

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KRYSTEXXA 8 mg concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 8 mg de pegloticasa (8 mg/ml de concentrado). La dosis indica la cantidad de la fracción de uricasa de la pegloticasa sin considerar la pegilación.

El principio activo pegloticasa es un conjugado covalente de uricasa, producida por una cepa de *Escherichia coli* modificada genéticamente, y monometoxipoli (etilenglicol).

La potencia de este producto no debe compararse con la de otra proteína pegilada o no pegilada de la misma clase terapéutica.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

Solución incolora transparente o ligeramente opalescente a pH $7,3 \pm 0,3$.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

KRYSTEXXA está indicado para el tratamiento de la gota tofácea crónica incapacitante grave en adultos que pueden también presentar afectación articular por erosión y en los que no se ha normalizado el nivel sérico de ácido úrico con inhibidores de la xantina oxidasa a la dosis máxima clínicamente apropiada o para aquellos en los que estos medicamentos están contraindicados (ver sección 4.4).

La decisión de administrar el tratamiento con KRYSTEXXA se basará en una evaluación continua de los beneficios y los riesgos para cada paciente de forma individualizada (ver sección 4.4)

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe administrar bajo supervisión y vigilancia de un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la gota crónica grave resistente a tratamiento.

El medicamento se debe administrar en un centro sanitario y por profesionales sanitarios preparados para tratar anafilaxia y reacciones a la perfusión. Es necesaria una estricta monitorización de la perfusión y durante al menos 2 horas después de finalizar la misma. Se debe garantizar la disponibilidad de un equipo de reanimación. Se han notificado también reacciones de hipersensibilidad retardada.

Posología

La dosis recomendada es de 8 mg de pegloticasa administrada mediante perfusión intravenosa cada dos semanas.

Antes de la perfusión se administrará a los pacientes medicación previa con objeto de minimizar el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión, por ejemplo, antihistamínicos la noche antes y

aproximadamente 30 minutos antes de la perfusión, así como paracetamol y un corticosteroide inmediatamente antes de cada perfusión (ver sección 4.4.).

Antes de cada perfusión es necesario controlar el nivel sérico de ácido úrico. No se debe administrar KRYSTEXXA si se han medido dos niveles consecutivos superiores a 6 mg/dl (360 µmol/l) (ver sección 4.4.).

Antes de iniciar el tratamiento y especialmente antes de controlar los niveles séricos de ácido úrico, los pacientes deben suspender la administración oral de medicamentos reductores de uratos y no la retomarán mientras estén en tratamiento con KRYSTEXXA (ver sección 4.4.).

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento (ver sección 4.4.). La duración se debe basar en el mantenimiento de la respuesta (niveles séricos de ácido úrico < 6 mg/dl) y en el criterio médico.

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que los perfiles de seguridad y eficacia de pegloticasa son similares en pacientes con un aclaramiento de la creatinina inferior y superior a 50 ml/min, no es necesario ajustar la dosis en esta población de pacientes (ver sección 5.2.).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de 65 años o mayores (ver sección 5.2.).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de KRYSTEXXA en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Una vez diluido con 250 ml de solución de cloruro sódico, se administran 4,5 mg/ml (0,45%) o 9 mg/ml (0,9%) de KRYSTEXXA en perfusión intravenosa durante al menos 2 horas a un ritmo de aproximadamente 2 ml/minuto.

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y otros trastornos metabólicos celulares que causan hemólisis y metahemoglobinemia. Antes de iniciar el tratamiento con KRYSTEXXA se realizarán pruebas para detectar la deficiencia de G6PD en todos los pacientes con mayor riesgo de presentar deficiencia de G6PD (p. ej., pacientes con antepasados de origen africano o mediterráneo).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe realizar una evaluación continua del balance beneficio/riesgo para cada paciente de forma individualizada considerando el efecto sobre la resolución de los tofos, además del riesgo de reacciones a la perfusión, aparición de brotes de gota y aumento potencial del riesgo cardíaco. También se tendrá en cuenta el riesgo a largo plazo de los medicamentos profilácticos para prevenir las reacciones a la perfusión, como los glucocorticoides.

No se dispone de muchos datos de estudios clínicos controlados sobre el tratamiento a largo plazo. Esto se debe tener en cuenta a la hora de decidir administrar el tratamiento durante más de 6 meses.

Reacciones relacionadas con la perfusión/Anafilaxia

KRYSTEXXA puede inducir reacciones alérgicas graves, incluido choque anafiláctico con parada cardíaca. Se recomienda prestar especial atención a los pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa.

Los pacientes deben recibir tratamiento previo con antihistamínicos, corticosteroides y paracetamol, y se controlará estrechamente la aparición de reacciones adversas que indican reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, durante al menos 1 hora después de finalizada la perfusión (ver sección 4.8). Si se produce una reacción a la perfusión durante la administración, esta se ralentizará o interrumpirá y se reiniciará a menor ritmo según criterio médico.

La mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión se han observado tras la pérdida de respuesta terapéutica por el desarrollo de anticuerpos anti-peglicasa, es decir, cuando los valores séricos de ácido úrico son superiores a 6 mg/dl (360 µmol/l). Por tanto, antes de cada perfusión es necesario controlar el nivel sérico de ácido úrico. Se interrumpirá la administración de KRYSTEXXA si se determinan 2 niveles consecutivos superiores a 6 mg/dl.

Dado que el uso concomitante de un tratamiento oral con un reductor de uratos puede enmascarar la elevación de los niveles séricos de ácido úrico asociados con la pérdida de respuesta, los pacientes en tratamiento con estos fármacos pueden presentar un mayor riesgo de reacciones a la perfusión y/o anafilaxia. Por tanto, antes de iniciar el tratamiento se recomienda suspender la administración oral de medicamentos reductores de uratos, que no deben reinstaurarse mientras estén recibiendo KRYSTEXXA.

Crisis agudas de gota (reagudización de la gota)

Tras el inicio del tratamiento suele producirse un incremento de las crisis gotosas, probablemente a causa de la movilización del urato de los depósitos tisulares. Para reducir la probabilidad de las reagudizaciones de la gota tras el inicio del tratamiento con KRYSTEXXA se recomienda administrar colchicina o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como medida preventiva. Se recomienda iniciar este tratamiento 1 semana antes de comenzar a administrar KRYSTEXXA y continuar durante al menos 6 meses, a menos que esté médicamente contraindicado o no se tolere.

Si se produce una crisis durante el tratamiento con KRYSTEXXA, no se debe interrumpir su administración y se tratará la crisis al mismo tiempo del modo más adecuado para el paciente. El tratamiento continuo con peglicasa reduce la frecuencia y la intensidad de las crisis de gota.

Insuficiencia cardíaca congestiva

KRYSTEXXA no se ha estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, aunque en los ensayos clínicos un pequeño número de pacientes con enfermedades cardiovasculares previas que fueron tratados con peglicasa sufrieron reagudizaciones de la insuficiencia cardíaca congestiva. Se deben tomar precauciones en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y se controlará cuidadosamente a los pacientes tras la perfusión.

Hemólisis y/o metahemoglobinemia

En los pacientes que hayan desarrollado hemólisis y/o metahemoglobinemia debe interrumpirse el tratamiento con KRYSTEXXA de inmediato y de forma definitiva y aplicarse las medidas adecuadas.

Pacientes con más de 100 kg de peso corporal

Se observaron tasas de respuesta menores en pacientes de más de 100 kg de peso corporal; no obstante, en un tamaño de muestra pequeño hay factores de confusión que no dejan claro si en pacientes de más de 100 kg de peso corporal la dosis era óptima para obtener un efecto. Asimismo, se observó una tendencia a que los pacientes en este grupo de peso tuvieran un mayor porcentaje de títulos elevados de anticuerpos anti-peglicasa y reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.8).

Reanudación del tratamiento con KRYSTEXXA

Se dispone de muy pocos datos sobre la reanudación del tratamiento tras su interrupción durante más de 4 semanas. Dada la inmunogenicidad de KRYSTEXXA, los pacientes en los que se reanuda el tratamiento pueden tener un mayor riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión, incluida la anafilaxia. Por tanto, se recomienda controlar estrechamente a estos pacientes.

Ingesta de sodio

Este medicamento contiene 4,2 mg de sodio (menos de 1 mmol) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Dado que los anticuerpos anti-peglicasa se pueden unir a la fracción PEG de KRYSTEXXA, puede haber una posible unión a otros productos PEGilados. Se desconoce si la producción de anticuerpos anti-PEG puede reducir la eficacia de otros medicamentos PEGilados.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de este medicamento en mujeres embarazadas. El estudio del desarrollo embrionario en ratas no sugiere efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No se dispone de los resultados de los estudios de toxicidad para la reproducción actualmente en curso (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar KRYSTEXXA durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la peglicasa o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por tanto, KRYSTEXXA no debe utilizarse durante la lactancia a menos que el claro beneficio para la madre sea mayor que el riesgo desconocido para el recién nacido/niño.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto sobre la fertilidad en varones y mujeres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de KRYSTEXXA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Si los pacientes experimentan síntomas relacionados con el tratamiento que afectan a su capacidad para concentrarse y reaccionar (es decir, cefaleas o mareos), se recomienda que no conduzcan ni usen máquinas hasta que el efecto remita.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron anafilaxia con una frecuencia del 6,5% (8/123) en pacientes tratados con 8 mg cada 2 semanas; reacciones a la perfusión con una frecuencia del 26%, y reagudizaciones de la gota, que fueron más frecuentes durante los 3 primeros meses de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Para las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de fase III se ha usado la siguiente convención (ver a continuación la Tabla 1): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia y según la clasificación de órganos y sistemas.

