

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

KRYSTEXXA 8 mg de concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para preparações injetáveis contém 8 mg de pegloticase (concentrado a 8 mg/ml). A dosagem indica a quantidade da entidade uricase de pegloticase não considerando a PEGuilação.

A substância ativa pegloticase é um conjugado covalente de uricase produzido por uma estirpe geneticamente modificada de *Escherichia coli* e monometoxipoli (etilenoglicol).

A potência deste medicamento não deve ser comparada com a de outras proteínas peguiladas ou não peguiladas da mesma classe terapêutica.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução incolor, límpida a ligeiramente opalescente a pH 7,3±0,3.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

KRYSTEXXA é indicado para o tratamento da gota tofácea crónica debilitante grave em doentes adultos que podem também ter envolvimento articular erosivo e que não conseguiram normalizar o ácido úrico sérico com inibidores da xantina oxidase na dose máxima clinicamente apropriada ou para os quais estes medicamentos são contraindicados (ver secção 4.4).

A decisão de efetuar tratamento com KRYSTEXXA deverá ser baseada numa avaliação continuada dos benefícios e dos riscos para cada doente individual (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e no tratamento de gota crónica refratária grave.

Este medicamento deverá ser administrado numa instituição de saúde e por profissionais de saúde preparados para tratar reações de anafilaxia e à perfusão. É necessária uma monitorização apertada durante a perfusão e durante pelo menos 2 horas após o final da perfusão. Deve estar assegurada a disponibilidade de equipamento de ressuscitação. Também foram notificadas reações de hipersensibilidade do tipo retardado.

Posologia

A dose recomendada é de 8 mg de pegloticase administrada na forma de uma perfusão intravenosa de duas em duas semanas.

Antes da perfusão, os doentes devem receber pré-medicação para minimizar o risco de reações relacionadas com a perfusão, p. ex. um anti-histamínico na noite anterior e de novo aproximadamente

30 minutos antes da perfusão, bem como paracetamol e um corticosteroide imediatamente antes de cada perfusão (ver secção 4.4).

É necessária a monitorização do nível sérico de ácido úrico antes de cada perfusão. KRYSTEXXA não deverá ser administrado caso tenham sido medidos dois valores consecutivos superiores a 6 mg/dl (360 µmol/L) (ver secção 4.4).

Antes de iniciar o tratamento, e especialmente antes de monitorizar os níveis séricos de ácido úrico, os doentes devem descontinuar a medicação oral para redução dos níveis de urato e não devem instituir terapêutica com medicação oral para redução dos níveis de urato enquanto estiverem a tomar KRYSTEXXA (ver secção 4.4).

A duração ótima do tratamento não foi estabelecida (ver secção 4.4). A duração do tratamento deverá ser baseada na manutenção da resposta (níveis séricos de ácido úrico < 6 mg/dl) e na avaliação clínica.

Doentes com compromisso renal

Com base em perfis de eficácia e segurança semelhantes de pegloticase em doentes com depuração de creatinina inferior e superior a 50 ml/min., não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Doentes idosos

Não é necessário ajuste da dose para doentes com idades iguais ou superiores a 65 anos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de KRYSTEXXA em crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

KRYSTEXXA, após diluição com 250 ml de solução de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) ou 9 mg/ml (0,9%), é administrado na forma de uma perfusão intravenosa durante um período de pelo menos 2 horas, com uma taxa de fluxo de aproximadamente 2 ml/minuto.

Para instruções sobre a preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e outras doenças metabólicas celulares conhecidas por provocarem hemólise e meta-hemoglobinemia. Todos os doentes com maior risco de deficiência em G6PD (p. ex., doentes de ascendência africana ou mediterrânea) deverão ser alvo de rastreio para deficiência em G6PD antes de iniciarem KRYSTEXXA.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A relação benefício/risco deverá ser avaliada para cada doente individual numa base continuada considerando o efeito a nível da resolução dos tofos bem como o risco de reações à perfusão, exacerbações da gota e o risco cardíaco potencialmente aumentado. O risco a longo prazo da medicação profilática para prevenir reações à perfusão, como glucocorticoides, deverá também ser tido em consideração.

Os dados relativos ao tratamento prolongado de estudos clínicos controlados são limitados. Isto deverá ser considerado quando for tomada a decisão de instituição de terapia superior a 6 meses.

Reações relacionadas com a perfusão / Anafilaxia

KRYSTEXXA pode induzir respostas alérgicas graves, incluindo choque anafilático com paragem cardíaca. Recomenda-se especial atenção para os doentes com doença cardiopulmonar preexistente.

Os doentes deverão efetuar pré-tratamento com anti-histamínicos, corticosteroides e paracetamol e deverão ser alvo de uma monitorização apertada relativamente ao aparecimento de reações adversas sugestivas de reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, durante pelo menos 1 hora após o final da perfusão (ver secção 4.8). Se ocorrer uma reação à perfusão durante a administração, poderá ser diminuída a velocidade de perfusão ou a perfusão pode ser interrompida e reiniciada a uma velocidade mais baixa, de acordo com o critério do médico.

