

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 8 mg peglotikas (8 mg/ml koncentrat). Styrkan indikerar kvantiteten av urikasdelen av peglotikas utan hänsyn till pegyleringen.

Den aktiva substansen peglotikas är ett kovalent konjugat av urikas som framställts av en genetiskt modifierad stam av *Escherichia coli* och monometoxipoly (etylenglykol).

Denna produkts styrka ska inte jämföras med den för något annat pegylerat eller icke-peglyerat protein i samma terapeutiska klass.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, till lätt opalescent, färglös lösning vid pH 7,3±0,3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

KRYSTEXXA är indicerat för behandling av allvarlig funktionsnedsättande kronisk tofös gikt hos vuxna patienter som också kan ha eroderande ledpåverkan och hos vilka urinsyranivån i serum inte har normaliserats efter xantinoxidashämmare vid den högsta medicinskt lämpliga dosen eller hos vilka dessa läkemedel är kontraindicerade (se avsnitt 4.4).

Beslutet att behandla med KRYSTEXXA ska baseras på en fortlöpande bedömning av nyttan och riskerna för den enskilda patienten (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av att ställa diagnos och behandla allvarlig refraktär kronisk gikt.

Läkemedlet ska administreras i vårdmiljö och av vårdpersonal som förberetts på att hantera anafylaxi och infusionsreaktioner. Noga övervakning krävs under infusionen och minst 2 timmar efter infusionens slut. Tillgång till återupplivningsutrustning måste säkerställas. Fördröjda överkänslighetsreaktioner har också rapporterats.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 8 mg peglotikas som ges varannan vecka som intravenös infusion.

Före infusionen ska patienterna få förmedicinering för att minimera risken för infusionsrelaterade reaktioner, t.ex. antihistamin kvällen före, och åter cirka 30 minuter före infusionen, samt paracetamol och en kortikosteroid direkt före varje infusion (se avsnitt 4.4).

Övervakning av urinsyranivån i serum krävs före varje infusion. KRYSTEXXA får inte ges om två efterföljande urinsyranivåer över 6 mg/dl (360 µmol/L) har mätts upp (se avsnitt 4.4).

Innan behandlingen startar och särskilt före övervakning av urinsyranivåerna i serum, ska patienterna sättas ut från orala urat-sänkande läkemedel och behandling med orala urat-sänkande läkemedel får inte sättas in medan de tar KRYSTEXXA (se avsnitt 4.4).

Durationen av den optimala startdosen har inte fastställts (se avsnitt 4.4). Behandlingstiden ska baseras på underhåll av svaret (urinsyranivåer i serum < 6 mg/dl) samt klinisk bedömning.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom peglotikas har liknande effekt- och säkerhetsprofiler hos patienter med kreatininclearance under och över 50 ml/min krävs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs för patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av KRYSTEXXA hos barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Efter utspädning med 250 ml natriumkloridlösning, 4,5 mg/ml (0,45 procent) eller 9 mg/ml (0,9 procent), administreras KRYSTEXXA som intravenös infusion under minst 2 timmar, vid en flödes hastighet på cirka 2 ml/minut.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Glukos-6-fosfatdehydrogenas-brist (G6PD) och andra cellulära ämnesomsättningsrubbningar som är kända för att orsaka hemolys och methemoglobinemi. Alla patienter som löper ökad risk för G6PD-brist (t.ex. patienter av afrikanskt ursprung eller från Medelhavsområdet) ska screenas avseende G6PD-brist innan de sätts in på KRYSTEXXA.

4.4 Varningar och försiktighet

Nytta-riskförhållandet ska bedömas för varje enskild patient på fortlöpande basis, samtidigt som effekten på tofusupplösning beaktas liksom risken för infusionsreaktioner, giktattacker och potentiellt ökad kardiologisk risk. Den långsiktiga risken av profylaktiska läkemedel för att förebygga infusionsreaktioner, såsom glukokortikoider, ska även beaktas.

Uppgifterna om långsiktig behandling från kontrollerade kliniska studier är begränsade. Detta bör beaktas när beslut tas för en behandling som varar längre än 6 månader.

Infusionsrelaterade reaktioner / Anafylaxi

KRYSTEXXA kan utlösa allvarliga allergiska reaktioner, däribland anafylaktisk chock med hjärtstillestånd. Särskild uppmärksamhet rekommenderas för patienter med befintlig kardiopulmonär sjukdom.

Patienter ska vara förbehandlade med antihistaminer, kortikosteroider och paracetamol, och noga övervakas avseende insättande biverkningar som tyder på allvarliga överkänslighetsreaktioner såsom anafylaxi i minst 1 timme efter infusionens slut (se avsnitt 4.8). Om det uppstår en infusionsreaktion

under administreringen kan infusionen saktas ner, eller avbrytas och startas om vid en långsammare hastighet, efter bedömning av läkare.