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: Hiperglucemia Poco frecuentes: Hiperpotasemia
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes: Exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: Náuseas Frecuentes: Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: Dermatitis, urticaria, prurito, irritación cutánea, sequedad de piel Poco frecuentes: Celulitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: Reagudización de la gota Frecuentes: Inflamación de las articulaciones
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida: Hemólisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la perfusión Frecuentes: Anafilaxia, enfermedad pseudogripal

Descripción de reacciones adversas seleccionadasReacciones relacionadas con la perfusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden aparecer tras el inicio de cualquier perfusión, a pesar de la administración a los pacientes de medicación previa que incluye antihistamínicos orales, corticosteroides intravenosos y/o paracetamol y, en general, durante o en el plazo de 1 hora tras la perfusión. La primera reacción a la perfusión se suele producir después de la 2^a-4^a perfusión.

Los signos y síntomas más frecuentes de reacciones locales a la perfusión son eritema, prurito y exantema. Los signos y síntomas más frecuentes de reacciones sistémicas a la perfusión son urticaria, disnea, sofocos, hiperhidrosis, molestias o dolor torácico, escalofríos e hipertensión.

Se produjo anafilaxia (que se caracteriza por estridor, sibilancias, edema perioral/lingual o inestabilidad hemodinámica, con o sin exantema o urticaria) en 14 (5,1%) de 273 pacientes tratados con KRYSTEXXA en estudios clínicos. Un paciente tratado con KRYSTEXXA 8 mg cada 4 semanas experimentó una reacción de hipersensibilidad retardada.

En los ensayos clínicos el 91% de los pacientes que experimentó una reacción relacionada con la perfusión presentaba un nivel sérico de ácido úrico superior a 6 mg/dl (360 µmol/l) debido al desarrollo de anticuerpos anti-peglicasa.

Se observó una tendencia a sufrir un mayor porcentaje de reacciones adversas en aquellos pacientes con más de 100 kg de peso corporal. Se notificaron en el 54% de los pacientes en el grupo de 70 a ≤ 100 kg de peso, en el 70% de los pacientes en el grupo de >100 a ≤ 120 kg de peso y en el 75% de los pacientes en el grupo de > 120 kg de peso.

Muchas reacciones relacionadas con la perfusión se resolvieron ralentizando o interrumpiendo la perfusión antes de reiniciar la perfusión a una velocidad menor. Otras se resolvieron con tratamiento de soporte con líquidos administrados por vía intravenosa, glucocorticoides o antihistamínicos adicionales, o tras la interrupción de la perfusión y con epinefrina para las reacciones anafilácticas.

En la experiencia poscomercialización se han notificado reacciones anafilácticas graves, como pérdida de conciencia, colapso circulatorio y parada cardíaca, que requirieron traslado del paciente a urgencias.

Reagudización de la gota

La frecuencia de las crisis de gota puede aumentar tras el inicio del tratamiento con KRYSTEXXA, a pesar de la profilaxis con colchicina o AINE, aunque la frecuencia y gravedad disminuye después de 3 meses de tratamiento con KRYSTEXXA.

En los ensayos clínicos el porcentaje de pacientes con reagudizaciones en los primeros 3 meses fue del 75% en los pacientes tratados con KRYSTEXXA 8 mg cada 2 semanas en comparación con el 54% en los tratados con placebo. Esto se comparó con tasas de reagudizaciones del 41% y 67% en los mismos grupos en los 3 meses siguientes y las reagudizaciones gotosas fueron poco frecuentes en los pacientes tratados con pegloticasa 8 mg cada 2 semanas durante más de un año.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos se formaron anticuerpos anti-pegloticasa (IgM e IgG) en el 89% de los pacientes tratados con KRYSTEXXA 8 mg cada 2 semanas y en el 15% del grupo de placebo. Los anticuerpos anti-PEG también se produjeron en el 41% de los pacientes tratados con KRYSTEXXA 8 mg cada 2 semanas.

Los títulos altos de anticuerpos anti-pegloticasa se asociaron con la incapacidad para mantener la normalización del ácido úrico (< 6 mg/dl).

También se observó una mayor incidencia de reacciones a la perfusión en pacientes con títulos elevados de anticuerpos anti-pegloticasa: el 46% (18 de 39) en el grupo de tratamiento con KRYSTEXXA cada 2 semanas en comparación con el 9% (4 de 46) en los pacientes con títulos bajos de anticuerpos o sin ellos.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis con KRYSTEXXA durante el desarrollo clínico. La dosis máxima administrada en una única dosis intravenosa durante los estudios clínicos fue de 12 mg. Un informe poscomercialización documentó la administración del contenido de 2 viales (16 mg) sin que se produjera ninguna reacción adversa relacionada con la administración de KRYSTEXXA.