Na sua maioria as reações relacionadas com a perfusão foram observadas após perda da resposta terapêutica devido ao desenvolvimento de anticorpos antipeglicase, ou seja, quando os valores séricos de ácido úrico estavam acima de 6 mg/dl (360 µmol/L). Por conseguinte, é necessária a monitorização do nível sérico de ácido úrico antes de cada perfusão. KRYSTEXXA deverá ser descontinuado caso tenham sido medidos 2 valores consecutivos superiores a 6 mg/dl.

Dado que a utilização concomitante de terapia oral para redução dos níveis de urato poderá eventualmente mascarar o aumento do ácido úrico sérico associado com a perda de resposta, os doentes que se encontram a tomar concomitantemente terapia oral para redução dos níveis de urato poderão ter um risco aumentado de reações à perfusão e/ou anafilaxia. Recomenda-se portanto descontinuar a medicação oral para redução dos níveis de urato antes de iniciar o tratamento e não instituir terapia com agentes orais para redução dos níveis de urato enquanto os doentes estiverem a efetuar o tratamento com KRYSTEXXA.

Ataques de gota agudos (exacerbação de gota)

Observa-se frequentemente um aumento das exacerbações da gota no início do tratamento, provavelmente em resultado da mobilização de urato dos depósitos tecidulares. Para reduzir a probabilidade de exacerbações de gota após o início de KRYSTEXXA recomenda-se profilaxia com colchicina ou com um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE). É recomendado iniciar este tratamento 1 semana antes do início de KRYSTEXXA e continuar durante pelo menos 6 meses, a menos que seja clinicamente contraindicado ou não tolerado.

KRYSTEXXA não necessita de ser interrompido devido a uma exacerbação de gota, a qual deverá ser tratada concomitantemente de forma apropriada para o doente individual. O tratamento continuado com peglicase diminui a frequência e a intensidade das exacerbações de gota.

Insuficiência cardíaca congestiva

KRYSTEXXA não foi formalmente estudado em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, mas um pequeno número de doentes com doenças cardiovasculares preexistentes que foram tratados com peglicase nos ensaios clínicos tiveram exacerbações da sua insuficiência cardíaca congestiva. Deverá ser tomada precaução em doentes que têm insuficiência cardíaca congestiva e esses doentes deverão ser alvo de uma monitorização apertada após a perfusão.

Hemólise e/ou Meta-hemoglobinemia

Caso ocorra hemólise e/ou meta-hemoglobinemia em doentes que estão a receber KRYSTEXXA, o tratamento deverá ser imediata e permanentemente descontinuado e deverão ser iniciadas medidas apropriadas.

Doentes com mais de 100 kg de peso corporal

Foram observadas taxas de resposta mais baixas em doentes com mais de 100 kg de peso corporal; contudo, a existência de fatores de confundimento e a amostra de pequena dimensão tornam pouco claro se a dose administrada em doentes com mais de 100 kg de peso corporal foi a dose ótima para obter um efeito. Além disso, verificou-se uma tendência para que elevados níveis de anticorpos antipeglicase e reações relacionadas com a perfusão ocorram numa maior proporção de doentes deste grupo ponderal (ver secção 4.8).

Reinício do tratamento com KRYSTEXXA

Os dados disponíveis acerca do reinício do tratamento após a interrupção da terapia durante mais de 4 semanas são muito limitados. Devido à imunogenicidade de KRYSTEXXA, os doentes que recebem reinício do tratamento poderão ter um risco aumentado de reações relacionadas com a perfusão, incluindo anafilaxia. É portanto recomendado que os doentes que recebem perfusões repetidas de KRYSTEXXA após uma interrupção do tratamento sejam alvo de uma monitorização cuidadosa.

Ingestão de sódio

KRYSTEXXA contém 4,2 mg de sódio (menos de 1 mmol) por dose (essencialmente isento de sódio).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Dado que os anticorpos antipectinase podem ligar-se à entidade PEG de KRYSTEXXA, poderá existir a possibilidade de ligação a outros medicamentos PEGuilados. Não se sabe se o desenvolvimento de anticorpos anti-PEG poderá reduzir a eficácia de outros medicamentos PEGuilados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados relativos à utilização em mulheres grávidas. O estudo sobre o desenvolvimento embrionário em ratos não indica efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Os resultados dos estudos de toxicidade reprodutiva que se encontram a decorrer não estão disponíveis (ver secção 5.3). KRYSTEXXA não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Não se sabe se pectinase ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano. Não é possível excluir um risco para os recém-nascidos/bebés. Portanto, KRYSTEXXA não deverá ser utilizado durante a amamentação a menos que o claro benefício para a mãe possa ser superior ao risco desconhecido para o recém-nascido/bebé.

Fertilidade

O efeito sobre a fertilidade masculina e feminina não foi estudado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de KRYSTEXXA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Se os doentes sofrerem sintomas relacionados com o tratamento que afetem a sua capacidade de concentração e reação (ou seja cefaleias ou tonturas), é recomendado que não conduzam nem utilizem máquinas até que esse efeito desapareça.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos controlados, as reações adversas graves mais frequentemente notificadas foram anafilaxia, que ocorreu com uma frequência de 6,5% (8/123) em doentes tratados com 8 mg de 2 em 2 semanas; reações à perfusão, que ocorreram com uma frequência de 26% e exacerbações de gota, que foram mais frequentes durante os primeiros 3 meses de tratamento.

