

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

KRYSTEXXA, 8 mg, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 8 mg pegloticase (koncentrat, 8/mg/ml). Styrkeangivelsen henviser til uricase-delen af pegloticase uden hensyn til PEGyleringen.

Det aktive stof pegloticase er et kovalent konjugat af uricase, som er fremstillet ved hjælp af en genetisk modificeret stamme af *Escherichia coli* og monomethoxypolyethylenglycol.

Produktets potens kan ikke sammenholdes med potensen af andre pegylerede eller ikke pegylerede proteiner af samme farmakoterapeutiske klasse.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar til let opaliserende, farveløs opløsning med pH 7,3±0,3.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

KRYSTEXXA er indiceret til behandling af svær, invaliderende kronisk toføs arthritis urica hos voksne patienter, hos hvem der også kan forekomme lederosion, hos hvem serumurinsyre ikke har kunnet normaliseres med xanthinoxidasehæmmere i maksimal terapeutisk dosis, eller hos hvem sådanne midler er kontraindiceret (se pkt. 4.4).

Beslutningen om anvendelse af KRYSTEXXA bør baseres på en løbende vurdering af fordele og risici for den enkelte patient (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør påbegyndes og overvåges af speciallæger med erfaring i diagnose og behandling af svær, refraktær kronisk arthritis urica.

Administrationen af lægemidlet bør foretages på et behandlingscenter af sundhedspersoner, der er forberedt på at behandle anafylaksi og infusionsreaktioner. Der kræves tæt overvågning under infusionen og mindst 2 time efter afslutning af infusionen. Genoplivningsudstyr skal være til rådighed. Forsinkede typer hypersensitivitetsreaktioner er også blevet rapporteret.

Dosering

Den anbefalede dosis er 8 mg pegloticase, der gives som en intravenøs infusion hver 2. uge.

Før infusionen gives præmedicinering til minimering af risikoen for infusionsrelaterede reaktioner, f.eks. antihistaminer aftenen forinden og igen ca. 30 minutter før infusionen, samt paracetamol og et kortikosteroid umiddelbart før hver infusion (se pkt. 4.4).

Før hver infusion skal serumurinsyre måles. KRYSTEXXA bør ikke gives, hvis der to på hinanden følgende gange er målt over 0,360 mmol/l (6 mg/dl) (se pkt. 4.4).

Før behandlingen påbegyndes og især før kontrol af urinsyreniveauerne i serum, bør oral uratsænkende medicin være seponeret. Patienten bør ikke sættes i behandling med uratsænkende medicin under behandlingen med KRYSTEXXA (se pkt. 4.4).

Den optimale behandlingsvarighed er ikke fastlagt (se pkt. 4.4). Behandlingsvarigheden bør baseres på opretholdelse af respons (serumurinsyre < 0,360 mmol/l (6 mg/dl) og en klinisk vurdering.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Virknings- og sikkerhedsprofilen af pegloticase er den samme hos patienter med kreatininclearance under og over 50 ml/min. Der er derfor ikke behov for dosisjustering for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Ældre

Der behøves ingen dosisjustering for patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

KRYSTEXXA's sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data.

Administration

Efter fortynding af KRYSTEXXA med 250 ml natriumkloridopløsning 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 9 mg/ml (0,9 %) administreres det som en intravenøs infusion i løbet af mindst 2 timer med en infusionshastighed på ca. 2 ml/minut.

For instruktioner om klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Glukose-6-fosfatdehydrogenase-(G6PD)-mangel og andre sygdomme i cellernes stofskifte, der medfører hæmolyse og methæmoglobinæmi. Alle patienter med forhøjet risiko for G6PD-mangel (f.eks. patienter med oprindelse i Afrika eller Middelhavsområdet) bør screenes for G6PD-mangel før påbegyndelse af behandling med KRYSTEXXA.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Benefit/risk-forholdet bør løbende vurderes for den enkelte patient på grundlag af virkningen på svind af tophi samt risikoen for infusionsreaktioner, akutte anfald af arthritis urica og potentielt øget kardiell risiko. Den langsigtede risiko med glukokortikoider ved profylaktisk medicinering til forebyggelse af infusionsreaktioner, bør ligeledes tages i betragtning.

Data vedrørende langtidsbehandling i kontrollerede kliniske undersøgelser er begrænsede. Dette bør tages i betragtning ved stillingtagen til behandling i længere end seks måneder.

Infusionsbetingede reaktioner/anafylaksi

KRYSTEXXA kan udløse svære allergiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock med hjertestop. Behandleren bør være særligt opmærksom herpå ved præeksisterende kardiopulmonal sygdom.

Patienterne bør forbehandles med antihistaminer, kortikosteroider og paracetamol og overvåges tæt for indsætten af bivirkninger, der tyder på svære hypersensitivitetsreaktioner, herunder anafylaksi, i mindst 1 time efter afslutningen af infusionen (se pkt. 4.8). Hvis der opstår en uønsket reaktion under administrationen, kan infusionshastigheden nedsættes, eller infusionen kan standses og genoptages med lavere hastighed efter lægens skøn.