Se recomienda monitorizar a los pacientes en los que se sospeche que han recibido una sobredosis y se deben iniciar medidas de soporte generales, ya que no existe ningún antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados antigotosos, otros preparados antigotosos, código ATC: M04AX02

La pegloticasa es una enzima uricasa conjugada con mPEG a un grado medio de sustitución de 40,8 moles de mPEG/mol de proteína (10,2 moles de mPEG/subunidad monomérica de la proteína uricasa homotetramérica madura). La masa molecular media de la pegloticasa es aproximadamente de 545 kDa, de los cuales aproximadamente 137 kDa corresponden a la fracción proteica.

Mecanismo de acción

La pegloticasa cataliza la conversión del ácido úrico en el metabolito inerte altamente hidrosoluble alantoína, con peróxido de hidrógeno y dióxido de carbono como subproductos oxidantes. La alantoína se elimina por excreción renal, con lo que se disminuye el nivel sérico de ácido úrico. Esto induce un gradiente de concentración entre el nivel sérico de ácido úrico y los depósitos articulares/tisulares de urato monosódico, cuyo resultado es la migración de urato desde los tejidos/articulaciones, lo que permite su conversión en alantoína.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos los niveles medios de ácido úrico en plasma (PUA) disminuyeron a 0,7 mg/ml aproximadamente 24 horas después de la primera dosis de pegloticasa en los pacientes tratados con KRYSTEXXA 8 mg cada 2 semanas frente a un PUA medio de 8,2 mg/dl en los pacientes tratados con placebo.

El ácido úrico en plasma disminuyó al aumentar la dosis o la concentración de pegloticasa. Se observó una disminución sostenida de ácido úrico en plasma por debajo de la concentración de solubilidad de 6 mg/ml durante más de 12 días con dosis únicas de 8 mg y 12 mg.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de KRYSTEXXA se evaluaron en dos ensayos pivotaes de fase III replicados (GOUT 1 y GOUT 2) que se realizaron en 212 pacientes adultos con gota crónica resistente a tratamiento con alopurinol.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:2:1 al grupo de tratamiento de 8 mg cada 2 semanas o cada 4 semanas o al grupo de placebo durante 6 meses. El PUA medio basal fue de 9,8 mg/dl. El setenta y uno por ciento (71%) de los pacientes tenía tofos basales. El número medio de reagudizaciones gotosas por paciente fue de 10 en los 18 meses anteriores a la inclusión en el estudio.

La variable principal en ambos ensayos fue la proporción de pacientes que presentó respuesta al tratamiento alcanzando un nivel plasmático de ácido úrico (PUA) inferior a 0,36 mmol/l (6 mg/dl) durante al menos el 80% del tiempo durante el mes 3 y el mes 6.

Como se muestra en la Tabla 2, una mayor proporción de pacientes tratados con KRYSTEXXA 8 mg cada 2 semanas presentaron respuesta al tratamiento en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los pacientes que presentaron respuesta mantuvieron valores de PUA < 6 mg/dl durante el periodo de tratamiento de 6 meses. Aunque también se ha demostrado la eficacia con la pauta de 4 semanas para la variable principal, esta pauta se asoció con una mayor frecuencia de reacciones a la perfusión.

Tabla 2. Niveles plasmáticos de ácido úrico < 6 mg/dl durante al menos el 80% del tiempo en los meses 3 y 6

Grupo de tratamiento	N	Número (%) de sujetos que alcanzaron los criterios de respuesta	Intervalo de confianza del 95% ¹	Valor p ²
GOUT³ 1				
Pegloticasa 8 mg cada 2 semanas	43	20 (47%)	[32%, 61%]	< 0,001
Pegloticasa 8 mg cada 4 semanas	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0,044
Placebo	20	0 (0%)		
GOUT³ 2				
Pegloticasa 8 mg cada 2 semanas	42	16 (38%)	[23%, 53%]	< 0,001
Pegloticasa 8 mg cada 4 semanas	43	21 (49%)	[34%, 64%]	< 0,001
Placebo	23	0 (0%)		

¹Intervalo de confianza del 95% para las diferencias en la tasa de pacientes con respuesta entre el grupo tratado con pegloticasa frente a placebo

²Valor de p usando la prueba exacta de Fisher para comparar el grupo tratado con pegloticasa frente a placebo

³GOUT = Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy (Desenlaces de la gota y tratamiento reductor de uratos)

El efecto del tratamiento sobre los tofos se evaluó mediante fotografía digital estandarizada y análisis de imágenes con un Lector Central enmascarado con respecto a la asignación del tratamiento. Como se muestra en la Tabla 3, al sexto mes, el porcentaje de los pacientes que logró una respuesta completa de los tofos (definida como una resolución del 100% de al menos un tofo diana, sin que aparezcan nuevos tofos o alguna progresión de tofos existentes) fue del 29,0% en los pacientes tratados con 8 mg de

pegloticasa cada 2 semanas frente al 6,9% en los pacientes tratados con placebo, excluyendo a los pacientes en los que faltaban datos, que se consideraron como fracasos.