Lista de reações adversas em forma de tabela

Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação das reações adversas notificadas nos ensaios clínicos de Fase 3 (ver Tabela 1 em seguida): muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10000$), desconhecida (não é possível estimar a partir dos dados disponíveis). Em cada agrupamento de frequência e classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente.

Tabela 1. Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Reação Adversa
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes: Hiperglicemia Pouco frequentes: Hipercalemia
Cardiopatias	Pouco frequentes: Exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes: Náuseas Frequentes: Vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes: Dermatite, urticária, prurido, irritação cutânea, pele seca Pouco frequentes: Celulite
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes: Exacerbação de gota Frequentes: Inchaço articular
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecida: Hemólise
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes: Reação relacionada com a perfusão Frequentes: Anafilaxia, síndrome gripal

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

Podem ocorrer reações relacionadas com a perfusão após o início de qualquer perfusão, apesar de os doentes serem pré-medicados com um anti-histamínico oral, um corticosteroide intravenoso e/ou paracetamol e geralmente durante a perfusão ou no período de 1 hora após estar concluída. A primeira reação à perfusão ocorre geralmente após a 2ª à 4ª perfusão.

Os sinais e sintomas mais frequentes de reações locais à perfusão são: eritema, prurido e erupção cutânea. Os sinais e sintomas mais frequentes de reações sistêmicas à perfusão são: urticária, dispneia, rubor, hiperidrose, desconforto ou dor no peito, calafrios e hipertensão.

Ocorreu anafilaxia (caracterizada por estridor, sibilos, edema perioral/lingual ou instabilidade hemodinâmica, com ou sem erupção cutânea ou urticária) em 14 (5,1%) do total de 273 doentes tratados com KRYSTEXXA em estudos clínicos. Um doente tratado com KRYSTEXXA 8 mg de 4 em 4 semanas sofreu uma reação de hipersensibilidade tardia.

Em ensaios clínicos, 91% dos doentes que sofreram uma reação relacionada com a perfusão tinham um nível de ácido úrico sérico superior a 6 mg/dl (360 $\mu\text{mol/L}$) devido ao desenvolvimento de anticorpos antipeglicase.

As reações relacionadas com a perfusão revelaram uma tendência para ocorrerem numa maior proporção de doentes com mais de 100 kg de peso corporal. Foram notificadas em 54% dos doentes no grupo ponderal de 70 a ≤ 100 kg, em 70% dos doentes no grupo ponderal de > 100 a ≤ 120 kg e em 75% dos doentes no grupo ponderal de > 120 kg, respetivamente.

Muitas reações relacionadas com a perfusão resolveram-se com redução da velocidade de perfusão ou interrompendo a perfusão, antes de a reiniciar a uma velocidade mais baixa. Outras resolveram-se com tratamento de suporte com líquidos i.v., glucocorticoides ou anti-histamínicos adicionais ou após a descontinuação da perfusão e com adrenalina para as reações anafiláticas.

No cenário de pós-comercialização, foram notificadas reações anafiláticas graves, incluindo perda de consciência, colapso circulatório e paragem cardíaca, que necessitaram de transferência para as urgências hospitalares.

Exacerbações de gota

A frequência de exacerbações de gota poderá aumentar após o início do tratamento com KRYSTEXXA, apesar da profilaxia da gota com colchicina ou AINE, mas a frequência e a gravidade das exacerbações de gota diminuí após 3 meses de terapia com KRYSTEXXA.

Em ensaios clínicos, a percentagem de doentes que tiveram exacerbações nos primeiros 3 meses foi de 75% em doentes tratados com KRYSTEXXA 8 mg de 2 em 2 semanas em comparação com 54% em doentes tratados com placebo. Isto comparou-se com taxas de exacerbações de 41% e 67% nos mesmos grupos nos 3 meses subsequentes e as exacerbações de gota foram pouco frequentes em doentes que receberam pegloticase 8 mg de 2 em 2 semanas durante mais de um ano.

Imunogenicidade

Em ensaios clínicos, desenvolveram-se anticorpos antipegloticase (IgM e IgG) em 89% dos doentes tratados com KRYSTEXXA 8 mg de 2 em 2 semanas e em 15% no grupo placebo. **Também se desenvolveram** Anticorpos anti-PEG em 41% dos doentes tratados com KRYSTEXXA 8 mg de 2 em 2 semanas.

Os elevados níveis de anticorpos antipegloticase foram associados com um insucesso em manter a normalização do ácido úrico (<6 mg/dl).

Verificou-se também uma maior incidência de reações à perfusão em doentes com elevados níveis de anticorpos antipegloticase: 46% (18 de 39) no grupo de KRYSTEXXA de 2 em 2 semanas em comparação com 9% (4 de 46) em doentes com níveis baixos ou nulos de anticorpos.

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem com KRYSTEXXA durante o desenvolvimento clínico. A dose máxima que foi administrada como uma dose intravenosa isolada durante os estudos clínicos foi de 12 mg. Uma notificação pós-comercialização documentou a administração do conteúdo de 2 frascos para preparações injetáveis (16 mg) sem qualquer reação adversa relacionada com a administração de KRYSTEXXA.