De fleste infusionsrelaterede reaktioner er iagttaget efter tab af behandlingsrespons forårsaget af udvikling af anti-pegloticase-antistoffer, dvs. ved serumurinsyre over 0,360 mmol/l (6 mg/dl). Serumurinsyre skal derfor kontrolleres før hver infusion. KRYSTEXXA bør seponeres, hvis der to på hinanden følgende gange måles over 0,360 mmol/l.

Da sideløbende brug af oral uratsænkende behandling potentielt kan maskere stigningen i serumurinsyre som følge af manglende respons, kan patienter, der får oral uratsænkende medicin, have øget risiko for infusionsreaktioner og/eller anafylaksi. Det anbefales derfor at seponere oral uratsænkende medicin før påbegyndelse af behandlingen og undlade at sætte patienten i oral uratsænkende behandling under behandlingen med KRYSTEXXA.

Akutte anfald af arthritis urica

Ved behandlingens begyndelse ses ofte et øget antal akutte arthritis urica-anfald, antagelig som følge af mobilisering af urat fra vævsdepoterne. For at mindske sandsynligheden for akutte anfald af arthritis urica efter iværksættelse af behandlingen med KRYSTEXXA anbefales forebyggende behandling med colchicin eller et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID). Det anbefales at påbegynde denne behandling 1 uge før iværksættelse af behandlingen med KRYSTEXXA og fortsætte i mindst seks måneder, medmindre den er lægeligt kontraindiceret eller ikke tolereres.

Behandlingen med KRYSTEXXA behøver ikke afbrydes ved akutte anfald af arthritis urica. Sådanne anfald bør behandles løbende afhængigt af den pågældende patient. Kontinuerlig behandling med pegloticase mindsker frekvensen og intensiteten af akutte anfald af arthritis urica.

Venstresidig hjerterinsufficiens

KRYSTEXXA er ikke formelt undersøgt hos patienter med venstresidig hjerterinsufficiens, men der forekom eksacerbationer af hjerterinsufficiens hos et lille antal patienter med præeksisterende kardiovaskulær sygdom, der blev behandlet med pegloticase i kliniske undersøgelser. Ved venstresidig hjerterinsufficiens bør udvises forsigtighed, og patienten bør overvåges tæt efter infusionen.

Hæmolyse og/eller methæmoglobinæmi

Hvis der indtræder hæmolyse og/eller methæmoglobinæmi hos patienter i behandling med KRYSTEXXA, bør behandlingen straks og permanent seponeres og passende foranstaltninger iværksættes.

Patienter med legemsvægt over 100 kg

Hos patienter med legemsvægt over 100 kg er iagttaget lavere responsrate. Pga. lille patient antal i denne gruppe samt andre interagerende faktorer var det dog uklart, om de pågældende patienter med legemsvægt over 100 kg fik optimal dosis med henblik på virkning. I denne vægtgruppe var der desuden tendens til øget forekomst af høj titer af anti-pegloticase-antistoffer og infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.8).

Genoptagelse af behandlingen med KRYSTEXXA

Der foreligger meget begrænsede data om genoptagelse af behandlingen, efter at denne har været afbrudt længere end fire uger. Som følge af immunogeniciteten af KRYSTEXXA kan patienter i behandling have øget risiko for infusionsrelaterede reaktioner, herunder anafylaksi. Derfor anbefales nøje overvågning af patienter, der efter forudgående afbrydelse af behandlingen får gentaget infusion med KRYSTEXXA.

Natriumindtagelse

KRYSTEXXA indeholder 4,2 mg natrium (mindre end 1 mmol) pr. dosis (i det væsentlige natriumfri).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Anti-peglyticase-antistoffer kan bindes til PEG-delen af KRYSTEXXA og kan derfor potentielt bindes til andre PEGylerede produkter. Det vides ikke, om udvikling af anti-PEG-antistoffer kan nedsætte virkningen af andre PEGylerede lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse hos gravide kvinder. Rotteforsøg tyder hverken på direkte eller indirekte reproduktionstoksiske virkninger. Resultaterne af de igangværende reproduktionstoksicitetsundersøgelser foreligger endnu ikke (se pkt. 5.3). KRYSTEXXA anbefales ikke under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om peglyticase eller dets metabolitter udskilles i modermælk. Risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Derfor bør KRYSTEXXA ikke anvendes under amning, medmindre fordelene for moderen klart opvejer den ukendte risiko for den nyfødte/spædbarnet.

Fertilitet

Effekten på fertiliteten af han- og hundyr er ikke undersøgt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

KRYSTEXXA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved behandlingsrelaterede symptomer, der berører koncentrations- og reaktionsevnen (f.eks. hovedpine eller svimmelhed), tilrådes det, at patienten undlader at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil symptomerne er svundet.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kontrollerede kliniske undersøgelser var de hyppigst indberettede bivirkninger anafylaksi, der forekom med en hyppighed på 6,5 % (8/123) hos patienter, der blev behandlet med 8 mg hver 2. uge, infusionsreaktioner, der forekom med en hyppighed på 26 %, og akutte anfald af arthritis urica, der forekom oftere i de første tre måneder af behandlingen.

Tabel over bivirkninger

Følgende konvention er anvendt til klassificering af de indberettede bivirkninger i fase 3-kliniske undersøgelser (se tabel 1 nedenfor): Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$), ikke kendt (kan ikke beregnes af forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe og systemorganklasse er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter aftagende alvorlighed.

Tabel 1. Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning
Metabolisme og ernæring	Almindelig: hyperglykæmi Ikke almindelig: hyperkaliæmi
Hjerte	Ikke almindelig: eksacerbation af venstresidig hjerteinsufficiens
Mave-tarmkanalen	Meget almindelig: kvalme Almindelig: opkastning
Hud og subkutane væv	Meget almindelig: dermatitis, urticaria, pruritus, hudirritation, tør hud Ikke almindelig: cellulitis
Muskuloskeletale system og bindevæv	Meget almindelig: akutte anfald af arthritis urica Almindelig: hævede led

Blod og lymfesystem	Ikke kendt: hæmolyse
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig: infusionsreaktion Almindelig: anafylaksi, influenzalignende sygdom

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsreaktioner

Infusionsreaktioner kan forekomme efter påbegyndelse af enhver infusion, uanset om patienterne er præmediceret med oralt antihistamin, intravenøst kortikosteroid og/eller paracetamol. Reaktionerne opstår sædvanligvis under infusionen eller inden for en time, efter at den er afsluttet. Den første infusionsreaktion indtræder sædvanligvis efter 2. til 4. infusion.

De hyppigste tegn og symptomer på lokale infusionsreaktioner er: erytem, pruritus og udslæt. De hyppigste tegn og symptomer på systemiske infusionsreaktioner er: urticaria, dyspnø, rødme, hyperhidrose, ubehag eller smerter i brystet, kulderystelser og hypertension.

Der optrådte anafylaksi (karakteriseret af stridor, ronchi, perioralt/lingualt ødem eller hæmodynamisk ustabilitet, med eller uden rødme eller urticaria) hos 14 (5,1 %) ud af i alt 273 patienter, der blev behandlet med KRYSTEXXA i kliniske undersøgelser. Hos én patient, der blev behandlet med KRYSTEXXA, 8 mg hver 4. uge, optrådte en forsinket hypersensitivitetsreaktion.

Af de patienter, der fik en infusionsreaktion i de kliniske undersøgelser, havde 91 % serumurinsyre over 0,360 mmol/l (6 mg/dl) som følge af udvikling af anti-peglyticase-antistoffer.

Infusionsrelaterede reaktioner havde tendens til at optræde hos en større andel af de patienter, hvis legemsvægt var over 100 kg. Sådanne reaktioner blev indberettet hos 54 % af patienter i vægtgruppen 70 til ≤100 kg, 70 % af patienterne i vægtgruppen >100 til ≤120 kg og 75 % af patienterne i vægtgruppen >120kg.

Mange infusionsrelaterede reaktioner svandt, når infusionshastigheden blev nedsat eller infusionen standset for derefter at blive genoptaget med lavere hastighed. Andre svandt med støttende behandling med intravenøs væske, supplerende glukokortikoider eller antihistaminer eller efter ophør af infusionen samt med adrenalin mod anafylaktiske reaktioner.

Efter markedsføring er indberettet svære anafylaktiske reaktioner, herunder bevidsthedstab, kredsløbskollaps og hjertestop, som krævede overførsel til akutafdeling.

Akutte anfald af arthritis urica

Akutte anfald af arthritis urica kan optræde med øget hyppighed efter påbegyndelse af behandlingen med KRYSTEXXA trods arthritis urica-profylakse med colchicin eller NSAID, men aftager i hyppighed og sværhed efter tre måneders behandling med KRYSTEXXA.

I de kliniske undersøgelser forekom akutte anfald af arthritis urica i de første tre måneder hos 75 % af de patienter, der blev behandlet med KRYSTEXXA, 8 mg hver 2. uge, sammenholdt med 54 % af de placebobehandlede. I de efterfølgende tre måneder forekom akutte arthritis urica-anfald hos 41 % og 67 % i de samme grupper, og hos patienter, der fik peglyticase, 8 mg hver 2. uge, i over et år, var sådanne anfald ikke almindelige.

Immunogenicitet

I de kliniske undersøgelser udvikledes anti-peglyticase-antistoffer (IgM og IgG) hos 89 % af de patienter, der blev behandlet med KRYSTEXXA, 8 mg hver 2. uge, og hos 15 % i placebogruppen. Desuden udvikledes der anti-PEG-antistoffer hos 41 % af de patienter, der blev behandlet med KRYSTEXXA, 8 mg hver 2. uge.

Høj titer af anti-peglyticase-antistoffer var forbundet med manglende normalisering af urinsyreniveau ($< 0,360$ mmol/l).

Patienter med høj anti-peglyticase-antistoftiter havde ligeledes højere forekomst af infusionsreaktioner: 46 % (18 ud af 39) af gruppen, der fik KRYSTEXXA hver 2. uge, sammenholdt med 9 % (fire ud af 46) hos patienter med lav eller ingen antistoftiter.

4.9 Overdosering

Der er ikke beskrevet tilfælde af overdosering med KRYSTEXXA i den kliniske udviklingsperiode. Den maksimale dosis, der er givet som en enkelt intravenøs dosis i de kliniske undersøgelser, er 12 mg. Efter markedsføring blev der indberettet et tilfælde, hvor indholdet af to hætteglas (16 mg) KRYSTEXXA blev administreret uden optræden af uønskede reaktioner.

Ved mistanke om overdosis anbefales overvågning af patienten og almindelig støttende behandling, da der ikke er fundet nogen specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod arthritis urica, andre midler mod arthritis urica, ATC-kode: M04AX02

Peglyticase er et uricaseenzym, der er konjugeret med mPEG med en gennemsnitlig substitutionsgrad på 40,8 mol mPEG pr. mol protein (10,2 mol mPEG pr. monomer subunit af det modne homotetramere uricaseprotein). Den gennemsnitlige molmasse af peglyticase er ca. 545 kDa, hvoraf proteindelen udgør ca. 137 kDa.

Virkningsmekanisme

Peglyticase katalyserer omdannelsen af urinsyre til den inaktive, meget vandopløselige metabolit allantoin, med hydrogenperoxid og kuldioxid som oxidative biprodukter. Allantoin udskilles renalt, hvorved serumurinsyre sænkes. Dette medfører en koncentrationsgradient mellem urinsyreindholdet i serum og aflejringerne af mononatriumurat i vævet og leddene, hvilket får urat til at dissociere ud fra væv og led, så det bliver tilgængeligt for omdannelse til allantoin.

Farmakodynamisk virkning

I de kliniske forsøg faldt den gennemsnitlige plasmaurinsyre (PUA) til 0,041 mmol/l (0,7 mg/dl) ca. 24 timer efter den første dosis af peglyticase hos patienter, der fik KRYSTEXXA, 8 mg hver 2. uge, sammenholdt med en gennemsnitlig PUA på 0,48 mmol/l (8,2 mg/dl) hos placebobehandlede patienter.

Plasmaurinsyre faldt med stigende dosis og koncentration af peglyticase. Ved enkeltdoser på 8 mg og 12 mg iagttoges et vedholdende (mere end 12 dage) fald i plasmaurinsyre til under opløseligheden på 0,360 mmol/l (6 mg/dl).

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden af KRYSTEXXA blev vurderet i to gentagne fase III-hovedundersøgelser (GOUT 1 og GOUT 2), der omfattede 212 voksne patienter med allopurinol-refraktær kronisk arthritis urica.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:2:1 til henholdsvis 8 mg hver 2. uge eller hver 4. uge eller placebo i seks måneder. Den gennemsnitlige PUA ved baseline var 0,58 mmol/l (9,8 mg/dl). 71 % af patienterne havde tophi ved baseline. Det gennemsnitlige antal akutte anfald af arthritis urica pr. patient var 10 i løbet af de 18 måneder forud for inklusionen i undersøgelsen.

Det primære endepunkt i begge undersøgelser var andelen af responderende patienter, der opnåede en plasmaurinsyre (PUA) på under 0,36 mmol/l (6 mg/dl) i mindst 80 % af tiden i måned 3 og måned 6.

Som vist i tabel 2 var responsandelen større hos patienter, der fik KRYSTEXXA, 8 mg hver 2. uge, end i placebogruppen. Hos responderende patienter var PUA-værdien < 0,360 mmol/l (< 6 mg/dl) i hele den 6 måneders behandlingsperiode. 4-ugers regimet havde også virkning på det primære endepunkt, men var forbundet med øget hyppighed af infusionsreaktioner.

Tabel 2. Plasmaurinsyre < 0,360 mmol/l (< 6 mg/dl) i mindst 80 % af tiden i måned 3 og 6

Behandlingsgruppe	N	Antal (%) af deltagere, der opfyldte responskriterierne	95 % sikkerhedsinterval ¹	p-værdi ²
GOUT³ 1				
pegloticase, 8 mg hver 2- uge	43	20 (47 %)	[32 %, 61 %]	<0,001
pegloticase, 8 mg hver 4. uge	41	8 (20 %)	[7 %, 32 %]	0,044
placebo	20	0 (0 %)		
GOUT³ 2				
pegloticase, 8 mg hver 2. uge	42	16 (38 %)	[23 %, 53 %]	<0,001
pegloticase, 8 mg hver 4. uge	43	21 (49 %)	[34 %, 64 %]	<0,001
placebo	23	0 (0 %)		

¹ 95 % sikkerhedsinterval for forskel i responsrate mellem grupperne på KRYSTEXXA og placebo

² P-værdi beregnet med Fishers eksakte test til sammenligning af gruppen på KRYSTEXXA med placebogruppen

³ GOUT = Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy

Behandlingens virkning på tophi blev vurderet ved standardiseret digital fotografering og central billedanalyse, der var blindet for behandlingsarm. Som det ses af tabel 3, var der i måned 6 fuldstændig tophus-respons hos 29,0 % af de patienter, der fik KRYSTEXXA, 8 mg hver 2. uge, sammenholdt med 6,9 % hos patienter på placebo (idet der ved fuldstændig tophus-respons forstås 100 % opløsning af mindst én mål-tophus uden dannelse af nye tophi eller progression af eksisterende tophi). Patienter med manglende data blev udelukket og anset for behandlingssvigt.

Tabel 3. Totalt fuldstændigt svind af tophi (poollet analyse af GOUT 1 og GOUT 2)

Vurderingstidspunkt	8 mg pegloticase hver 2. uge (N = 62)		Placebo N = 29		p-værdi ³
	N ¹	Antal patienter med fuldstændig remission (%) ²	N ¹	Antal patienter med fuldstændig remission (%) ²	
Uge 13	46	10 (16,1 %)	25	0 (0,0 %)	p≤0,05
Uge 19	44	16 (25,8 %)	26	2 (6,9 %)	p≤0,05
Uge 25	40	18 (29,0 %)	25	2 (6,9 %)	p≤0,05

¹ Antal patienter, for hvilke data foreligger

² Patienter med manglende data blev anset for behandlingssvigt

³ p-værdi beregnet med Fishers eksakte test til sammenligning af gruppen på pegloticase med placebogruppen

HAQ-PGA-scoren var 42,4 ved baseline mod 27,1 i uge 25 for patienter behandlet med pegloticase, 8 mg hver 2. uge. De tilsvarende tal for placebogruppen var 51,6 mod 53,4 (p≤0,001).

HAQ-DI-scoren var 1,1 ved baseline mod 0,84 i uge 25 for patienter behandlet med KRYSTEXXA, 8 mg hver 2. uge. De tilsvarende tal for placebogruppen var 1,2 mod 1,3 (p≤0,01). Smertescore på en visuel analog skala var 44,2 ved baseline mod 28,4 i uge 25 for patienter behandlet med pegloticase, 8 mg hver 2. uge. De tilsvarende tal for placebogruppen var 53,9 mod 57,2 (p≤0,001).

Af de andre sekundære endepunkter sås reduktion fra baseline i antal ømme og hævede led hos patienter, der blev behandlet med KRYSTEXXA hver 2. uge, men kun lille ændring hos patienter på placebo.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om fremlæggelse af resultaterne af undersøgelser med KRYSTEXXA hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling og/eller forebyggelse af hyperurikæmi i forbindelse med tumorlysesyndrom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

KRYSTEXXA blev administreret ved intravenøs infusion med $T_{\max}$ 2,25 h (område: 1,92-4,25 h for initialdosis). Regimet KRYSTEXXA, 8 mg hver 2. uge, havde potentiale for nogen akkumulering som følge af den lange halveringstid af pegloticase (terminal halveringstid 214 h; område: 123-444 h). Den gennemsnitlige $C_{\max}$, beregnet for sidste infusion, var 2,17 µg/ml (område: 1,25-4,77). Det gennemsnitlige areal under plasmakoncentrationskurven over KRYSTEXXA som funktion af tiden i steady state (AUC_{0-t}) var 445 h*µg/ml (område: 223-1040 h*µg/ml). De ikke-kliniske undersøgelser viser, at pegloticase udskilles renalt. For PEG-delen er renal udskillelse antagelig den vigtigste eliminationsvej.

De populationsfarmakokinetiske analyser viste, at alder, køn og vægt var uden betydning for farmakokinetikken af pegloticase. Anti-pegloticase-antistoffer er forbundet med en stigning i CL og V_c , bestemt ved compartmentel analyse. Clearance var 0,0145 l/h med område 0,00904-0,0229 ved fravær af stigning i anti-pegloticase-antistoffer, og 0,0193 l/h med område 0,00675-0,0340 ved stigning i anti-pegloticase-antistoffer. Fordelingsvolumenet var 4,45 l med område 2,62-5,89 ved fravær af stigning i anti-pegloticase-antistoffer og 5,77 l med område 2,77-10,6 ved stigning i anti-pegloticase-antistoffer.

Fase 1-farmakokinetikken viste proportionalitet i dosisområdet 0,5-8 mg, hvilket afspejles i værdierne af $C_{\max}$. Som følge af variabiliteten af AUC-værdierne var der ikke proportionalitet af AUC, hvilket muligvis afspejler clearance af antistoffer for nogle deltageres vedkommende.

PK/PD-analysen viste, at højere doser var forbundet med lavere og hurtigere aftagende værdier af serumurinsyre end lavere doser. Antistoffer mod pegloticase i forbindelse med clearance af pegloticase medførte en lille stimulation af uratudskillelsen. Hos deltagere, som ikke havde anti-pegloticase-antistoffer, der medførte clearance af pegloticase, var der en betydelig stimulerende virkning på uratudskillelsen. Hverken legemsvægt eller baseline-kreatininclearance havde nævneværdig betydning for den farmakodynamiske respons.

Særlige populationer

Der er ikke udført formelle undersøgelser af virkningerne af nyreinsufficiens på farmakokinetikken af pegloticase. Hos i alt 32 % (27 af 85) af de patienter, der blev behandlet med KRYSTEXXA, var kreatininclearance $\leq 62,5$ ml/min.

Der er ikke udført formelle undersøgelser af virkningerne af leverinsufficiens.

Af de patienter, der fik KRYSTEXXA, 8 mg hver 2. uge, i de kliniske undersøgelser, var 34 % (29 af 85) over 65 år, og 12 % (10 af 85) var over 75 år. Overordnet var der ingen forskel i sikkerhed eller virkning mellem ældre og yngre patienter, men det kan ikke udelukkes, at nogle ældre patienter er mere følsomme. Der behøves ingen dosisjustering for patienter over 65 år.

Farmakokinetikken af KRYSTEXXA er ikke undersøgt hos børn og unge.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsundersøgelserne med gentagen dosering af KRYSTEXXA til rotter og hunde fandtes pegloticase-holdige vakuoler i forskellige typer væv. Graden af vakuolisering og antallet af berørte typer væv afhang tilsyneladende både af dosis og eksponeringsvarighed af pegloticase. Den eventuelle kliniske relevans af disse resultater kendes på nuværende tidspunkt ikke, men der var ingen negative virkninger forbundet med tilstedeværelsen af vakuoler.

Der er ikke udført ikke-kliniske undersøgelser til vurdering af det carcinogene og mutagene potentiale.

I undersøgelsen med drægtige rotter var der ingen tegn på embryotoksicitet eller teratogenicitet ved 46 gange den kliniske eksponering (AUC). Der var ingen indvirkning på fertiliteten at han- eller hunrotter. Der pågår undersøgelser af den prænatale og postnatale udvikling hos rotter og den embryoføtale udvikling hos kaniner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat
Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Natriumklorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

For opløsning fremstillet som beskrevet i pkt. 6.6 er KRYSTEXXA påvist at være fysisk og kemisk stabil ved fortynding i 250 ml natriumklorid, 4,5 mg/ml (0,45 %) og 9 mg/ml (0,9 %), gennem 4 timer ved 2 °C til 8 °C samt ved rumtemperatur (7 °C til 25 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis den fortyndede opløsning ikke bruges straks, kan den opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Opløsningen skal bruges senest 4 timer efter fortynding (se pkt. 6.6).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses. Må ikke omrystes.

Hætteglasset opbevares i yderpakningen for at beskytte det mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet: Se pkt. 6.3

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2 ml hætteglas (glas type I) med teflonbelagt prop af brombutylgummi og aluminiumkapsel med afrivningshætte af polypropylen, indeholdende 1 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Anvisninger for klargøring

- Hætteglasset med KRYSTEXXA skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden fortynding og administration. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar til let opaliserende og farveløs uden synlige partikler.
- Fremstilling af infusionsvæsken skal ske med aseptisk teknik. Hætteglasset må ikke omrystes.
- Der trækkes 1 ml KRYSTEXXA op af hætteglasset med en steril sprøjte.
- 1 ml KRYSTEXXA injiceres i en enkelt 250 ml pose med natriumklorid, 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning.

- Infusionsposen med den fortyndede opløsning af KRYSTEXXA vendes nogle gange forsigtigt for at sikre grundig opblanding. Infusionsposen med den fortyndede opløsning af KRYSTEXXA må ikke omrystes.
- Før administration skal den fortyndede opløsning af KRYSTEXXA henstå, til den har nået rumtemperatur. KRYSTEXXA må hverken i hætteglasset eller i infusionsvæsken nogensinde opvarmes kunstigt (f.eks. med varmt vand eller mikroovn).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/810/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 08/01/2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af lægemidlet.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de lægemiddelovervågningsaktiviteter, som er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen i modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP).

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til mennesker skal den opdaterede RMP fremsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal der fremsendes en opdateret RMP

- når der modtages nye oplysninger, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation eller lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteterne
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering)
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

PSUR'er

Lægemidlets PSUR-cyklus skal følge standardbestemmelserne.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **Forpligtelse til træffe foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme træffe følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
M0402: EU-observationsundersøgelse for pegloticase efter markedsføring Ansøgeren udfører en langsigtet EU-observationsundersøgelse med afslutning i december 2018 vedrørende sikkerheden for anvendelse af pegloticase hos voksne hyperurikæmiske patienter med svær invaliderende kronisk toføs arthritis urica og vedrørende virkningen og sikkerheden hos patienter, der reeksponeres. Ansøgeren indsender årlige interimsrapporter.	Undersøgelsens protokol foreligger senest to måneder efter Kommissionens afgørelse

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

KRYSTEXXA, 8 mg, koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pegloticase

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 8 mg pegloticase (koncentrat, 8/mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, natriumklorid, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.
Kun til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Hætteglasset opbevares i yderpakningen for at beskytte det mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/810/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

KRYSTEXXA, 8 mg, koncentrat til infusionsvæske, opløsning
pegloticase
Til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL
ENHEDER**

8 mg / 1 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

KRYSTEXXA, 8 mg, koncentrat til infusionsvæske, opløsning pegloticase

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få KRYSTEXXA
3. Sådan skal du bruge KRYSTEXXA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

KRYSTEXXA indeholder det aktive stof pegloticase. Pegloticase tilhører klassen af lægemidler mod urinsyreregigt.

Pegloticase anvendes til behandling af svær, kronisk urinsyreregigt hos voksne, som har en eller flere smertefulde aflejringer af urinsyrekrystaller under huden, så de har vanskeligt ved at klare daglige aktiviteter, og hos hvem andre midler mod urinsyreregigt ikke virker eller ikke tåles.

Sådan virker KRYSTEXXA

Ved urinsyreregigt har man for meget urinsyre i kroppen. Urinsyre aflejres som krystaller i leddene, nyrerne og andre organer og kan give stærke smerter, rødme og hævelse (inflammation). KRYSTEXXA indeholder enzymet uricase, der omdanner urinsyren til allantoin, et stof, der let kan udskilles i urinen.

2. Det skal du vide, før du begynder at få KRYSTEXXA

Du må ikke få KRYSTEXXA

- hvis du er allergisk over for pegloticase eller andre uricaser eller et af de øvrige indholdsstoffer i KRYSTEXXA (angivet i punkt 6)
- hvis du har den sjældne blodsygdom glukose-6-fosfatdehydrogenase-(G6PD)-mangel (favisme). Lægen vil muligvis undersøge dig for G6PD, før du begynder at få KRYSTEXXA.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du bruger KRYSTEXXA:

- hvis du får anden urinsyresænkende medicin
- hvis du har fået at vide, at du har hjertesvigt
- hvis du nogensinde har fået at vide, at du har en enzyommangel, der medfører blodmangel (anæmi)
- hvis du vejer over 100 kg
- hvis du nogensinde tidligere er blevet behandlet med KRYSTEXXA.

Overvågning under behandlingen

Før hver dosis vil lægen undersøge dit blod for indholdet af urinsyre for at sikre, at du skal fortsætte med at få KRYSTEXXA.

Børn og unge

KRYSTEXXA er ikke undersøgt hos børn og unge under 18 år. Lægemidlet anbefales derfor ikke til denne patientgruppe.

Brug af anden medicin sammen med KRYSTEXXA

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det. Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du får andre uratsænkende lægemidler (såsom allopurinol eller febuxostat) eller lægemidler, der indeholder polyethylenglycol (PEG) (såsom pegyleret interferon eller doxorubicin). Disse lægemidler kan øge risikoen for, at du får en infusionsreaktion.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Brug ikke KRYSTEXXA, hvis du er gravid eller ammer, da det ikke vides, hvordan det vil påvirke dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

KRYSTEXXA påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj. Hvis du er utilpas eller har symptomer som svimmelhed og hovedpine eller bliver træt efter at fået KRYSTEXXA, skal du undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

KRYSTEXXA indeholder natrium

KRYSTEXXA indeholder 4,2 mg natrium pr. dosis. Det vil sige, at det stort set ikke indeholder natrium.

3. Sådan skal du bruge KRYSTEXXA

Den læge eller sygeplejerske, der behandler dig med KRYSTEXXA, bør have erfaring fra et behandlingscenter i behandling af svær kronisk urinsyregeigt.

Hvor meget KRYSTEXXA der gives

Den anbefalede dosis af KRYSTEXXA er 8 mg. Denne dosis er ikke korrigeret for vægt, alder eller nyresygdom.

Før du begynder behandlingen med KRYSTEXXA, vil din læge muligvis anbefale, at du får anden medicin (såsom et antihistamin, paracetamol og et kortikosteroid) for at mindske risikoen for, at du får infusionsbetingede reaktioner ved behandlingen. Brug disse lægemidler efter din læges anvisninger.

Hvordan KRYSTEXXA gives

KRYSTEXXA indsprøjtes langsomt i en vene (intravenøs infusion). Behandlingen varer ca. 2 timer, undertiden længere. Hvis du får en reaktion under infusionen, vil lægen muligvis standse eller korrigere behandlingen. Lægen vil muligvis også bede dig vente efter behandlingen for at sikre, at du ikke har en infusionsrelateret reaktion.

Du vil få KRYSTEXXA hver 2. uge.

Hvis du holder op med at få KRYSTEXXA og derefter genoptager behandlingen, kan der være øget risiko for infusionsreaktioner, herunder svære akutte overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi). Lægen vil derfor overvåge dig omhyggeligt, når du genoptager behandlingen.

Lægen vil desuden måle urinsyreindholdet i dit blod før din næste dosis for at sikre, at du skal fortsætte med KRYSTEXXA.

Spørg lægen eller på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis du er i tvivl om brugen af lægemidlet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De hyppigst indberettede alvorlige bivirkninger er: svære akutte allergiske reaktioner (**almindelige**), infusionsreaktioner (**meget almindelige**) og akutte anfald af urinsyreigt (**meget almindelige**).

Lægen eller sygeplejersken, som giver dig KRYSTEXXA, vil overvåge dig for bivirkninger, mens du får KRYSTEXXA og et stykke tid efterfølgende.

Svære allergiske reaktioner (**almindelige**) er besvimelse, pludseligt blodtryksfald og hjertestop. Allergiske reaktioner opstår sædvanligvis inden for to timer efter infusionen, men kan også forekomme senere.

Hvis du pludselig bemærker:

- hævelse af svælget, tungen eller andre områder af kroppen
- sammensnøring af halsen, hæs stemme eller synkebesvær
- kortåndethed, pibende vejrtrækning eller vejrtrækningsproblemer
- udslæt, kløe eller nældefeber

skal du STRAKS sige det til lægen eller sygeplejersken, da ethvert af disse symptomer kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion.

De mest almindelige tegn og symptomer på lokale infusionsreaktioner var: rødme på injektionsstedet, kløe og udslæt. De mest almindelige tegn og symptomer på almene infusionsreaktioner var: nældefeber, kortåndethed, rødme af ansigtet, svedtendens, ubehag eller smerter i brystregionen, kulderystelser og højt blodtryk.

Allergiske reaktioner kan have større tendens til at optræde hos patienter, der vejer over 100 kg.

Ved begyndelsen af behandlingen med KRYSTEXXA ses ofte en stigning i akutte anfald af urinsyreigt. Lægen vil muligvis ordinere medicin, der mindsker sandsynligheden for, at du får akutte anfald af urinsyreigt, efter at du er begyndt at få KRYSTEXXA.

Du behøver ikke holde op med at få KRYSTEXXA på grund af et akut anfald af urinsyreigt.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 10 behandlede): nældefeber, udslæt, kløende, tør eller af irriteret hud, kvalme.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede): forhøjet blodsukker, opkastning, hævede led, influenzalignende symptomer.

Ualmindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede): forværring af hjertesvigt med væskeophobning, hudinfektioner, forhøjet kaliumindhold i blodet.

Ukendt hyppighed (kan ikke vurderes ud fra de foreliggende oplysninger): ødelæggelse af de røde blodlegemer.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller til sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar KRYSTEXXA utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten og på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel vil blive opbevaret på det behandlingscenter, hvor det skal gives.

Opbevares i køleskab (2° C til 8° C).

Hætteglasset opbevares i yderpakningen for at beskytte det mod lys.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis den fortyndede opløsning ikke bruges straks, kan den opbevares i køleskab (2° C til 8° C). Opløsningen skal bruges senest 4 timer efter fortynding.

Brug ikke KRYSTEXXA, hvis den fortyndede opløsning indeholder partikler eller er misfarvet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

KRYSTEXXA indeholder:

- Det aktive stof er pegloticase. Hvert hætteglas indeholder 8 mg pegloticase (koncentrat, 8/mg/ml).
- De øvrige indholdsstoffer er dinatriumhydrogenphosphatdihydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat, natriumklorid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

KRYSTEXXA, koncentrat til infusionsvæske, opløsning, 8 mg, fås i 2 ml hætteglas af glas, der indeholder 1 ml koncentrat. KRYSTEXXA er en klar til let mælkeagtig, farveløs opløsning.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt i {MM/AAAA}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

KRYSTEXXA skal klargøres efter følgende anvisninger:

Anvisninger for klargøring af infusionsvæske, opløsning.

- Hætteglasset med KRYSTEXXA skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden fortynding og administration. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar til let opaliserende og farveløs uden synlige partikler.
- Ved fremstilling af infusionsvæsken skal anvendes aseptisk teknik. Hætteglasset må ikke omrystes.
- Der trækkes 1 ml KRYSTEXXA op af hætteglasset i en steril sprøjte.
- 1 ml KRYSTEXXA injiceres i en enkelt 250 ml pose med natriumklorid, 4,5 mg/ml (0,45 %) eller 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller infusionsvæske.
- Infusionsposen med den fortyndede opløsning af KRYSTEXXA vendes nogle gange forsigtigt for at sikre grundig opblanding. Infusionsposen med den fortyndede opløsning af KRYSTEXXA må ikke omrystes.
- Før administration skal den fortyndede opløsning af KRYSTEXXA henstå, til den har nået rumtemperatur. KRYSTEXXA må hverken i hætteglasset eller i infusionsvæsken nogensinde opvarmes kunstigt (f.eks. med varmt vand eller mikroovn).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Bilag IV

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser, der anbefaler en ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en for pegloticase, er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Rapporter om infusionsrelaterede reaktioner eller anafylakse sammenfaldende med sideløbende brug af oral uratsænkende medicin blev indsendt i denne periodiske opdaterede sikkerhedsindberetning, hvor der blev rapporteret infusionsreaktioner i 28 tilfælde og anafylaktiske reaktioner i 9 tilfælde. Da det kunne være forhindret, at disse uønskede hændelser blev udviklet i det mindste i nogle af disse tilfælde, hvis patienterne ikke sideløbende var blevet behandlet med brug af uratsænkende midler, bør der implementeres en ændring af produktresuméet, som fokuserer på vigtigheden af at stoppe behandling med uratsænkende medicin, så resultaterne af niveauerne af serumurinsyre ikke maskeres (og risikoen for infusionsreaktioner og anafylaktiske reaktioner derfor forhøjes). Den reviderede rækkefølge af de to tilhørende afsnit er foretaget for at fremhæve sammenhængen mellem sideløbende brug af uratsænkende lægemidler og måling af serumurinsyre. Desuden er der også blevet inkluderet en ændring angående den forlængede observationsperiode efter infusionen er færdig, fra 1 time til 2 timer som en forsigtighedsregel, sammen med en erklæring om, at der også er blevet rapporteret forsinkede typer hypersensitivitsreaktioner.

Derfor, baseret på tilgængelige data for anafylakse og infusionsreaktioner, anså Udvalget for risikovurdering ved lægemiddelloverbågning (PRAC) ændringerne til produktinformationen som berettigede.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for pegloticase er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/lægemidler, der indeholder pegloticase, er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-erne ændres.