Tabla 3. Resolución completa global de tofos (análisis combinado del GOUT 1 y el GOUT 2)

Punto temporal de evaluación	Pegloticasa 8 mg cada 2 semanas (N = 62)		Placebo (N = 29)		Valor p ³
	N ¹	Número de pacientes con RC (%) ²	N ¹	Número de pacientes con RC (%) ²	
Semana 13	46	10 (16,1%)	25	0 (0,0%)	p ≤ 0,05
Semana 19	44	16 (25,8%)	26	2 (6,9%)	p ≤ 0,05
Semana 25	40	18 (29,0%)	25	2 (6,9%)	p ≤ 0,05

¹ Número de pacientes con datos disponibles

² Los pacientes en los que faltaba algún dato se consideraron un fracaso

³ Valores p basados en la prueba exacta de Fisher para comparar el grupo tratado con pegloticasa frente a placebo

Las puntuaciones HAQ-PGA (*Health Assessment Questionnaire - Physician Global Assessment*) fueron de 42,4 a nivel basal frente a 27,1 en la semana 25 en pacientes tratados con pegloticasa 8 mg cada 2 semanas en comparación con 51,6 frente a 53,4 en el grupo tratado con placebo (p ≤ 0,001).

Las puntuaciones HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire - Disability Index*) fueron de 1,1 a nivel basal frente a 0,84 en la semana 25 en pacientes tratados con pegloticasa 8 mg cada 2 semanas en comparación con 1,2 frente a 1,3 en el grupo tratado con placebo (p ≤ 0,01). Las puntuaciones del dolor en una escala analógica visual fueron 44,2 en el valor basal frente a 28,4 en la semana 25 en pacientes tratados con pegloticasa 8 mg cada 2 semanas en comparación con 53,9 frente a 57,2 en el grupo tratado con placebo (p ≤ 0,001).

Entre las demás variables secundarias se observó una reducción con respecto al valor basal del número de articulaciones inflamadas y doloridas en los pacientes tratados con KRYSTEXXA cada 2 semanas, mientras que no se produjeron apenas cambios en los pacientes tratados con placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con KRYSTEXXA en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento y/o prevención de la hiperuricemia relacionada con el síndrome de lisis tumoral (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

KRYSTEXXA se administró en perfusión intravenosa con un T_{máx} de 2,25 h (intervalo: 1,92-4,25 h para la dosis inicial). Es posible que se produzca algo de acumulación cuando se administra KRYSTEXXA 8 mg cada dos semanas debido a que la pegloticasa tiene una semivida larga (214 h; intervalo 123-444 h para la semivida terminal). La C_{máx} media calculada en la última perfusión fue de 2,17 µg/ml (intervalo: 1,25-4,77). La media del área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC_{0-t}) de KRYSTEXXA en el estado estacionario fue de 445 h/µg/ml (intervalo: 223-1040 h/µg/ml). En los estudios no clínicos la eliminación de la pegloticasa se produce por excreción renal/urinaria. Para la fracción PEG es probable que la principal vía de eliminación sea la orina.

Los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales mostraron que la edad, el sexo y el peso no influían sobre la farmacocinética de la pegloticasa. Los anticuerpos anti-pegloticasa se asociaron con un incremento de Cl y V_c determinados por análisis compartimental. El aclaramiento fue de 0,0145 l/h, con un intervalo de 0,00904-0,0229, cuando no aumentan los anticuerpos anti-pegloticasa, y de 0,0193 l/h con un intervalo de 0,00675-0,0340, cuando se produce un aumento de los anticuerpos anti-pegloticasa. El volumen de distribución fue de 4,45 l con un intervalo de 2,62-5,89, cuando no

aumentan los anticuerpos anti-pegloticasa, y de 5,77 l con un intervalo de 2,77-10,6, cuando se produce un aumento de los anticuerpos anti-pegloticasa.

La farmacocinética de fase 1 mostró proporcionalidad en el intervalo de dosis (0,5-8 mg) como se refleja en los valores de $C_{\text{máx}}$. No obstante, debido a la variabilidad en los valores de AUC, no se observó proporcionalidad de la AUC, lo que podría ser un reflejo del aclaramiento de anticuerpos en algunos de los sujetos.

El análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) mostró que las dosis mayores estaban asociadas con menores niveles de ácido úrico y una disminución más rápida de estos niveles que las dosis menores. Los anticuerpos frente a la pegloticasa asociados con su aclaramiento produjeron una pequeña estimulación de la eliminación de urato. En los sujetos que no tenían anticuerpos frente a la pegloticasa que la eliminaran se observó un efecto significativo sobre la estimulación de la eliminación de urato. Ni el peso corporal ni el aclaramiento de la creatinina basal tuvieron un efecto significativo sobre la respuesta farmacodinámica.

Poblaciones especiales

No se realizaron estudios formales para investigar los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la pegloticasa. Un total del 32% (27 de 85) de los pacientes tratados con KRYSTEXXA 8 mg cada 2 semanas presentó un aclaramiento de creatinina de $\leq 62,5$ ml/min.