Recomenda-se que os doentes em que haja suspeita de terem recebido uma sobredosagem sejam monitorizados e que sejam iniciadas medidas gerais de suporte, uma vez que não foi identificado nenhum antídoto específico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: preparações antigota, outras preparações antigota, código ATC: M04AX02

Pegloticase é uma enzima uricase conjugada com mPEG com um grau de substituição médio de 40,8 moles de mPEG/mole de proteína (10,2 moles de mPEG/subunidade monomérica da proteína uricase homotetramérica madura). A massa molecular média da pegloticase é de aproximadamente 545 kDa da qual a entidade proteica constitui aproximadamente 137 kDa.

Mecanismo de ação

Pegloticase catalisa a conversão de ácido úrico no metabolito inerte fortemente solúvel em água alantoína, com o peróxido de hidrogénio e o dióxido de carbono como produtos secundários da oxidação. A alantoína é eliminada através de excreção renal, reduzindo desse modo o ácido úrico sérico. Isto induz um gradiente de concentração entre o ácido úrico sérico e os depósitos

tecidulares/articulares de urato monossódico que resulta na migração de urato de tecidos/articulações, que o torna acessível à conversão em alantoína.

Efeitos farmacodinâmicos

Em ensaios clínicos, os níveis médios de ácido úrico no plasma (AUP) caíram para 0,7 mg/dl aproximadamente 24 horas após a primeira dose de pegloticase em doentes tratados com KRYSTEXXA 8 mg de 2 em 2 semanas em comparação com uma concentração média de AUP de 8,2 mg/dl nos doentes tratados com placebo.

O ácido úrico plasmático diminuiu com o aumento da dose ou concentração de pegloticase. Foi observada uma diminuição sustentada do ácido úrico plasmático abaixo da concentração de solubilidade de 6 mg/dl durante mais de 12 dias com doses únicas de 8 mg e 12 mg.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de KRYSTEXXA foram avaliadas em dois ensaios pivô de Fase III replicados (GOUT 1 e GOUT 2) que foram realizados em 212 doentes adultos com gota crônica refratária ao alopurinol.

Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 2:2:1 para receberem 8 mg de 2 em 2 semanas ou de 4 em 4 semanas ou placebo durante 6 meses. A AUP média basal foi de 9,8 mg/dl. Setenta e um por cento (71%) dos doentes tinham tofos basais. O número médio de exacerbações de gota por doente foi de 10 durante os 18 meses anteriores à entrada no estudo.

O parâmetro de avaliação final primário em ambos os ensaios foi a proporção de doentes respondedores que atingiram uma concentração de ácido úrico no plasma (AUP) inferior a 0,36 mmol/L (6 mg/dl) durante pelo menos 80% do tempo, durante o Mês 3 e o Mês 6.

Como mostrado na Tabela 2, uma maior proporção de doentes tratados com KRYSTEXXA 8 mg de 2 em 2 semanas foram respondedores em comparação com os doentes que receberam placebo. Os respondedores mantiveram valores de AUP < 6 mg/dl ao longo do período de tratamento de 6 meses. Embora o regime de 4 em 4 semanas também tenha demonstrado eficácia relativamente ao parâmetro de avaliação final primário, esse regime foi associado com um aumento da frequência de reações à perfusão.

Tabela 2. Ácido Úrico Plasmático < 6 mg/dl durante pelo menos 80% do Tempo Durante os Meses 3 e 6

Grupo de Tratamento	N	Número (%) de Participantes que Satisfizeram os Critérios de Resposta	Intervalo de Confiança de 95% ¹	Valor de p ²
GOUT³ 1				
Pegloticase 8 mg de 2 em 2 semanas	43	20 (47%)	[32%, 61%]	<0,001
Pegloticase 8 mg de 4 em 4 semanas	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0,044
Placebo	20	0 (0%)		
GOUT³ 2				
Pegloticase 8 mg de 2 em 2 semanas	42	16 (38%)	[23%, 53%]	<0,001
Pegloticase 8 mg de 4 em 4 semanas	43	21 (49%)	[34%, 64%]	<0,001
Placebo	23	0 (0%)		

¹ intervalo de confiança de 95% para diferenças na taxa de respondedores entre o grupo de pegloticase com o grupo do placebo

² Valor de p utilizando o teste exato de Fisher para comparar o grupo de pegloticase com o grupo do placebo

³GOUT = *Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy*

O efeito do tratamento a nível dos tofos foi avaliado utilizando fotografia digital padronizada e análise de imagens por um Leitor Central ocultado relativamente ao tratamento atribuído. Conforme mostrado na Tabela 3 no Mês 6, a percentagem de doentes que alcançaram resposta tófica completa (definida como resolução de 100% de pelo menos um tofo alvo, sem o surgimento de qualquer novo tofo ou de qualquer progressão dos tofos existentes) foi de 29,0% em doentes tratados com 8 mg de pegloticase de 2 em 2 semanas em comparação com 6,9% nos doentes do grupo placebo excluindo os doentes com dados em falta, que foram considerados como um insucesso.