De flesta infusionsrelaterade reaktioner har setts efter förlorat behandlingssvar till följd av utveckling av antikroppar mot peglotikas, dvs. när urinsyranivåerna i serum överskred 6 mg/dl (360 µmol/L). Därför krävs övervakning av urinsyranivån i serum före varje infusion. KRYSTEXXA ska sättas ut om två efterföljande urinsyranivåer över 6 mg/dl har mätts upp.

Eftersom samtidig användning av oral urat-sänkande behandling skulle kunna maskera den ökning av urinsyranivån i serum som förknippas med förlorat svar, kan patienter som får samtidig oral urat-sänkande behandling löpa ökad risk för infusionsreaktioner och/eller anafylaxi. Därför rekommenderas att orala urat-sänkande läkemedel sätts ut innan behandlingen startar och att behandling med orala urat-sänkande läkemedel inte sätts in medan patienterna tar KRYSTEXXA.

Akuta giktattacker

Ökade giktattacker ses ofta vid behandlingsstarten, troligen till följd av mobiliseringen av urat från avsättningar i vävnaderna. För att minska sannolikheten för giktattacker efter påbörjad behandling med KRYSTEXXA, rekommenderas profylax med colchicin eller antiinflammatoriska icke-steroida medel (NSAID). Denna behandling bör starta 1 vecka innan behandling med KRYSTEXXA påbörjas och pågå i minst 6 månader, om detta inte är medicinskt kontraindicerat eller inte tolereras.

KRYSTEXXA behöver inte avbrytas vid en giktattack, utan denna ska behandlas samtidigt i enlighet med den enskilda patientens behov. Kontinuerlig behandling med peglotikas minskar giktattackernas frekvens och intensitet.

Kronisk hjärtinsufficiens

KRYSTEXXA har inte formellt studerats hos patienter med kronisk hjärtinsufficiens. Ett litet antal patienter med redan befintliga kardiovaskulära sjukdomar som behandlades med peglotikas under de kliniska prövningarna fick emellertid exacerbationer av sin kroniska hjärtinsufficiens. Försiktighet bör iaktas hos patienter med kronisk hjärtinsufficiens och patienterna ska övervakas noga efter infusion.

Hemolys och/eller methemoglobinemi

Om hemolys och/eller methemoglobinemi inträffar hos patienter som får KRYSTEXXA ska behandlingen omedelbart och permanent avbrytas och lämpliga åtgärder sättas in.

Patienter vars kroppsvikt överskrider 100 kg

Lägre svarsfrekvenser sågs hos patienter vars kroppsvikt överskred 100 kg. Till följd av störfaktorer i en liten provstorlek är det dock oklart om dosen var optimal för att uppnå en effekt hos patienter vars kroppsvikt överskred 100 kg. Dessutom tenderade höga titrar av antikroppar mot peglotikas och infusionsrelaterade reaktioner att uppträda hos en större andel patienter i denna viktgrupp (se avsnitt 4.8).

Förnyad behandling med KRYSTEXXA

Mycket begränsade data finns tillgängliga om förnyad behandling efter behandlingsavbrott över 4 veckor. På grund av immunogeniteten hos KRYSTEXXA kan patienter som får förnyad behandling löpa ökad risk för infusionsrelaterade reaktioner, däribland anafylaxi. Noga övervakning rekommenderas därför av patienter som får upprepade infusioner av KRYSTEXXA efter ett behandlingsavbrott.

Natriumintag

KRYSTEXXA innehåller 4,2 mg natrium (mindre än 1 mmol) per dos (näst intill natriumfritt).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Eftersom antikroppar mot peglotikas kan binda till PEG-delen av KRYSTEXXA, kan det finnas en potential för bindning till andra pegylerade produkter. Det är inte känt om utveckling av antikroppar mot PEG kan minska effekten av andra pegylerade läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning på gravida kvinnor. Den embryofetala utvecklingsstudien i råttor visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Resultaten av de pågående reproduktionstoxikologiska studierna är inte tillgängliga (se avsnitt 5.3). KRYSTEXXA rekommenderas inte under graviditeten.

Amning

Det är okänt om peglotikas eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Därför ska KRYSTEXXA endast användas under amning om den tydliga nyttan för modern är större än den okända risken för det nyfödda barnet/spädbarnet.

Fertilitet

Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

KRYSTEXXA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter får behandlingsrelaterade symtom som påverkar deras förmåga att koncentrera sig och reagera (dvs. huvudvärk eller yrsel), rekommenderas de att inte framföra fordon eller använda maskiner ända tills effekten går över.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vid kontrollerade kliniska prövningar var de vanligast rapporterade biverkningarna anafylaxi, som inträffade hos 6,5 procent (8/123) av de patienter som behandlades med 8 mg varannan vecka, infusionsreaktioner, som inträffade hos 26 procent, samt giktattacker, som var vanligare under de första tre månadernas behandling.