No se realizaron estudios formales para investigar los efectos de la insuficiencia hepática.

En los ensayos clínicos el 34% (29 de 85) de los pacientes tratados con KRYSTEXXA 8 mg cada 2 semanas tenía 65 años o más y el 12% (10 de 85) 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores y más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos de mayor edad. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de 65 años o más.

No se ha estudiado la farmacocinética de KRYSTEXXA en niños y adolescentes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad a dosis repetidas con KRYSTEXXA en ratas y perros se observaron vacuolas con pegloticasa en diferentes tejidos. El grado de vacuolización y el número de tejidos afectados parecieron depender de la dosis de pegloticasa aplicada y la duración de la exposición. Actualmente se desconoce la posible relevancia clínica de estos hallazgos; no obstante, no se asociaron los efectos adversos con la presencia de vacuolas.

No se han realizado estudios no clínicos para evaluar el potencial carcinógeno y mutágeno.

En el estudio con ratas grávidas no se observaron signos de embriotoxicidad ni de teratogenia con una exposición (AUC) 46 veces superior a la clínica. No se observaron efectos sobre la fertilidad de ratas macho o hembra. Actualmente se están realizando estudios de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, además del estudio de desarrollo embrionario en conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de sodio dihidrato
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Se ha demostrado estabilidad química y física de KRYSTEXXA diluido en 250 ml de cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45%) o 9 mg/ml (0,9%) durante 4 horas a 2°C-8°C y a temperatura ambiente (20°C a 25°C), si la solución se prepara como se ha descrito en la sección 6.6. Desde un punto de vista microbiológico, el producto deberá usarse de inmediato. Si la solución diluida no se va a usar de inmediato, se puede almacenar refrigerada (2°C a 8°C). La solución se debe usar en 4 horas de dilución (ver sección 6.6).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. No agitar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 2 ml (vidrio tipo I) con tapón de caucho de bromobutilo recubierto con teflón, anilla de aluminio y tapón de polipropileno a presión, que contiene 1 ml de concentrado para solución para perfusión.

Tamaño del envase: 1 vial

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de preparación

- Examinar visualmente el vial de KRYSTEXXA para descartar la presencia de partículas y decoloración antes de diluir y administrar. Solo se deben utilizar las soluciones transparentes o ligeramente opalescentes, incoloras y sin partículas visibles.
- La solución para perfusión debe prepararse en condiciones asépticas adecuadas. No agitar el vial.
- Extraer 1 ml de KRYSTEXXA del vial con una jeringa estéril.
- Inyectar 1 ml de KRYSTEXXA en una única bolsa de 250 ml de cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45%) o 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable para perfusión.
- La bolsa de perfusión que contiene la solución de KRYSTEXXA diluida se invertirá varias veces suavemente para garantizar una mezcla completa. No agitar la bolsa de perfusión que contiene KRYSTEXXA diluido.
- Antes de la administración se llevará la solución diluida de KRYSTEXXA a temperatura ambiente. KRYSTEXXA en un vial o en líquido para perfusión intravenosa no se someterá nunca a calentamiento artificial (p. ej., agua caliente, microondas).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/810/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 08/01/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE+ DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

IPS

El ciclo de IPS para el medicamento debe seguir los requerimientos estándar.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

- **Obligación de realizar medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
M0402: Estudio observacional poscomercialización de pegloticasa en la UE El solicitante realizará un estudio observacional a largo plazo en la UE que finalizará en diciembre de 2018 para evaluar la seguridad del uso de pegloticasa en pacientes adultos hiperuricémicos con gota tofácea crónica incapacitante grave y la eficacia y seguridad en pacientes re-expuestos. El solicitante presentará informes intermedios anuales.	El protocolo de estudio se presentará en el plazo de 2 meses tras la decisión de la Comisión

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

KRYSTEXXA 8 mg concentrado para solución para perfusión
pegloticasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 8 mg de pegloticasa (8 mg/ml de concentrado).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Hidrogenofosfato de disodio dihidrato, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, cloruro de sodio y agua
para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No agitar.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/810/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

KRYSTEXXA 8 mg concentrado para solución para perfusión
pegloticasa
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

8 mg / 1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

KRYSTEXXA 8 mg concentrado para solución para perfusión pegloticasa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es KRYSTEXXA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir KRYSTEXXA
3. Cómo usar KRYSTEXXA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de KRYSTEXXA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es KRYSTEXXA y para qué se utiliza

KRYSTEXXA contiene el principio activo pegloticasa. La pegloticasa pertenece a la clase de medicamentos antigotosos.

La pegloticasa se usa para tratar la gota grave de larga duración en pacientes adultos que también tienen uno o más depósitos dolorosos de cristales de ácido úrico bajo la piel que le dificultan la realización de las actividades cotidianas y que no responden o no pueden tomar otros medicamentos antigotosos.