Tabela 3. Resolução Completa dos Tofos Global (Análise Agrupada de GOUT 1 e GOUT 2)

Ponto temporal da avaliação	8 mg de Pegloticase de 2 em 2 Semanas (N = 62)		Placebo (N = 29)		Valor de p ³
	N ¹	Número de Doentes com RC (%) ²	N ¹	Número de Doentes com 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 doentes com dados disponíveis

² Os doentes com dados em falta foram considerados como um insucesso

³ valores de p baseados no teste exato de Fisher para comparar pegloticase versus placebo

As pontuações HAQ-PGA foram 42,4 no momento basal vs. 27,1 na Semana 25 em doentes tratados com 8 mg de pegloticase de 2 em 2 semanas em comparação com 51,6 vs. 53,4 no grupo do placebo (p≤0,001).

As pontuações HAQ-DI foram 1,1 no momento basal vs. 0,84 na Semana 25 em doentes tratados com 8 mg de pegloticase de 2 em 2 semanas em comparação com 1,2 vs. 1,3 no grupo do placebo (p≤0,01). As pontuações da dor utilizando uma escala visual análoga foram 44,2 no momento basal vs. 28,4 na Semana 25 em doentes tratados com 8 mg de pegloticase de 2 em 2 semanas em comparação com 53,9 vs. 57,2 no grupo do placebo (p≤0,001).

Entre os outros parâmetros de avaliação final secundários, foi observada uma redução em relação ao valor basal do número de articulações sensíveis ou inchadas em doentes tratados com KRYSTEXXA de 2 em 2 semanas enquanto nos doentes tratados com placebo se verificou pouca alteração.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com KRYSTEXXA num ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento e/ou prevenção da hiperuricemia relacionada com a Síndrome da Lise Tumoral (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

KRYSTEXXA foi administrado através de perfusão intravenosa com um T_{máx} de 2,25 h (intervalo: 1,92 – 4,25 h para a dose inicial). Verificou-se potencial para alguma acumulação com o regime posológico de 8 mg de KRYSTEXXA de duas em duas semanas devido à longa semivida da pegloticase (214 h; intervalo: 123 - 444 h para a semivida terminal). A C_{máx} média calculada na última perfusão foi de 2,17 µg/ml (intervalo: 1,25 – 4,77). O valor médio da área sob a curva concentração plasmática de KRYSTEXXA versus tempo em estado estacionário (AUC_{0-t}) foi de 445 h*µg/ml (intervalo: 223 – 1040 h*µg/ml). A partir dos estudos não clínicos, a eliminação de pegloticase dá-se através de excreção renal/urinária. Para a entidade PEG, a excreção urinária é provavelmente a principal via de eliminação.

As análises de FC populacional revelaram que a idade, o sexo e o peso não influenciaram a farmacocinética de pegloticase. Os anticorpos antipegloticase foram associados com um aumento da CL e de V_c tal como determinado através de análise compartimental. A depuração foi de 0,0145 L/h com um intervalo de 0,00904 – 0,0229 para a ausência de aumento de anticorpos antipegloticase e 0,0193 L/h com um intervalo de 0,00675 – 0,0340 para um aumento de anticorpos antipegloticase. O volume de distribuição foi de 4,45 L com um intervalo de 2,62 – 5,89 para a ausência de aumento de anticorpos antipegloticase e de 5,77 L com um intervalo de 2,77 – 10,6 para um aumento de anticorpos antipegloticase.

A farmacocinética de Fase 1 revelou proporcionalidade no intervalo de doses (0,5 – 8 mg) como refletido nos valores de $C_{máx}$. Contudo, devido à variabilidade dos valores de AUC, não se verificou proporcionalidade da AUC o que poderá ser um reflexo da depuração de anticorpos para alguns dos participantes.

A análise de FC/FD revelou que doses mais elevadas estavam associadas com menores níveis de ácido úrico e com uma diminuição mais rápida desses níveis do que doses mais baixas. Os anticorpos contra a pegloticase associados com a depuração de pegloticase resultaram numa pequena estimulação da eliminação de urato. Os participantes que não tinham anticorpos antipegloticase que eliminassem a pegloticase tinham um efeito significativo na estimulação da eliminação do urato. Nem o peso corporal nem a depuração de creatinina basal tiveram um efeito significativo na resposta FD.

Populações especiais

Não foram realizados estudos formais para examinar os efeitos da compromisso renal na farmacocinética da pegloticase. No total 32% (27 de 85) dos doentes tratados com KRYSTEXXA 8 mg de 2 em 2 semanas tinham uma depuração de creatinina de $\leq 62,5$ ml/min.

Não foram realizados estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência hepática.

Nos estudos clínicos, 34% (29 de 85) dos doentes tratados com KRYSTEXXA 8 mg de 2 em 2 semanas tinham idades iguais ou superiores a 65 anos e 12% (10 de 85) tinham idades iguais ou superiores a 75 anos. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre doentes mais velhos e mais novos, mas não se pode excluir uma maior sensibilidade de alguns indivíduos idosos. Não é necessário ajuste da dose para doentes com idades iguais ou superiores a 65 anos.

A farmacocinética de KRYSTEXXA não foi estudada em crianças e adolescentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose repetida com KRYSTEXXA em ratos e cães, foi observada a ocorrência de vacúolos que continham pegloticase em diferentes tecidos. O grau de vacuolização e o número de tecidos afetados pareceu depender quer da dose de pegloticase aplicada quer da duração da exposição. A potencial relevância clínica destes resultados não é presentemente conhecida; contudo, não foram associados efeitos adversos com a presença de vacúolos.

Não foram efetuados estudos não clínicos para avaliar o potencial carcinogénico e mutagénico.

No estudo de ratos fêmea grávidas não se verificaram indícios de embriotoxicidade ou teratogenicidade para 46 vezes a exposição clínica (AUC). Não se verificaram efeitos na fertilidade de ratos machos ou fêmeas. O estudo do desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos, bem como o estudo sobre o desenvolvimento embrionário em coelhos estão a decorrer.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidrogenofosfato dissódico di-hidratado
Hidrogenofosfato monossódico di-hidratado
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

A estabilidade física e química de KRYSTEXXA diluído em 250 ml de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) ou a 9 mg/ml (0,9%) foi demonstrada durante 4 horas a 2°C a 8°C e à temperatura ambiente (20°C a 25°C), se a solução for preparada conforme descrito na secção 6.6. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deverá ser utilizado imediatamente. Se a solução diluída não for utilizada imediatamente, pode ser conservada refrigerada (2°C a 8°C). A solução deverá ser utilizada no período de 4 horas após a diluição (ver secção 6.6).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar. Não agitar.

Manter o frasco na embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de 2 ml (vidro Tipo I) com uma rolha de borracha bromobutílica revestida com Teflon e selo de alumínio com cápsula descartável (*flip-off*) de polipropileno, contendo 1 ml de concentrado para solução para perfusão.

Tamanho da embalagem: 1 frasco

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para preparação:

- O frasco de KRYSTEXXA deve ser visualmente inspecionado relativamente à presença de partículas e descoloração antes da diluição e administração. Só as soluções que se encontrem límpidas a ligeiramente opalescentes, incolores e isentas de partículas visíveis deverão ser utilizadas.
- Deverá ser utilizada uma técnica assética apropriada aquando da preparação da perfusão. O frasco não deverá ser agitado.
- Deverá retirar-se 1 ml de KRYSTEXXA do frasco para uma seringa estéril.
- Deverá injetar-se 1 ml de KRYSTEXXA num único saco de 250 ml de solução injetável para perfusão de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) ou a 9 mg/ml (0,9%).
- O saco de perfusão contendo a solução diluída de KRYSTEXXA deverá ser suavemente invertido algumas vezes para garantir uma boa mistura. O saco de perfusão contendo a solução diluída de KRYSTEXXA não deverá ser agitado.

- Antes da administração, deve deixar-se a solução diluída de KRYSTEXXA atingir a temperatura ambiente. KRYSTEXXA num frasco ou num líquido para perfusão intravenosa não deve nunca ser submetido a aquecimento artificial (p. ex., água quente, micro-ondas).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/810/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 08/01/2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

RPS

O ciclo do RPS do medicamento deverá seguir os requisitos de referência.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **Obrigação de realizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
M0402: EU Pegloticase post-marketing Observational Study (Estudo Observacional pós-comercialização de Pegloticase na UE) O requerente deverá realizar um estudo observacional de longa duração na UE a terminar em dezembro de 2018 sobre a segurança da utilização de pegloticase em doentes hiperuricémicos adultos com gota tofácea crónica debilitante grave e os dados de eficácia e segurança em doentes reexpostos. O requerente deverá submeter relatórios interinos anuais.	Protocolo do estudo no intervalo de 2 meses após a Decisão da Comissão

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KRYSTEXXA 8 mg concentrado para solução para perfusão
pegloticase

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco contém 8 mg de pegloticase (concentrado de 8 mg/ml)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Hidrogenofosfato dissódico di-hidratado, hidrogenofosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso intravenoso
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não agitar.
Exclusivamente para uso único

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

{abreviatura utilizada para prazo de validade}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/810/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

KRYSTEXXA 8 mg concentrado para solução para perfusão
peglicase
Uso intravenoso

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

{abreviatura utilizada para prazo de validade}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

8 mg / 1 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

KRYSTEXXA 8 mg concentrado para solução para perfusão pegloticase

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

O que contém este folheto

1. O que é KRYSTEXXA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber KRYSTEXXA
3. Como utilizar KRYSTEXXA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar KRYSTEXXA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é KRYSTEXXA e para que é utilizado

KRYSTEXXA contém a substância ativa pegloticase. Pegloticase pertence à classe de medicamentos antigota.

Pegloticase é utilizado para tratar a gota grave de longa duração em doentes adultos que também têm um ou mais depósitos dolorosos de cristais de ácido úrico sob a pele que provocam dificuldade em realizar as atividades diárias e que não respondem ou não podem tomar outros medicamentos antigota.

Como é que KRYSTEXXA atua

As pessoas com gota têm demasiado ácido úrico no seu corpo. O ácido úrico deposita-se na forma de cristais nas articulações, nos rins e noutros órgãos o que pode provocar dor intensa, vermelhidão e inchaço (inflamação).

KRYSTEXXA contém uma enzima designada uricase que transforma o ácido úrico numa substância designada alantoína, que pode ser facilmente removida na urina.

2. O que precisa de saber antes de receber KRYSTEXXA

Não utilize KRYSTEXXA

- se tem alergia ao pegloticase ou a outras uricases ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem um problema sanguíneo raro chamado deficiência em glucose 6-fosfato desidrogenase (G6PD) ou favismo. O seu médico poderá testá-lo(a) relativamente a G6PD antes de iniciar KRYSTEXXA.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar KRYSTEXXA:

- **se está presentemente a tomar outros medicamentos para reduzir o seu nível de ácido úrico**
- **se lhe tiver sido dito que tem insuficiência cardíaca**
- **se alguma vez lhe tiver sido dito que tem uma deficiência enzimática que provoca anemia**
- **se pesar mais de 100 kg**
- **se tiver sido tratado com KRYSTEXXA anteriormente**

Monitorização durante o tratamento

O seu médico irá analisar o seu sangue para medir os níveis de ácido úrico antes de cada dose para garantir que deverá continuar a receber KRYSTEXXA.

Crianças e adolescentes

KRYSTEXXA não foi estudado em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade. Por conseguinte, este medicamento não é recomendado neste grupo etário.

Outros medicamentos e KRYSTEXXA

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos. É especialmente importante informar o seu médico se estiver atualmente a tomar outros medicamentos para redução dos níveis de urato (como alopurinol ou Febuxostat) ou medicamentos que contêm polietilenoglicol (PEG) (como interferão ou doxorrubicina peguilados). Estes medicamentos poderão colocá-lo(a) num maior risco de reação à perfusão.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não utilize KRYSTEXXA se estiver grávida ou a amamentar, pois não se sabe como é que este medicamento a afetará a si ou ao seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

KRYSTEXXA tem pouco ou nenhum efeito sobre a sua capacidade de conduzir. Se não se sentir bem, sofrer de sintomas como tonturas ou dores de cabeça ou estiver cansado(a) após receber KRYSTEXXA, não deverá conduzir nem operar nenhuma máquina.

KRYSTEXXA contém sódio

KRYSTEXXA contém 4,2 mg de sódio por dose o que significa que é essencialmente isento de sódio.

3. Como utilizar KRYSTEXXA

KRYSTEXXA deverá ser-lhe administrado por um médico ou enfermeiro com experiência no tratamento de gota crónica grave numa instituição de saúde.

Que quantidade de KRYSTEXXA é administrada

A dose recomendada de KRYSTEXXA é de 8 mg. Esta dose não necessita de ser ajustada em função do peso, da idade ou da existência de doença renal.

Antes de iniciar o tratamento com KRYSTEXXA, o seu médico poderá recomendar que tome outros medicamentos (como um anti-histamínico, paracetamol e um corticosteroide) para ajudar a reduzir o risco de vir a sofrer de reações relacionadas com a perfusão devido a este tratamento. Tome esses medicamentos como indicado pelo seu médico.

Como é que KRYSTEXXA é administrado

KRYSTEXXA é injetado lentamente numa veia (perfusão i.v.) e o seu tratamento irá demorar cerca de 2 horas ou por vezes mais. Se sofrer uma reação durante a perfusão, o seu médico poderá interromper ou ajustar o tratamento. O seu médico poderá também pedir-lhe para aguardar após o seu tratamento para se certificar que não tem uma reação relacionada com a perfusão.

Irá receber KRYSTEXXA de 2 em 2 semanas.

Se parar de tomar KRYSTEXXA e posteriormente o receber de novo, poderá ter um risco aumentado de reações à perfusão, incluindo reações alérgicas agudas graves (anafilaxia) pelo que o seu médico o(a) irá monitorizar cuidadosamente quando reiniciar o tratamento.

O seu médico irá também analisar o seu sangue para medir o ácido úrico antes da sua dose seguinte para se certificar que deverá continuar a receber KRYSTEXXA.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos secundários graves mais frequentemente comunicados são: reações alérgicas agudas graves (**frequentes**), reações à perfusão (**muito frequentes**) e agravamento de gota (**muito frequentes**).

KRYSTEXXA será administrado por um médico ou um enfermeiro que irá monitorizá-lo relativamente ao surgimento de efeitos secundários enquanto estiver a receber KRYSTEXXA e durante algum tempo após isso.

As reações alérgicas graves (**frequentes**) incluem desmaios, queda súbita da pressão arterial e paragem cardíaca. As reações alérgicas normalmente ocorrem no período de 2 horas após a perfusão, mas poderão também ocorrer mais tarde.

Se subitamente notar:

- um inchaço na garganta, na língua ou noutra parte do seu corpo
- aperto na garganta, voz rouca ou dificuldade em engolir
- falta de ar, respiração asmática ou problemas respiratórios
- uma erupção cutânea, comichão ou urticária

informe IMEDIATAMENTE o seu médico ou enfermeiro, pois qualquer um destes pode ser um sinal de uma reação alérgica grave.

Os sinais e sintomas mais frequentes de reações locais à perfusão foram: vermelhidão no local da injeção, comichão e erupção cutânea. Os sinais e sintomas mais frequentes de reações generalizadas à perfusão foram: urticária, falta de ar, vermelhidão na face, suores, desconforto ou dor no peito, calafrios e pressão arterial elevada.

As reações alérgicas poderão ser mais prováveis em doentes que pesam mais de 100 kg.

É frequentemente observado um aumento das exacerbações de gota ao iniciar KRYSTEXXA. O seu médico poderá receitar medicamentos para reduzir a probabilidade de exacerbações de gota após iniciar KRYSTEXXA.

KRYSTEXXA não necessita de ser descontinuado devido a uma exacerbação de gota.

Efeitos secundários muito frequentes (poderão afetar mais de 1 em 10 pessoas): urticária, erupção cutânea, pele com comichão, seca ou irritada, náuseas

Efeitos secundários frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas): elevados níveis de açúcar no sangue, vômitos, inchaço nas articulações, sintoma semelhantes à gripe

Efeitos secundários pouco frequentes: (poderão afetar até 1 em 100 pessoas): agravamento de um tipo de doença cardíaca designada insuficiência cardíaca congestiva, infeção na pele, níveis elevados de potássio no sangue

Frequência desconhecida (não é possível de estimar a partir dos dados disponíveis): destruição dos glóbulos vermelhos

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

5. Como conservar KRYSTEXXA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após {abreviatura utilizada para prazo de validade}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento será conservado numa instituição de saúde onde será administrado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deverá ser utilizado imediatamente. Se a solução diluída não for utilizada imediatamente, pode ser conservada refrigerada (2°C a 8°C). A solução deverá ser utilizada no período de 4 horas após a diluição.

Não utilize este medicamento se notar a presença de partículas ou descoloração na solução diluída.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de KRYSTEXXA

- A substância ativa é pegloticase. Cada frasco contém 8 mg de pegloticase (concentrado a 8 mg/ml).
- Os outros componentes são hidrogenofosfato dissódico di-hidratado, hidrogenofosfato monossódico di-hidratado, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de KRYSTEXXA e conteúdo da embalagem

KRYSTEXXA 8 mg concentrado para solução para perfusão é fornecido em frascos de vidro de 2 ml contendo 1 ml de concentrado. KRYSTEXXA é uma solução límpida a ligeiramente opalescente incolor.

Tamanho da embalagem de 1 frasco.

Titular da Autorização de Introdução do Mercado

Crealta Pharmaceuticals Ireland Limited

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

Irlanda

Fabricante

United Drug, plc

United Drug House

Magna Business Park

Magna Drive, Citywest Road

Dublin 24

Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

KRYSTEXXA deve ser preparado do seguinte modo:

Instruções para preparação da solução para perfusão:

- O frasco de KRYSTEXXA deve ser visualmente inspecionado relativamente à presença de partículas e descoloração antes da diluição e administração. Só as soluções que se encontrem límpidas a ligeiramente opalescentes, incolores e isentas de partículas visíveis deverão ser utilizadas.
- Deverá ser utilizada uma técnica assética apropriada aquando da preparação da perfusão. O frasco não deverá ser agitado.
- Deverá retirar-se 1 ml de KRYSTEXXA do frasco para uma seringa estéril.
- Deverá injetar-se 1 ml de KRYSTEXXA num único saco de 250 ml de solução injetável para perfusão de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) ou a 9 mg/ml (0,9%).
- O saco de perfusão contendo a solução diluída de KRYSTEXXA deverá ser suavemente invertido algumas vezes para garantir uma boa mistura. O saco de perfusão contendo a solução diluída de KRYSTEXXA não deverá ser agitado.
- Antes da administração, deve deixar-se a solução diluída de KRYSTEXXA atingir a temperatura ambiente. KRYSTEXXA num frasco ou num líquido para perfusão intravenosa não deve nunca ser submetido a aquecimento artificial (p. ex., água quente, micro-ondas).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Anexo IV

Conclusões científicas e fundamentos que recomendam a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Medicamento já não autorizado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para a pegloticase, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Foram apresentadas notificações de reações relacionadas com a perfusão ou anafilaxia que coincidiram com a utilização concomitante de medicação oral para redução dos níveis de urato neste Relatório Periódico de Segurança, no qual foram notificadas reações de perfusão em 28 casos e 9 casos com reações anafiláticas. Dado que o aparecimento destes acontecimentos adversos poderia ter sido prevenido em pelo menos alguns destes casos, se os doentes não tivessem sido tratados concomitantemente com substâncias para redução do urato, deve implementar-se uma emenda ao resumo das características do medicamento centrando-se na importância de parar o tratamento com substâncias para redução do ácido úrico de modo a não mascarar os resultados dos valores séricos do ácido úrico (e, por conseguinte, aumentar o risco de reações de perfusão e de reações anafiláticas). A ordem revista dos dois parágrafos correspondentes serve para dar ênfase à correlação entre a medicação concomitante com substâncias para redução do urato e a determinação sérica do ácido úrico. Para além disso, foi incluída uma emenda adicional em relação à extensão de tempo de observação após o fim da perfusão de 1 hora para 2 horas, como medida de precaução, juntamente com a afirmação de que foram também notificadas reações de hipersensibilidade do tipo retardado.

Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis sobre anafilaxia e reações de perfusão, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância considerou que se justificam as alterações à informação do medicamento.

O CHMP concorda com as conclusões científicas apresentadas pelo PRAC.

Fundamentos para a recomendação da alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à pegloticase, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do medicamento contendo pegloticase é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) Autorização(ões).