Tabellista över biverkningar

Följande konvention har använts för att klassificera de biverkningar som rapporterades under de kliniska fas 3-prövningarna (se tabell 1 nedan): mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från de tillgängliga uppgifterna). Biverkningarna visas inom varje frekvensområde och klassificering av organsystem efter fallande svårighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar

Klassificering av organsystem	Biverkning
Metabolism och nutrition	Vanliga: Hyperglykemi Mindre vanliga: Hyperkalemi
Hjärtat	Mindre vanliga: Exacerbation av kronisk hjärtinsufficiens
Magtarmkanalen	Mycket vanliga: Illamående Vanliga: Kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga: Dermatit, urtikaria, klåda, hudirritation, torr hud Mindre vanliga: Cellulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga: Giktattack Vanliga: Svullna leder
Blodet och lymfsystemet	Inte känt: Hemolys
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga: Infusionsrelaterad reaktion Vanliga: Anafylaxi, influensaliknande sjukdom

Beskrivning av valda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner kan inträffa efter påbörjandet av alla typer av infusion, också om patienter har förbehandlats med oralt antihistamin, intravenöst kortikosteroid och/eller paracetamol, och allmänt under eller inom 1 timme efter att infusionen avslutades. Den första infusionsreaktionen inträffar vanligtvis efter den andra till fjärde infusionen.

De vanligaste tecknen och symtomen på lokala infusionsreaktioner är erytem, klåda och hudutslag. De vanligaste tecknen och symtomen på systemiska infusionsreaktioner är urtikaria, dyspné, rodnad, hyperhidros, obehag eller smärta över bröstet, frossa och hypertoni.

Anafylaxi (kännetecknas av stridor, väsande andning, perioralt/lingualt ödem eller hemodynamisk instabilitet, med eller utan hudutslag eller urtikaria) inträffade hos 14 (5,1 procent) av totalt 273 patienter som behandlades med KRYSTEXXA i kliniska studier. En patient som behandlades med KRYSTEXXA 8 mg en gång var fjärde vecka fick en fördröjd överkänslighetsreaktion.

91 procent av patienterna som drabbades av en infusionsrelaterad reaktion i kliniska prövningar hade en urinsyranivå i serum över 6 mg/dl (360 µmol/L) på grund av att de utvecklade antikroppar mot peglotikas.

Infusionsrelaterade reaktioner tenderade att inträffa oftare hos patienter som vägde över 100 kg. Dessa rapporterades hos 54 procent av patienterna i viktgruppen 70 till ≤100 kg, 70 procent av patienterna i viktgruppen >100 till ≤120 kg, samt 75 procent av patienterna i viktgruppen >120 kg.

Många infusionsrelaterade reaktioner försvann efter att infusionen saktats ner eller stoppats, innan den startades om vid en långsammare hastighet. Andra försvann med understödjande behandling med intravenösa vätskor, kompletterande glukokortikoider eller antihistaminer, eller efter att infusionen avbrutits och med adrenalin för anafylaktiska reaktioner.

Efter godkännandet för försäljning har allvarliga anafylaktiska reaktioner rapporterats, såsom medvetandeförlust, cirkulationskollaps och hjärtstillestånd, vilka nödvändiggjorde inläggning på en akutvårdsavdelning.

Giktattacker

Giktattackernas frekvens kan öka efter att behandlingen med KRYSTEXXA inletts, trots giktprofylax med colchicin eller NSAID, men frekvensen och svårighetsgraden av giktattackerna går tillbaka efter tre månader av KRYSTEXXA-behandling.

I kliniska prövningar var andelen patienter som fick anfall de första tre månaderna 75 procent för de patienter som fick KRYSTEXXA 8 mg varannan vecka jämfört med 54 procent för placebo-behandlade patienterna. Detta jämfört med en andel attacker på 41 procent och 67 procent i dessa grupper de efterföljande tre månaderna, och giktattacker var sällsynta för patienter som fick peglotikas 8 mg varannan vecka i över ett år.

Immunogenitet

I kliniska prövningar utvecklades antikroppar mot peglotikas (IgM och IgG) hos 89 procent av patienterna som fick KRYSTEXXA 8 mg varannan vecka och 15 procent i placebogruppen. Antikroppar mot PEG utvecklades också hos 41 procent av patienterna som behandlades med KRYSTEXXA 8 mg varannan vecka.

Höga titrar av antikroppar mot peglotikas var förknippade med ett misslyckat upprätthållande av urinsyranivån (< 6 mg/dl).

En högre incidens av infusionsreaktioner fanns också hos patienter med höga titrar av antikroppar mot peglotikas: 46 procent (18 av 39) i gruppen KRYSTEXXA varannan vecka jämfört med 9 procent (4 av 46) hos patienter med låga eller inga antikroppstitrar.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering med KRYSTEXXA har rapporterats under den kliniska utvecklingen. Den högsta dos som administrerades som enstaka intravenös dos under de kliniska studierna var 12 mg. I en rapport efter godkännandet för försäljning dokumenterades administrering av två injektionsflaskor (16 mg) utan att biverkningar uppstod som förknippades med administreringen av KRYSTEXXA.

Övervakning bör sättas in till patienter som misstänks ha fått en överdos, och allmänna stödjande åtgärder bör inledas eftersom ingen specifik antidot har fastställts.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot gikt, andra medel mot gikt, ATC-kod: M04AX02

Peglotikas är ett urikas-enzym som konjugerats med mPEG vid en genomsnittlig substitutionsgrad på 40,8 mol mPEG/mol protein (10,2 mol mPEG/monomer underenhet av det mogna homotetrameriska urikas-proteinet). Den genomsnittliga molekylvikten av peglotikas är cirka 545 kDa av vilket proteindelen utgör cirka 137 kDa.

Verkningsmekanism

Peglotikas katalyserar konverteringen av urinsyra till den inerta och mycket vattenlösliga metaboliten allantoin, med väteperoxid och koldioxid som oxidativa biprodukter. Allantoin elimineras genom renal utsöndring, och sänker därigenom urinsyranivån i serum. Detta ger en koncentrationsgradient mellan urinsyra i serum och avsättningen av natriumurat i vävnader och leder, vilket medför att urat lämnar vävnaderna och lederna så att det blir tillgängligt för konvertering till allantoin.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska prövningar föll de genomsnittliga nivåerna av urinsyra i plasma (PUA) till 0,7 mg/dl cirka 24 timmar efter den första dosen av peglotikas hos patienter som fick KRYSTEXXA 8 mg varannan vecka jämfört med ett genomsnittligt PUA på 8,2 mg/dl hos de placebo-behandlade patienterna.

Urinsyranivån i plasma minskade med ökande dos eller koncentration av peglotikas. En kvarstående sänkning av urinsyranivån i plasma under löslighetskoncentrationen på 6 mg/dl sågs i mer än 12 dagar med enstaka doser på 8 mg och 12 mg.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av KRYSTEXXA bedömdes i två replikat av pivotala fas III-prövningar (GOUT 1 och GOUT 2) som utfördes med 212 vuxna patienter med kronisk gikt som var refraktär mot allopurinol.

Patienterna randomiserades i förhållandet 2:2:1 till att få 8 mg varannan vecka eller en gång var fjärde vecka eller placebo i 6 månader. Genomsnittligt PUA vid baseline var 9,8 mg/dl. Sjuttioen procent (71 procent) av patienterna hade baseline-tofi. Varje patient hade i genomsnitt 10 giktattacker under de 18 månaderna före deras inträde i studien.

Primärt effektmått i båda prövningarna var andelen svarande patienter som fick en urinsyranivå i plasma (PUA) som var lägre än 0,36 mmol/L (6 mg/dl) under minst 80 procent av tiden under månad 3 och månad 6.

En större andel patienter som behandlades med KRYSTEXXA 8 mg varannan vecka svarade på behandling jämfört med patienter som fick placebo, såsom framgår i tabell 2. Svarande patienter upprätthöll PUA-värden < 6 mg/dl under hela den sex månader långa behandlingstiden. Även om den fyra veckor långa behandlingsskuren också uppvisade effekt för det primära effektmåttet, var denna kur förknippad med ett ökat antal infusionsreaktioner.

Tabell 2. Urinsyra i plasma < 6 mg/dl under minst 80 procent av tiden under månad 3 och 6

Behandlingsgrupp	N	Antal (%) patienter som uppfyllde svarskriterierna	95-procentigt konfidensintervall ¹	p-värde ²
GOUT³ 1				
Peglotikas 8 mg varannan vecka	43	20 (47 %)	[32 %, 61 %]	<0,001
Peglotikas 8 mg var fjärde vecka	41	8 (20 %)	[7 %, 32 %]	0,044
Placebo	20	0 (0 %)		
GOUT³ 2				
Peglotikas 8 mg varannan vecka	42	16 (38 %)	[23 %, 53 %]	<0,001
Peglotikas 8 mg var fjärde vecka	43	21 (49 %)	[34 %, 64 %]	<0,001
Placebo	23	0 (0 %)		

¹ 95-procentigt konfidensintervall för skillnader i svarsfrekvens mellan peglotikas-gruppen och placebo

² P-värde med Fisher's Exact Test som jämförde peglotikas-gruppen med placebo

³ GOUT = Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy

Behandlingseffekten på tofi bedömdes med hjälp av standardiserad digital fotografi- och bildanalys genom en central läsare som var blindad för behandlingstilldelningen. Andelen patienter som fick fullständigt tofussvar (definierat som 100 procent upplösning av minst en måltofus, utan att nya tofi uppträdde eller befintliga tofi utvecklades) vid månad 6 var 29,0 procent av de patienter som behandlades med 8 mg peglotikas varannan vecka jämfört med 6,9 procent av placebo-patienterna, såsom framgår i tabell 3. Härvid uteslöts fall av patienter där data saknades, vilka betraktades som ett misslyckande.

Tabell 3. Övergripande fullständig tofusupplösning (poolad analys av GOUT 1 och GOUT 2)

	8 mg Peglotikas varannan vecka (N = 62)		Placebo (N = 29)		p-värde³
	N¹	Antal patienter med CR (%)²	N¹	Antal patienter med CR (%)²	
Bedömningstidpunkt					
Vecka 13	46	10 (16,1 %)	25	0 (0,0 %)	$p \leq 0,05$
Vecka 19	44	16 (25,8 %)	26	2 (6,9 %)	$p \leq 0,05$
Vecka 25	40	18 (29,0 %)	25	2 (6,9 %)	$p \leq 0,05$

¹ Antal patienter med tillgängliga data² Patienter där data saknades betraktades som ett misslyckande³ p-värden baserade på Fisher's Exact Test som jämförde peglotikas med placebo

HAQ-PGA-värdena var 42,4 vid baseline mot 27,1 vid vecka 25 hos patienterna som behandlades med peglotikas 8 mg varannan vecka jämfört med 51,6 mot 53,4 i placebogruppern ($p \leq 0,001$).

HAQ-DI-värdena var 1,1 vid baseline mot 0,84 vid vecka 25 hos patienterna som behandlades med peglotikas 8 mg varannan vecka jämfört med 1,2 mot 1,3 i placebogruppern ($p \leq 0,01$). Smärt-värdena med hjälp av en visuell analog skala var 44,2 vid baseline mot 28,4 vid vecka 25 hos patienterna som behandlades med peglotikas 8 mg varannan vecka jämfört med 53,9 mot 57,2 i placebogruppern ($p \leq 0,001$).

Bland övriga sekundära effektmått sågs en reduktion från baseline av antalet ömma och svullna leder hos patienterna som behandlades med KRYSTEXXA varannan vecka, samtidigt som förändringen hos patienterna på placebo var liten.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultaten för KRYSTEXXA hos en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid behandling och/eller förebyggande av hyperurikemi relaterad till tumörlyssyndrom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

KRYSTEXXA administrerades genom intravenös infusion med ett T_{max} på 2,25 h (intervall: 1,92 – 4,25 h för initial dos). Det fanns potential för en viss ackumulering med doseringen KRYSTEXXA 8 mg varannan vecka på grund av den långa halveringstiden för peglotikas (214 h; intervall: 123 - 444 h för terminal halveringstid). Genomsnittligt C_{max} beräknat på den sista infusionen var 2,17 µg/ml (intervall: 1,25 – 4,77). Genomsnittlig area under KRYSTEXXA-plasmakoncentrationen mot tidskurvan vid steady-state (AUC_{0-t}) var 445 h*µg/ml (intervall: 223 – 1040 h*µg/ml). Enligt de icke-kliniska studierna sker elimineringen av peglotikas via renal/urinär utsöndring. För PEG-delen är urinär utsöndring sannolikt den huvudsakliga elimineringsvägen.

De farmakokinetiska populationsanalyserna visade att ålder, kön och vikt inte påverkade farmakokinetiken för peglotikas. Antikroppar mot peglotikas var förknippade med en ökning av CL och V_c efter bestämning genom kompartmentanalys. Clearance var 0,0145 L/h med ett intervall på 0,00904 – 0,0229 avseende ingen ökning av antikroppar mot peglotikas och 0,0193 L/h med ett intervall på 0,00675 – 0,0340 avseende ökning av antikroppar mot peglotikas. Distributionsvolymen var 4,45 L med ett intervall på 2,62 – 5,89 avseende ingen ökning av antikroppar mot peglotikas och 5,77 L med ett intervall på 2,77 – 10,6 avseende ökning av antikroppar mot peglotikas.

Fas 1-farmakokinetiken visade proportionalitet inom dosintervallet (0,5 – 8 mg) såsom återges i C_{max} värden. Men på grund av varierande AUC-värden sågs ingen AUC-proportionalitet vilket kunde vara en återspegling av antikroppsclearance för vissa av patienterna.

Den farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) analysen visade att högre doser var förknippade med lägre urinsyranivåer och en snabbare sänkning av dessa nivåer än lägre doser. Antikroppar mot peglotikas förknippade med clearance av peglotikas stimulerade elimineringen av urat något. De patienter som inte hade antikroppar mot peglotikas som eliminerade peglotikas hade en signifikant effekt på stimuleringen av elimineringen av urat. Varken kroppsvikt eller kreatininclearance vid baseline hade en signifikant effekt på PD-svaret.

Specialpopulationer

Inga formella studier utfördes för att undersöka effekterna av njurinsufficiens på peglotikas-farmakokinetiken. Totalt 32 procent (27 av 85) av de patienter som fick KRYSTEXXA 8 mg varannan vecka hade ett kreatininclearance på $\leq 62,5$ ml/min.

Inga formella studier utfördes för att undersöka effekterna av leverinsufficiens.

I de kliniska studierna var 34 procent (29 av 85) av de patienter som fick KRYSTEXXA 8 mg varannan vecka minst 65 år gamla och 12 procent (10 av 85) var minst 75 år gamla. Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effekt sågs mellan äldre och yngre patienter, men större känslighet hos vissa äldre individer kan inte uteslutas. Ingen dosjustering behövs för patienter från 65 års ålder.

Farmakokinetiken av KRYSTEXXA har inte studerats hos barn och ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier vid upprepad dosering med KRYSTEXXA hos råttor och hundar iaktogs uppkomsten av peglotikas-innehållande vakuoler i olika vävnader. Graden av vakuolisering och antalet påverkade vävnader verkade bero både på den tillämpade dosen peglotikas och på exponeringslängden. Den eventuella kliniska relevansen av dessa fynd är för närvarande okänd, men inga biverkningar var förknippade med närvaron av vakuoler.

Gångse studier har inte utförts för att utvärdera den karcinogena och mutagena potentialen.

I studien av dräktiga råttor fanns inga bevis för embryotoxicitet eller teratogenicitet vid 46 gånger den kliniska exponeringen (AUC). Det fanns inga effekter på fertilitet hos hanar eller honor av råttor. En prenatal och postnatal utvecklingsstudie i råttor pågår, liksom embryofetal utvecklingsstudie i kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumvätefosfatdihydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Natriumklorid
Vatten för injektioner

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Fysisk och kemisk stabilitet av KRYSTEXXA utspätt i 250 ml natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 procent) eller 9 mg/ml (0,9 procent) har påvisats i 4 timmar vid 2°C till 8°C och vid rumstemperatur (20°C till 25°C), om lösningen bereds i enlighet med avsnitt 6.6. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten

användas omedelbart. Om den utspädda lösningen inte används omedelbart kan den förvaras i kylskåp (2°C till 8°C). Lösningen ska användas inom 4 timmar efter spädning (se avsnitt 6.6).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C till 8°C). Får ej frysas. Skaka ej.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml injektionsflaska (typ I-glas) med en teflonbelagd bromobutylgummipropp och aluminiumförsegling med ”flip-off”-lock av polypropen, innehållande 1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för beredning:

- Inspektera injektionsflaskan med KRYSTEXXA visuellt avseende partiklar och missfärgning före spädning och administrering. Använd endast lösningar som är klara till lätt opalescenta, färglösa och utan synliga partiklar.
- Använd lämplig aseptisk teknik när infusionen bereds. Injektionsflaskan får inte skakas.
- 1 ml KRYSTEXXA ska dras upp ur injektionsflaskan i en steril spruta.
- 1 ml KRYSTEXXA ska injiceras i en enda 250 ml påse natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 procent) eller 9 mg/ml (0,9 procent) injektions-/infusionsvätska, lösning.
- Infusionspåsen med den utspädda lösningen av KRYSTEXXA ska varsamt vändas upp och ned några gånger för att tillse ordentlig blandning. Infusionspåsen som innehåller utspätt KRYSTEXXA får inte skakas.
- Låt den utspädda lösningen av KRYSTEXXA anta rumstemperatur innan den administreras. KRYSTEXXA i en injektionsflaska eller i en intravenös infusionsvätska får aldrig utsättas för konstgjord upphettning (t.ex. hett vatten, mikrovågor).

Ej använt läkemedel och avfall måste kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/810/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 08/01/2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra de studier och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i farmakovigilansplanen, som överenskommit i riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen som Kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om.

Enligt CHMP:s riktlinje för riskhanteringssystem för humanläkemedel ska uppdaterade riskhanteringsplaner lämnas in samtidigt som nästa periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- när ny information erhålls som kan påverka läkemedlets befintliga riskprofil (Safety Specification), farmakovigilansplan eller riskminimeringsåtgärder,
- inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts,
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

PSUR

Cykeln för PSUR för läkemedlet ska följa standardkraven.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **VILLKOR ATT GENOMFÖRA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Inom den fastställda tidsfristen ska innehavaren av godkännandet fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
M0402: EU:s peglotikasobservationsstudie efter godkännande för försäljning Sökanden ska utföra en långsiktig EU-observationsstudie till och med december 2018 om säkerheten vid användning av peglotikas hos vuxna patienter med hyperurikemi och allvarlig funktionsnedsättande kronisk tofös gikt samt effekt- och säkerhetsuppgifter hos återexponerade patienter. Sökanden ska lämna in årliga interimrapporter.	Studieprotokoll inom 2 månader efter kommissionens beslut

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.
peglotikas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 8 mg peglotikas (8 mg/ml koncentrat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Dinatriumvätefosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, natriumklorid, vatten för injektioner

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning
Läs bipacksedeln före användning.
Skaka ej.
Endast för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/810/001

13. SATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
peglotikas
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. SATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

8 mg / 1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning peglotikas

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad KRYSTEXXA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får KRYSTEXXA
3. Hur du använder KRYSTEXXA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur KRYSTEXXA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad KRYSTEXXA är och vad det används för

KRYSTEXXA innehåller den aktiva substansen peglotikas. Peglotikas tillhör klassen läkemedel mot gikt.

Peglotikas används för att behandla allvarlig långsiktig gikt hos vuxna patienter som också har minst en smärtsam avsättning av urinsyrakristaller under huden som försvårar utförandet av aktiviteter i det dagliga livet och som inte svarar på eller inte kan ta läkemedel mot gikt.

Hur KRYSTEXXA verkar

Personer med gikt har för mycket urinsyra i kroppen. Urinsyra avsätts som kristaller i leder, njurarna och andra organ, och kan ge kraftig smärta, rodnad och svullnad (inflammation).

KRYSTEXXA innehåller ett enzym som kallas urikas som omvandlar urinsyran till en substans som kallas allantoin, vilken lätt kan avlägsnas i urinen.

2. Vad du behöver veta innan du får KRYSTEXXA

Använd inte KRYSTEXXA

- om du är allergisk mot peglotikas eller andra urikaser eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har ett sällsynt blodproblem som kallas glukos-6-fosfatdehydrogenas-brist (G6PD) eller favism. Din läkare kan testa dig avseende G6PD innan du börjar ta KRYSTEXXA.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder KRYSTEXXA

- om du för närvarande tar andra läkemedel som sänker urinsyranivån
- om du har fått veta att du har hjärtinsufficiens
- om du någonsin har fått veta att du har en enzymbrist som orsakar anemi
- om du väger över 100 kg
- om du tidigare har behandlats med KRYSTEXXA

Övervakning under behandling

Din läkare kommer att ta blodprov för att mäta urinsyranivåerna före varje dos för att kontrollera att du kan fortsätta få KRYSTEXXA.

Barn och ungdomar

KRYSTEXXA har inte studerats hos barn eller ungdomar under 18 år. Därför rekommenderas inte detta läkemedel i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och KRYSTEXXA

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är särskilt viktigt att tala om för läkare om du för närvarande tar andra urat-sänkande läkemedel (såsom allopurinol eller Febuxostat) eller läkemedel som innehåller polyetylenglykol (PEG) (såsom pegylerat interferon eller Doxorubicin). Dessa läkemedel kan leda till en förhöjd risk för infusionsreaktioner.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. KRYSTEXXA får inte användas om du är gravid eller ammar eftersom det inte är känt hur det kommer att påverka dig eller ditt spädbarn.

Körförmåga och användning av maskiner

KRYSTEXXA har liten eller ingen effekt på din körförmåga. Om du inte mår bra, får symptom såsom yrsel eller huvudvärk, eller känner dig trött efter att du fått KRYSTEXXA, ska du inte köra eller använda maskiner.

KRYSTEXXA innehåller natrium

KRYSTEXXA innehåller 4,2 mg natrium per dos, vilket innebär att det är näst intill natriumfritt.

3. Hur du använder KRYSTEXXA

KRYSTEXXA ska ges av en läkare eller sjuksköterska, på en vårdcentral, med erfarenhet av behandling av allvarlig kronisk gikt

Hur mycket KRYSTEXXA som kommer att ges

Rekommenderad dos av KRYSTEXXA är 8 mg. Dosen justeras inte efter vikt, ålder eller njursjukdom.

Före behandlingen med KRYSTEXXA kan din läkare rekommendera att du tar andra läkemedel (såsom en antihistamin, paracetamol och en kortikosteroid) för att hjälpa till att minska risken för att behandlingen ger dig infusionsrelaterade reaktioner. Ta dessa läkemedel i enlighet med läkarens anvisningar.

Hur KRYSTEXXA kommer att administreras

KRYSTEXXA injiceras långsamt i en ven (intravenös infusion) och din behandling kommer att ta omkring 2 timmar eller ibland längre. Om du får en reaktion under infusionen kan läkaren avbryta eller justera behandlingen. Läkaren kan också be dig vänta efter behandlingen för att säkerställa att du inte har en infusionsrelaterad reaktion.

Du kommer att få KRYSTEXXA varannan vecka.

Om du slutar ta KRYSTEXXA och sedan behandlas igen, kan du löpa ökad risk för infusionsreaktioner, såsom allvarliga akuta allergiska reaktioner (anafylaxi), varför läkaren kommer att övervaka dig noga när din behandling startar om.

Din läkare kommer också att ta blodprov för att mäta urinsyranivåerna före nästa dos för att kontrollera att du kan fortsätta få KRYSTEXXA.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna är: allvarliga akuta allergiska reaktioner (**vanliga**), infusionsreaktioner (**mycket vanliga**) och giktattacker (**mycket vanliga**).

KRYSTEXXA kommer att administreras av en läkare eller sjuksköterska som kommer att övervaka dig avseende biverkningar medan du får KRYSTEXXA och någon tid efteråt.

Allvarliga allergiska reaktioner (**vanliga**) är bland annat svimningsanfall, plötsligt blodtrycksfall och hjärtstillestånd. Allergiska reaktioner inträffar vanligtvis inom 2 timmar efter infusionen, men kan också ske senare.

Om du plötsligt märker av något av följande:

- en svullnad i halsen, på tungan eller annan del av kroppen,
- trånghets känsla i halsen, hes röst eller svårighet att svälja,
- andfåddhet, väsande andning eller andningsproblem,
- ett hudutslag, klåda eller nässelutslag

ska du OMEDELBART tala om detta för läkare eller sjuksköterska, eftersom det kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion.

De vanligaste tecknen och symtomen på lokala infusionsreaktioner var rodnad vid injektionsstället, klåda och hudutslag. De vanligaste tecknen och symtomen på generaliserade infusionsreaktioner var nässelutslag, andfåddhet, ansiktsrodnad, svettning, obehag eller smärta över bröstet, frossa och högt blodtryck.

Allergiska reaktioner kan troligare uppträda hos patienter som väger över 100 kg.

Ökade giktattacker ses ofta vid början av behandlingen med KRYSTEXXA. Läkaren kan komma att skriva ut läkemedel för att minska sannolikheten för giktattacker efter att du börjat ta KRYSTEXXA.

KRYSTEXXA behöver inte avbrytas på grund av en giktattack.

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 personer): nässelutslag, hudutslag, kliande, torr eller irriterad hud, illamående

Vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 personer): högt blodsocker, kräkningar, svullna leder, influensaliknande symtom

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 100 personer): förvärrning av en typ av hjärtsjukdom som kallas kronisk hjärtinsufficiens, hudinfektion, förhöjt kalium i blodet

Okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): förstörelse av röda blodkroppar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

5. Hur KRYSTEXXA ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen efter ”Utg.dat” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kommer att förvaras på en vårdcentral där det administreras.

Förvaras i kylskåp (2°C till 8°C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Ur bakteriologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den utspädda lösningen inte används omedelbart kan den förvaras i kylskåp (2°C till 8°C). Lösningen ska användas inom 4 timmar efter spädning.

Använd inte detta läkemedel om du lägger märke till partiklar eller missfärgning i den utspädda lösningen.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är peglotikas. Varje injektionsflaska innehåller 8 mg peglotikas (8 mg/ml koncentrat).
- Övriga innehållsämnen är dinatriumvätefosfatdihydrat, natriumdivätefosfatdihydrat, natriumklorid och vatten för injektioner.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

KRYSTEXXA 8 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning finns i 2 ml glasflaskor som innehåller 1 ml koncentrat. KRYSTEXXA är en klar, till lätt opalescent, färglös lösning.

Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ}

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

KRYSTEXXA måste beredas på följande vis:

Anvisningar för beredning av infusionsvätska, lösning:

- Inspektera injektionsflaskan med KRYSTEXXA visuellt avseende partiklar och missfärgning före spädning och administrering. Använd endast lösningar som är klara till lätt opalescenta, färglösa och utan synliga partiklar.
- Använd lämplig aseptisk teknik när infusionen bereds. Injektionsflaskan får inte skakas.
- 1 ml KRYSTEXXA ska dras upp ur injektionsflaskan i en steril spruta.
- 1 ml KRYSTEXXA ska injiceras i en enda 250 ml påse natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 procent) eller 9 mg/ml (0,9 procent) injektions-/infusionsvätska, lösning.
- Infusionspåsen med den utspädda lösningen av KRYSTEXXA ska varsamt vändas upp och ned några gånger för att tillse ordentlig blandning. Infusionspåsen som innehåller utspätt KRYSTEXXA får inte skakas.
- Låt den utspädda lösningen av KRYSTEXXA anta rumstemperatur innan den administreras. KRYSTEXXA i en injektionsflaska eller i en intravenös infusionsvätska får aldrig utsättas för konstgjord upphettning (t.ex. hett vatten, mikrovågor).

Ej använt läkemedel och avfall måste kasseras enligt gällande anvisningar.

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser och skäl att rekommendera ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten för peglotikas är CHMP:s slutsatser följande:

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Rapporter om infusionsrelaterade reaktioner eller anafylaxi som sammanfallit med samtidig användning av orala urat-sänkande läkemedel lämnades i denna periodiska säkerhetsrapport, där infusionsreaktioner i 28 fall och 9 fall med anafylaktiska reaktioner rapporterades. Eftersom utvecklingen av dessa biverkningar kunde ha förhindrats i åtminstone några av dessa fall om patienterna inte hade behandlats med samtidig urat-sänkande substanser, bör en ändring av produktresumén med fokus på vikten av att stoppa behandling med urinsyrasänkande läkemedel med tanke på maskering av resultaten av urinsyravärden i serum (och därmed ökad risk för infusionsreaktioner och anafylaktiska reaktioner) genomföras. Den ändrade ordningsföljden för de två motsvarande styckena avser att betona sambandet mellan samtidig urat-sänkande läkemedel och mätning av urinsyra i serum. Dessutom har en ytterligare ändring avseende förlängning av observationstiden efter avslutad infusion från 1 timme till 2 timmar inkluderats som en försiktighetsåtgärd tillsammans med uppgift om att fördröjda överkänslighetsreaktioner också har rapporterats.

Mot bakgrund av tillgängliga data avseende anafylaxi och infusionsreaktioner, ansåg kommittén för riskbedömning och säkerhetsövervakning av läkemedel att ändringar av produktinformationen var nödvändiga.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännandet för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för peglotikas anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller peglotikas är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.