Cómo funciona KRYSTEXXA

Las personas con gota presentan demasiado ácido úrico en su organismo. El ácido úrico se deposita en forma de cristales en las articulaciones, los riñones y otros órganos y pueden producir dolor intenso, enrojecimiento e hinchazón (inflamación).

KRYSTEXXA contiene una enzima denominada uricasa que transforma el ácido úrico en una sustancia denominada alantoína, que se puede eliminar fácilmente con la orina.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir KRYSTEXXA

No use KRYSTEXXA

- si es alérgico a la pegloticasa o a otras uricasas o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si usted padece la rara deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) o favismo. Su médico puede realizarle un análisis de la G6PD antes de comenzar a usar KRYSTEXXA.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar KRYSTEXXA:

- Si actualmente está tomando otros medicamentos para reducir el nivel de ácido úrico
- Si se le ha informado de que tiene insuficiencia cardíaca
- Si se le ha informado de que tiene una deficiencia enzimática que produce anemia
- Si pesa más de 100 kg
- Si ha sido tratado con KRYSTEXXA previamente

Monitorización durante el tratamiento

Su médico le realizará un análisis para medir los niveles de ácido úrico antes de cada dosis para asegurarse de que puede seguir recibiendo KRYSTEXXA.

Niños y adolescentes

KRYSTEXXA no se ha estudiado en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad. Por tanto, no se recomienda el uso de este medicamento en este grupo de edad.

Uso de KRYSTEXXA con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que informe a su médico si actualmente está tomando otros medicamentos reductores de urato (como alopurinol o febuxostat) o medicamentos que contienen polietilenglicol (PEG) (como el interferón pegilado o la doxorubicina). Estos medicamentos podrían aumentar su riesgo a una reacción a la perfusión.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No use KRYSTEXXA si está embarazada o en periodo de lactancia, ya que no se sabe cómo afectará a su hijo.

Conducción y uso de máquinas

KRYSTEXXA tiene poco o ningún efecto sobre su capacidad para conducir. Si no se encuentra bien, experimenta síntomas como mareos o dolores de cabeza o cansancio después de recibir KRYSTEXXA, no debe conducir ni utilizar máquinas.

KRYSTEXXA contiene sodio

Este medicamento contiene 4,2 mg (menos de 1 mmol) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar KRYSTEXXA

KRYSTEXXA debe ser administrado al paciente por un médico o enfermero experto en el tratamiento de la gota crónica grave en un centro sanitario.

Cuánto KRYSTEXXA se administra

La dosis recomendada de KRYSTEXXA es 8 mg. Esta dosis no se ajusta según el peso, la edad o la enfermedad renal.

Antes de iniciar el tratamiento con KRYSTEXXA, su médico puede recomendarle que tome otros medicamentos (como un antihistamínico, paracetamol y un corticosteroide) para reducir el riesgo de que sufra reacciones relacionadas con la perfusión debido a este tratamiento. Siga las instrucciones de administración de estos medicamentos indicadas por su médico.

Cómo se administra KRYSTEXXA

KRYSTEXXA se inyecta lentamente en vena (perfusión intravenosa) durante aproximadamente 2 horas o, en ocasiones, más tiempo. Si tiene una reacción durante la perfusión, su médico puede interrumpir o ajustar el tratamiento. Asimismo, su médico le puede pedir que espere tras la administración para asegurarse de que no sufre ninguna reacción relacionada con la perfusión.

Le administrarán KRYSTEXXA cada 2 semanas.

Si interrumpe el tratamiento con KRYSTEXXA y después reanuda la medicación, puede aumentar el riesgo de reacciones a la perfusión, como reacciones alérgicas agudas graves (anafilaxia), de modo que su médico le controlará cuidadosamente cuando reanude el tratamiento.

Asimismo, su médico le realizará un análisis para medir los niveles de ácido úrico antes de cada dosis para asegurarse de que puede seguir recibiendo KRYSTEXXA.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, KRYSTEXXA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos graves más frecuentes son: reacciones alérgicas agudas graves (**frecuentes**), reacciones a la perfusión (**muy frecuentes**) y reagudizaciones de la gota (**muy frecuentes**).

KRYSTEXXA será administrado por un médico o un enfermero que le controlarán los posibles efectos adversos durante el tratamiento con KRYSTEXXA y durante un tiempo después.

Las reacciones alérgicas graves (**frecuentes**) incluyen desmayos, descenso repentino de la presión arterial y parada cardíaca. Las reacciones alérgicas normalmente se producen en las 2 horas siguientes a la perfusión, aunque también pueden aparecer después.

Si de repente nota:

- Hinchazón de la garganta, lengua u otra parte de su cuerpo
- Tirantez en la garganta, voz áspera o dificultades para tragar
- Disnea (sensación de falta de aire), sibilancias (pitidos al respirar) o problemas para respirar
- Erupción cutánea, picor o urticaria

Informe INMEDIATAMENTE a su médico o enfermero, ya que estos síntomas pueden ser señal de una reacción alérgica grave.

Los signos y síntomas más frecuentes de reacciones locales a la perfusión son: enrojecimiento en el punto de la inyección, picor y erupción cutánea. Los signos y síntomas más frecuentes de reacciones generalizadas a la perfusión son: urticaria, disnea, enrojecimiento de la cara, sudores, molestias o dolor torácico, escalofríos y aumento de la presión arterial

Es más probable que se produzcan reacciones alérgicas en pacientes con más de 100 kg de peso corporal.

Al iniciarse el tratamiento con KRYSTEXXA es frecuente observar un incremento de las reagudizaciones de la gota. Su médico le puede prescribir medicamentos para reducir la probabilidad de que se produzcan reagudizaciones de la gota tras el inicio de KRYSTEXXA.

No es necesario interrumpir la administración de KRYSTEXXA por una reagudización de la gota.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): urticaria, erupción cutánea, piel seca, irritada o con picor, náuseas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas): hiperglucemia, vómitos, inflamación de las articulaciones, síntomas pseudogripales

Efectos adversos poco frecuentes: (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas): empeoramiento de un tipo de cardiopatía denominada insuficiencia cardíaca congestiva, infección cutánea, hiperpotasemia (niveles elevados de potasio en sangre)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): destrucción de glóbulos rojos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de KRYSTEXXA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja de cartón después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento se almacenará en el centro sanitario en el que se administre.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Desde un punto de vista bacteriológico, el producto debe usarse de inmediato. Si la solución diluida no se va a usar de inmediato, se puede almacenar refrigerada (2°C a 8°C). La solución se deberá usar antes de 4 horas después de la dilución.

No utilice este medicamento si observa partículas o decoloración en la solución diluida.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de KRYSTEXXA

- El principio activo es pegloticasa. Cada vial contiene 8 mg de pegloticasa (8 mg/ml de concentrado).
- Los demás componentes son hidrogenofosfato de disodio dihidrato, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

KRYSTEXXA 8 mg concentrado para solución para perfusión se dispensa en viales de vidrio de 2 ml que contienen 1 ml de concentrado. KRYSTEXXA es una solución incolora transparente o ligeramente opalescente.

Tamaño del envase de 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

KRYSTEXXA debe prepararse del siguiente modo:

Instrucciones de preparación de la solución para perfusión:

- Examinar visualmente el vial de KRYSTEXXA para descartar la presencia de partículas y decoloración antes de diluir y administrar. Solo se deben utilizar las soluciones transparentes o ligeramente opalescentes, incolores y sin partículas visibles.
- La solución para perfusión debe prepararse en condiciones asépticas adecuadas. No agitar el vial.
- Extraer 1 ml de KRYSTEXXA del vial con una jeringa estéril.
- Inyectar 1 ml de KRYSTEXXA en una única bolsa de 250 ml de cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45%) o 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable para perfusión.
- La bolsa de perfusión que contiene la solución de KRYSTEXXA diluida se invertirá varias veces suavemente para garantizar una mezcla completa. No agitar la bolsa de perfusión que contiene KRYSTEXXA diluido.
- Antes de la administración se llevará la solución diluida de KRYSTEXXA a temperatura ambiente. KRYSTEXXA en un vial o en líquido para perfusión intravenosa no se someterá nunca a calentamiento artificial (p. ej., agua caliente, microondas).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe periódico de seguridad (IPS) para la pegloticasa, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Conclusiones científicas y motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización

En este informe periódico de seguridad se presentaron informes de reacciones o anafilaxia relacionadas con la perfusión con el uso concomitante de agentes orales reductores de uratos, notificándose reacciones a la perfusión en 28 casos y 9 casos con reacciones anafilácticas. Como la aparición de estos acontecimientos adversos se podría haber evitado, al menos en algunos de estos casos, si no se hubiera tratado a los pacientes con sustancias reductoras de uratos concomitantes, se debe aplicar una modificación de la ficha técnica basada en la importancia de interrumpir el tratamiento con agentes reductores del ácido úrico en relación con el enmascaramiento de los resultados de los valores séricos de ácido úrico (y por tanto el aumento del riesgo de reacciones a la perfusión y reacciones anafilácticas). El orden revisado de los dos párrafos correspondientes debe destacar la correlación entre la medicación concomitante con productos reductores de uratos y la determinación del ácido úrico en suero. Además se ha incluido una modificación adicional relativa a la prolongación del tiempo de observación tras el final de la perfusión de 1 hora a 2 horas como medida de precaución, junto con una declaración de que se han notificado también reacciones de hipersensibilidad retardadas.

Por lo tanto, a la vista de los datos disponibles acerca de la anafilaxia y las reacciones a la perfusión, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia consideró que los cambios en la información del producto estaban justificados.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para la pegloticasa, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contiene pegloticasa es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización.