția trebuie utilizată într-un interval de 4 ore din momentul diluării (vezi pct. 6.6).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C). A nu se congela. A nu se agita.

A se ține flaconul în cutie de carton, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon a 2 ml (sticlă de tip I) cu dop de cauciuc bromobutilic acoperit cu teflon și sigiliu de aluminiu cu capac flip-off de polipropilenă, care conține 1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Mărimea ambalajului: 1 flacon

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de preparare:

- Înainte de diluare și administrare, flaconul KRYSTEXXA trebuie inspectat vizual pentru particule sau decolorare. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi până la ușor opalescente, incolore și lipsite de particule vizibile.
- La prepararea soluției perfuzabile trebuie folosită tehnica aseptică adecvată. Flaconul nu trebuie agitat.
- Trebuie transferat 1 ml de KRYSTEXXA din flacon într-o seringă sterilă.
- 1 ml de KRYSTEXXA trebuie injectat într-o singură pungă de perfuzie de 250 ml care conține soluție de clorură de sodiu de 4,5 mg/ml (0,45%) sau 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau pentru perfuzie.
- Punga de perfuzie care conține soluția diluată de KRYSTEXXA trebuie răsturnată ușor de câteva ori pentru a asigura omogenizarea completă. Punga de perfuzie care conține KRYSTEXXA diluat nu trebuie agitată.
- Înainte de administrare, soluția diluată de KRYSTEXXA trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei. KRYSTEXXA dintr-un flacon sau din lichidul de perfuzie intravenoasă nu trebuie niciodată încălzite artificial (de exemplu apă fierbinte, microunde).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/810/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08/01/2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în modulul 1.8.1 al Autorizației de punere pe piață este implementat și funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență, conform cu Planul de management al riscului agreeat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, o versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
în decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)

la cererea Agenției Europene pentru Medicamente

RPAS-uri

Ciclul RPAS al medicamentului trebuie să urmeze cerințele standard.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **Obligații SPECIFICE pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
M0402: Studiu observațional post-punere pe piață în UE a pegloticazei Solicitantul trebuie să efectueze un studiu observațional pe termen lung în UE până la sfârșitul lunii decembrie 2018 privind siguranța pegloticazei utilizate la pacienții adulți cu hiperuricemie, care au gută cronică tofacee severă, debilitantă și datele de eficacitate și siguranță la pacienții retrațați. Solicitantul trebuie să prezinte rapoarte anuale intermediare.	Protocolul studiului trebuie finalizat în interval de 2 luni de la decizia Comisiei.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KRYSTEXXA 8 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
pegloticază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține pegloticază 8 mg (8 mg/ml concentrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A nu se agita.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se ține flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/810/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

KRYSTEXXA 8 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
pegloticază
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

8 mg / 1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

KRYSTEXXA 8 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pegloticază

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este KRYSTEXXA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze KRYSTEXXA
3. Cum să utilizați KRYSTEXXA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează KRYSTEXXA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este KRYSTEXXA și pentru ce se utilizează

KRYSTEXXA conține substanța activă pegloticază. Pegloticaza aparține grupei de medicamente antigutoase.

Pegloticaza se utilizează pentru tratamentul gutei severe cronice la pacienții adulți care prezintă, de asemenea, una sau mai multe depuneri dureroase de cristale de acid uric sub piele, care determină dificultatea de a desfășura activitățile zilnice și care nu răspund la alte medicamente antigutoase sau nu le pot tolera.

Cum acționează KRYSTEXXA

Persoanele cu gută au în organism o cantitate prea mare de acid uric. Acidul uric se depune sub formă de cristale la nivelul articulațiilor, rinichilor și al altor organe, ceea ce poate cauza dureri puternice, roșeață și umflare (inflamație).

KRYSTEXXA conține o enzimă, numită uricază, care transformă acidul uric într-o substanță numită allantoină, care poate fi excretată ușor în urină.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze KRYSTEXXA

Nu utilizați KRYSTEXXA

- Dacă sunteți alergic la pegloticază sau la alte tipuri de uricaze sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- Dacă aveți o tulburare sanguină rară, numită deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) sau favism. Medicul dumneavoastră poate să vă efectueze analize pentru a determina prezența G6PD înainte de a iniția tratamentul cu KRYSTEXXA.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați KRYSTEXXA, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală:

- dacă luați în prezent alte medicamente pentru scăderea concentrației de acid uric din organism
- dacă vi s-a spus că aveți insuficiență cardiacă
- dacă vi s-a spus vreodată că aveți o deficiență enzimatică care produce anemie
- dacă greutatea dumneavoastră depășește 100 kg
- dacă ați mai fost tratat și înainte cu KRYSTEXXA

Monitorizarea în timpul tratamentului

Medicul dumneavoastră va efectua analize sanguine pentru a vă măsura concentrațiile de acid uric înainte de fiecare doză, pentru a stabili dacă trebuie să continuați tratamentul cu KRYSTEXXA.

Copii și adolescenți

KRYSTEXXA nu a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Prin urmare, acest medicament nu este recomandat la această grupă de vârstă.

KRYSTEXXA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este important în special să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați în prezent alte medicamente pentru scăderea concentrației de urați (de exemplu alopurinol sau Febuxostat) sau medicamente care conțin polietilenglicol (PEG) (de exemplu interferon pegilat sau Doxorubicină). Aceste medicamente pot mări riscul de reacție la perfuzie.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu utilizați KRYSTEXXA dacă sunteți gravidă sau alăptați, deoarece nu se cunoaște modul în care acest medicament vă va afecta pe dumneavoastră sau pe copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

KRYSTEXXA nu are niciun efect sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule. Dacă nu vă simțiți bine, dacă aveți simptome precum amețeli sau dureri de cap sau dacă vă simțiți obosit după ce ați primit KRYSTEXXA, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

KRYSTEXXA conține sodiu

KRYSTEXXA conține sodiu 4,2 mg pe doză, ceea ce înseamnă că este practic „fără sodiu”.

3. Cum să utilizați KRYSTEXXA

KRYSTEXXA trebuie administrat de un medic sau o asistentă medicală cu experiență în tratamentul gutei cronice severe, într-un centru medical.

Ce doză de KRYSTEXXA se administrează

Doza recomandată de KRYSTEXXA este de 8 mg. Această doză nu se ajustează în funcție de greutate, vârstă sau afecțiune renală.

Înainte să începeți tratamentul cu KRYSTEXXA, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați alte medicamente (de exemplu un antihistaminic, paracetamol sau un corticosteroid), pentru a reduce riscul de reacții legate de perfuzie datorate acestui tratament. Luați aceste medicamente exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.

Cum se administrează KRYSTEXXA

KRYSTEXXA se injectează lent intravenos în perfuzie (perfuzie i.v.) și tratamentul va dura circa 2 ore sau, uneori, mai mult. Dacă aveți vreo reacție în timpul perfuziei, medicul dumneavoastră poate să oprească administrarea tratamentului sau să ajusteze doza. De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate cere să așteptați o perioadă după tratament pentru a se asigura că nu aveți nicio reacție legată de perfuzie.

KRYSTEXXA vi se va administra o dată la 2 săptămâni.

Dacă încetați să luați KRYSTEXXA și apoi reluați tratamentul, poate crește riscul de reacții la perfuzie, inclusiv reacții alergice acute severe (anafilaxie), astfel că medicul dumneavoastră vă va supraveghea cu atenție când reluați tratamentul.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă va efectua analize sanguine pentru a vă măsura concentrația de acid uric înainte de următoarea doză, pentru a se stabili dacă trebuie să continuați tratamentul cu KRYSTEXXA.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse severe raportate cel mai frecvent sunt: reacții alergice acute severe (**frecvente**), reacții la perfuzie (**foarte frecvente**) și crize gutoase (**foarte frecvente**).

KRYSTEXXA va fi administrat de un medic sau o asistentă medicală care va monitoriza reacțiile adverse în timpul perfuziei cu KRYSTEXXA și o anumită perioadă după aceea.

Reacțiile alergice severe (**frecvente**) sunt: leșin, scăderea bruscă a tensiunii arteriale și stop cardiac. De obicei, reacțiile alergice au loc în intervalul de 2 ore de la perfuzie, dar pot să apară și mai târziu.

Dacă observați deodată:

- umflarea gâtului, limbii sau a altei părți a corpului
- senzație de lipsă de aer, voce răgușită sau dificultăți la înghițire
- dispnee, respirație șuierătoare sau dificultate în respirație
- erupții pe piele, mâncărimi sau urticarie

anunțați IMEDIAT medicul sau asistenta medicală, deoarece oricare dintre acestea pot fi semnele unei reacții alergice grave.

Cele mai frecvente semne și simptome ale reacțiilor de la nivelul locului de administrare a perfuziei au fost: înroșire la locul de injectare, mâncărime și erupții pe piele. Cele mai frecvente semne și simptome ale reacțiilor generalizate legate de perfuzie au fost: urticarie, dispnee, înroșirea feței, transpirație, disconfort toracic sau durere în piept, frisoane și tensiune arterială ridicată.

Probabilitatea de apariție a reacțiilor alergice este mai mare la pacienții cu greutate care depășește 100 kg.

Se observă frecvent o creștere a crizelor gutoase în momentul inițierii tratamentului cu KRYSTEXXA. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie medicamente care să reducă probabilitatea apariției crizelor gutoase după începerea tratamentului cu KRYSTEXXA.

Nu este necesară întreruperea medicamentului KRYSTEXXA din cauza unei crize de gută.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): urticarie, erupții pe piele, mâncărimi, piele uscată sau iritată, greață.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): concentrații ridicate de zahăr în sânge, vărsături, umflarea articulațiilor, simptome asemănătoare gripei

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane): înrăutățirea unui tip de boală cardiacă, numită insuficiență cardiacă congestivă, infecții ale pielii, concentrații ridicate de potasiu în sânge.

Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile): distrugerea globulelor roșii.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

5. Cum se păstrează KRYSTEXXA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament se va păstra în unitatea medicală în care este administrat.

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C).

A se ține flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Din punct de vedere bacteriologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă soluția diluată nu se folosește imediat, se poate păstra la frigider (2°C până la 8°C). Soluția trebuie utilizată într-un interval de 4 ore din momentul diluării.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule sau decolorarea soluției diluate.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține KRYSTEXXA

- Substanța activă este pegloticaza. Fiecare flacon conține pegloticază 8 ml (8 mg/ml concentrat).
- Celelalte componente sunt: fosfat de sodiu monobazic dihidrat, fosfat de sodiu dibazic dihidrat, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

Cum arată KRYSTEXXA și conținutul ambalajului

KRYSTEXXA 8 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este furnizat în flacoane de sticlă de 2 ml care conțin 1 ml de concentrat. KRYSTEXXA este o soluție incoloră, limpede până la ușor opalescentă.

Mărimea ambalajului este de 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Crealta Pharmaceuticals Ireland Limited

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

Irlanda

Fabricantul

United Drug, plc

United Drug House

Magna Business Park

Magna Drive, Citywest Road

Dublin 24

Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

KRYSTEXXA trebuie preparat după cum urmează:

Instrucțiuni de preparare a soluției perfuzabile:

- Înainte de diluare și administrare, flaconul KRYSTEXXA trebuie inspectat vizual pentru particule și a decolorare. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi până la ușor opalescente, incolore și lipsite de particule vizibile.
- La prepararea soluției perfuzabile trebuie folosită tehnica aseptică adecvată. Flaconul nu trebuie agitat.
- Trebuie transferat 1 ml de KRYSTEXXA din flacon într-o seringă sterilă.
- 1 ml de KRYSTEXXA trebuie injectat într-o singură pungă de perfuzie de 250 ml care conține soluție de clorură de sodiu de 4,5 mg/ml (0,45%) sau 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau pentru perfuzie.

- Punga de perfuzie care conține soluția diluată de KRYSTEXXA trebuie răsturnată ușor de câteva ori pentru a asigura omogenizarea completă. Punga de perfuzie care conține KRYSTEXXA diluat nu trebuie agitată.
- Înainte de administrare, soluția diluată de KRYSTEXXA trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei. KRYSTEXXA dintr-un flacon sau din lichidul de perfuzie intravenoasă nu trebuie niciodată încălzite artificial (de exemplu apă fierbinte, microunde).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Medicamentul nu mai este autorizat

Anexa IV

Concluzii științifice și motive privind recomandarea pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață

Medicamentul nu mai este autorizat

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS-uri pentru pegloticază, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Au fost depuse raportări privind reacții legate de perfuzie sau anafilaxie, care coincid cu utilizarea concomitentă de medicație orală de scădere a concentrației uraților, în cadrul acestui Raport periodic actualizat privind siguranța, în care s-au raportat reacții la perfuzie în 28 cazuri și 9 cazuri cu reacții anafilactice. Având în vedere că apariția acestor evenimente adverse ar fi putut fi prevenită cel puțin în unele dintre aceste cazuri, dacă pacienții nu ar fi fost tratați concomitent cu substanțe de scădere a concentrației uraților, trebuie implementată o modificare a rezumatului caracteristicilor produsului, care să vizeze importanța opririi tratamentului cu medicamente de scădere a nivelului de acid uric, cu privire la mascarea rezultatelor valorilor serice ale acidului uric (și, prin urmare, creșterea riscului de reacții la perfuzie și reacții anafilactice). Ordinea revizuită a celor două paragrafe corespunzătoare are scopul de a sublinia corelația dintre administrarea concomitentă de medicație pe bază de produse de scădere a concentrației uraților și determinarea valorilor serice ale acidului uric. Mai mult, a fost inclusă o modificare suplimentară cu privire la prelungirea timpului de ținere sub observație după încheierea administrării perfuziei, de la o oră la 2 ore, ca măsură de precauție, împreună cu o declarație cu privire la faptul că s-au raportat, de asemenea, reacții de hipersensibilitate de tip întârziat.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile privind anafilaxia și reacțiile la perfuzie, Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului a considerat că sunt necesare modificări ale informațiilor referitoare la produs.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru pegloticază, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține substanța activă pegloticază este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CHMP consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață.