

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KRYSTEXXA 8 mg concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 8 mg di pegloticasi (8 mg/ml di concentrato). La dose indica la quantità della porzione uricasi di pegloticasi senza tener conto della PEGilazione.

Il principio attivo, la pegloticasi, è un coniugato covalente dell'uricasi prodotta da un ceppo geneticamente modificato di *Escherichia coli* con monometossi polietilenglicole.

La potenza di questo prodotto non deve essere comparata a quella di un'altra proteina pegilata o non pegilata della stessa classe terapeutica.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione incolore limpida o lievemente opalescente a pH  $7,3 \pm 0,3$ .

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

KRYSTEXXA è indicato per il trattamento della gotta tofacea cronica severa debilitante in pazienti adulti che potrebbero avere anche un interessamento erosivo delle articolazioni e che non sono riusciti a normalizzare l'acido urico sierico con inibitori della xantina ossidasi alla dose massima appropriata o per i quali questi medicinali sono controindicati (vedere paragrafo 4.4).

La decisione di iniziare il trattamento con KRYSTEXXA deve basarsi sulla valutazione continua di rischi e benefici per il singolo paziente (vedere paragrafo 4.4).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della gotta cronica severa refrattaria.

Il medicinale deve essere somministrato in un ambiente sanitario e da parte di operatori sanitari professionisti preparati a gestire l'anafilassi e le reazioni da infusione. Durante l'infusione e per almeno 2 ore dopo la fine dell'infusione è necessario uno stretto monitoraggio. Deve essere assicurata la disponibilità di apparecchiature di rianimazione. Sono state segnalate anche reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato.

### Posologia

La dose raccomandata è 8 mg di pegloticasi, somministrati come infusione endovenosa ogni due settimane.

Prima dell'infusione, i pazienti devono ricevere una premedicazione per ridurre al minimo il rischio di reazioni da infusione, ad esempio antistaminici la sera prima e di nuovo circa 30 minuti prima

dell'infusione, oltre a paracetamolo e un corticosteroide immediatamente prima di ciascuna infusione (vedere paragrafo 4.4).

Prima di ciascuna infusione è necessario il monitoraggio dei livelli di acido urico sierico. KRYSTEXXA non deve essere somministrato se sono stati misurati due livelli consecutivi superiori a 6 mg/dl (360 µmol/l) (vedere paragrafo 4.4).

Prima di iniziare il trattamento e in particolare prima del monitoraggio dei livelli di acido urico sierico, i pazienti devono interrompere l'uso di medicinali per uso orale che riducono i livelli di urati e non devono instaurare una terapia con medicinali per uso orale che riducono i livelli di urati mentre assumono KRYSTEXXA (vedere paragrafo 4.4).

La durata ottimale del trattamento non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.4). La durata del trattamento deve basarsi sul mantenimento della risposta (livelli di acido urico sierico < 6 mg/dl) e sul giudizio clinico.

#### *Pazienti con insufficienza renale*

Sulla base dei profili simili di efficacia e sicurezza della pegloticasi in pazienti con clearance della creatinina al di sotto e al di sopra di 50 ml/min, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età uguale o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di KRYSTEXXA nei bambini e adolescenti con un'età al di sotto dei 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Dopo essere stato diluito con una soluzione di 250 ml di sodio cloruro, 4,5 mg/ml (0,45%) o 9 mg/ml (0,9%), KRYSTEXXA viene somministrato come infusione endovenosa per non meno di 2 ore, ad una velocità di circa 2 ml/minuto.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD) e altri disturbi metabolici cellulari che provocano notoriamente emolisi e metemoglobinemia. Tutti i pazienti a rischio aumentato di deficit di G6PD (es. pazienti di origine africana o mediterranea) devono essere sottoposti a screening per il deficit di G6PD prima di iniziare il trattamento con KRYSTEXXA.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il rapporto beneficio/rischio deve essere valutato per ciascun singolo paziente e su base continua tenendo conto dell'effetto sulla risoluzione del tofo e del rischio di reazioni da infusione, delle riacutizzazioni della gotta e del potenziale aumento del rischio cardiaco. Deve anche essere preso in considerazione il rischio a lungo termine dei medicinali usati nella prevenzione delle reazioni da infusione, quali i glucocorticoidi.

I dati relativi al trattamento a lungo termine derivati da studi clinici controllati sono limitati. Questo deve essere considerato quando si decide di instaurare una terapia per un periodo superiore ai 6 mesi.

#### Reazioni da infusione / anafilassi

KRYSTEXXA può indurre gravi risposte allergiche, compreso lo shock anafilattico con arresto cardiaco. Si raccomanda particolare attenzione in pazienti con malattia cardiopolmonare pre-esistente.

I pazienti devono essere pre-trattati con antistaminici, corticosteroidi e paracetamolo e attentamente monitorati per l'eventuale comparsa di reazioni avverse che suggeriscano gravi reazioni da ipersensibilità, compresa l'anafilassi, per almeno un'ora dopo la fine dell'infusione (vedere paragrafo 4.8). Se si manifesta una reazione da infusione durante la somministrazione, l'infusione può essere rallentata o interrotta e ripresa ad una velocità inferiore, a discrezione del medico.

La maggior parte delle reazioni legate all'infusione è stata osservata dopo la perdita di risposta terapeutica dovuta allo sviluppo di anticorpi anti-pegloticasi, cioè quando i livelli di acido urico sierico erano al di sopra di 6 mg/dl (360 µmol/L). Pertanto, prima di ciascun'infusione è necessario il monitoraggio dei livelli di acido urico sierico. KRYSTEXXA deve essere interrotto se sono stati misurati 2 livelli consecutivi al di sopra di 6 mg/dl.

Poiché l'uso concomitante di terapia orale con medicinali che riducono i livelli di urati potrebbe potenzialmente mascherare l'aumento di acido urico sierico associato con la perdita di risposta, i pazienti sottoposti a terapia orale concomitante con medicinali che riducono i livelli di urati potrebbero essere maggiormente a rischio di reazioni da infusione e/o anafilassi. Si raccomanda pertanto di interrompere l'uso di medicinali per uso orale che riducono i livelli di urati prima di iniziare il trattamento e di non instaurare una terapia con medicinali per uso orale che riducono i livelli di urati mentre si assume KRYSTEXXA.

#### Attacchi acuti di gotta (riacutizzazione della gotta)

Dopo l'inizio del trattamento si osserva di frequente un aumento delle riacutizzazioni della gotta, probabilmente come risultato della mobilizzazione degli urati dai depositi tissutali. Per ridurre la probabilità di riacutizzazioni della gotta dopo l'inizio della terapia con KRYSTEXXA, si raccomanda la profilassi con colchicina o con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). Si raccomanda di iniziare questo trattamento 1 settimana prima dell'inizio della terapia con KRYSTEXXA e di continuare per almeno 6 mesi, a meno che il medicinale non sia controindicato o non tollerato.

Non è necessario interrompere il trattamento con KRYSTEXXA per una riacutizzazione della gotta, che deve essere gestita contemporaneamente in maniera appropriata per ciascun paziente. Il trattamento continuo con pegloticasi diminuisce la frequenza e l'intensità delle riacutizzazioni della gotta.

#### Insufficienza cardiaca congestizia

KRYSTEXXA non è stato formalmente studiato in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, ma un piccolo numero di pazienti con patologie cardiovascolari pre-esistenti che sono stati trattati con pegloticasi negli studi clinici ha avuto un peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia. Devono essere esercitata cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e tali pazienti devono essere attentamente monitorati dopo l'infusione.

#### Emolisi e/o metemoglobinemia

Se compare emolisi e/o metemoglobinemia in pazienti che ricevono KRYSTEXXA, il trattamento deve essere immediatamente e definitivamente interrotto e devono essere adottate le misure appropriate.

#### Pazienti con peso corporeo superiore a 100 kg

Tassi di risposta inferiori sono stati osservati in pazienti con peso corporeo superiore a 100 kg; tuttavia fattori confondenti in un campione di piccole dimensioni rendono poco chiaro se, in pazienti con peso corporeo superiore a 100 kg, la dose era ottimale per ottenere l'effetto. Inoltre, titoli elevati di anticorpi anti-pegloticasi e le reazioni da infusione hanno mostrato una tendenza a verificarsi in proporzione maggiore nei pazienti in questo gruppo di peso (vedere paragrafo 4.8).

#### Ripetizione del trattamento con KRYSTEXXA

Sono disponibili dati molto limitati sulla ripetizione del trattamento dopo interruzione della terapia per più di 4 settimane. A causa dell'immunogenicità di KRYSTEXXA, i pazienti che ripetono il trattamento potrebbero essere maggiormente a rischio di reazioni da infusione, compresa l'anafilassi. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente i pazienti in cui viene ripetuta l'infusione di KRYSTEXXA dopo un'interruzione del trattamento.

#### Apporto di sodio

KRYSTEXXA contiene 4,2 mg di sodio (meno di 1 mmol) per dose (privo praticamente senza sodio).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Poiché gli anticorpi anti-peglolicasi possono legarsi alla porzione PEG di KRYSTEXXA, potrebbe esserci la possibilità di legarsi ad altri prodotti PEGilati. Non è noto se lo sviluppo di anticorpi anti-PEG potrebbe ridurre l'efficacia di altri medicinali PEGilati.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso in donne in gravidanza. Lo studio dello sviluppo embrio-fetale nel ratto non indica effetti dannosi diretti o indiretti riguardanti la tossicità riproduttiva. I risultati degli studi in corso sulla tossicità riproduttiva non sono disponibili (vedere paragrafo 5.3). KRYSTEXXA non è raccomandato durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se la peglolicasi o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, KRYSTEXXA non deve essere usato durante l'allattamento, a meno che gli evidenti benefici per la madre non possano superare il rischio sconosciuto per il neonato/lattante.

#### Fertilità

Non sono stati effettuati studi degli effetti sulla fertilità maschile e femminile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

KRYSTEXXA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti avvertono sintomi legati al trattamento che influenzano la loro capacità di concentrarsi e reagire (cioè mal di testa o capogiri), si raccomanda di non guidare né usare macchinari fino a quando l'effetto non scompare.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici controllati, le reazioni avverse gravi riportate più comunemente sono state l'anafilassi, che si è manifestata con una frequenza del 6,5% (8/123) in pazienti trattati con 8 mg ogni 2 settimane, le reazioni da infusione, che si sono manifestate con una frequenza del 26% e le riacutizzazioni della gotta, che sono state più comuni durante i primi 3 mesi di trattamento.

#### Tabella delle reazioni avverse

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione delle reazioni avverse riportate negli studi clinici di fase III (vedere Tabella 1 sotto): molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza e di classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 1. Reazioni avverse**

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<b>Comune:</b> iperglicemia <b>Non comune:</b> iperkaliemia
Patologie cardiache	<b>Non comune:</b> peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia
Patologie gastrointestinali	<b>Molto comune:</b> nausea <b>Comune:</b> vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<b>Molto comune:</b> dermatite, orticaria, prurito, irritazione cutanea, cute secca <b>Non comune:</b> cellulite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<b>Molto comune:</b> riacutizzazione della gotta <b>Comune:</b> gonfiore delle articolazioni
Patologie del sistema emolinfopoietico	<b>Non noto:</b> emolisi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<b>Molto comune:</b> reazione da infusione <b>Comune:</b> anafilassi, malattia simil-influenzale

Descrizione di reazioni avverse selezionateReazioni da infusione

Reazioni da infusione possono comparire dopo l'inizio di qualsiasi infusione, nonostante i pazienti siano stati pre-medicati con antistaminici orali, corticosteroidi endovenosi e/o paracetamolo e, in generale, durante o entro 1 ora dopo il completamento dell'infusione. La prima reazione da infusione di solito compare da dopo la seconda fino a dopo la quarta infusione.

I segni e i sintomi più comuni di reazioni locali da infusione sono: eritema, prurito ed eruzioni cutanee. I segni e i sintomi più comuni di reazioni sistemiche da infusione sono: orticaria, dispnea, vampate di calore, iperidrosi, fastidi o dolore al torace, brividi e ipertensione.

Negli studi clinici, l'anafilassi (caratterizzata da stridore, respiro sibilante, edema peri-orale/della lingua o instabilità emodinamica, con o senza eruzioni cutanee o orticaria) si è verificata in 14 (5,1%) del totale di 273 pazienti trattati con KRYSTEXXA. Un paziente trattato con 8 mg di KRYSTEXXA ogni 4 settimane ha avuto una reazione da ipersensibilità di tipo ritardato.

Negli studi clinici, il 91% dei pazienti che avevano avuto una reazione da infusione aveva livelli di acido urico sierico al di sopra di 6 mg/dl (360 µmol/L) a causa dello sviluppo di anticorpi anti-pegloticasi.

Le reazioni da infusione hanno mostrato una tendenza a verificarsi in proporzione maggiore nei pazienti con peso corporeo superiore a 100 kg. Sono state riportate rispettivamente nel 54% dei pazienti nel gruppo di peso da 70 a ≤100 kg, nel 70% dei pazienti nel gruppo di peso da >100 a ≤120 kg e nel 75% dei pazienti nel gruppo di peso >120 kg.

Molte reazioni da infusione si sono risolte con il rallentamento o l'interruzione dell'infusione, prima di ricominciare ad una velocità inferiore. Altre reazioni si sono risolte con trattamenti di supporto con liquidi e.v., glucocorticoidi o antistaminici addizionali o a seguito dell'interruzione dell'infusione e con epinefrina per le reazioni anafilattiche.

Durante l'esperienza post-marketing, sono state riportate gravi reazioni anafilattiche, comprendenti perdita di coscienza, collasso cardiocircolatorio e arresto cardiaco, che hanno richiesto il trasferimento al reparto di emergenza dell'ospedale.

### Riacutizzazioni della gotta

La frequenza di riacutizzazioni della gotta potrebbe aumentare dopo l'inizio del trattamento con KRYSTEXXA, nonostante la profilassi della gotta con colchicina o FANS, ma la frequenza e la severità delle riacutizzazioni della gotta diminuiscono dopo tre mesi di terapia con KRYSTEXXA.

Negli studi clinici, la percentuale dei pazienti che hanno avuto riacutizzazioni della gotta nei primi 3 mesi era del 75% nei pazienti trattati con 8 mg di KRYSTEXXA ogni 2 settimane, rispetto al 54% nei pazienti trattati con placebo. Ciò era compatibile con riacutizzazioni della gotta del 41% e del 67% negli stessi gruppi nei 3 mesi successivi e le riacutizzazioni della gotta non erano frequenti nei pazienti che avevano ricevuto 8 mg di pegloticasi ogni 2 settimane per oltre un anno.

### Immunogenicità

Negli studi clinici, anticorpi anti-pegloticasi (IgM e IgG) si sono sviluppati nell'89% dei pazienti trattati con 8 mg di KRYSTEXXA ogni 2 settimane e nel 15% del gruppo trattato con placebo. Si sono sviluppati anche anticorpi anti-PEG nel 41% dei pazienti trattati con 8 mg di KRYSTEXXA ogni 2 settimane.

Elevati titoli di anticorpi anti-pegloticasi sono stati associati all'incapacità di mantenere livelli normali di acido urico (<6 mg/dl).

C'era anche un'incidenza più alta di reazioni da infusione in pazienti con titoli elevati di anticorpi anti-pegloticasi: 46% (18 su 39) nel gruppo trattato con KRYSTEXXA ogni 2 settimane in confronto al 9% (4 su 46) nei pazienti con titolo anticorpale basso o nullo.

## **4.9 Sovradosaggio**

Durante lo sviluppo clinico non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio con KRYSTEXXA. La dose massima che è stata somministrata come singola dose endovenosa durante gli studi clinici è stata di 12 mg. Un rapporto post-marketing ha documentato la somministrazione del contenuto di 2 flaconcini (16 mg) senza alcuna reazione avversa legata alla somministrazione di KRYSTEXXA.

Si raccomanda di monitorare i pazienti che si sospetta abbiano ricevuto un sovradosaggio e di instaurare misure di supporto generali, poiché non è stato identificato alcun antidoto specifico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Preparazioni anti-gotta, altre preparazioni anti-gotta, codice ATC: M04AX02

La pegloticasi è un enzima uricasi coniugato con mPEG a un grado medio di sostituzione di 40,8 moli di mPEG/mole di proteina (10,2 moli di mPEG/sub-unità monomerica della proteina uricasi omotetramerica matura). La massa molecolare media della pegloticasi è di circa 545 kDa, di cui la porzione proteica costituisce circa 137 kDa.

### Meccanismo d'azione

La pegloticasi catalizza la conversione dell'acido urico nel metabolita inerte altamente solubile in acqua, allantoina, con idrogeno perossido e carbonio diossido come sottoprodotti ossidativi. L'allantoina viene eliminata per escrezione renale, abbassando di conseguenza l'acido urico sierico. Questo induce un gradiente di concentrazione tra acido urico sierico e depositi di urato monosodico nei tessuti/ articolazioni, con conseguente migrazione dell'urato dai tessuti/ articolazioni, che lo rende accessibile alla conversione in allantoina.

### Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici i livelli medi di acido urico plasmatico (*plasma uric acid*, PUA) scendono a 0,7 mg/dl circa 24 ore dopo la prima dose di pegloticasi nei pazienti trattati con 8 mg di KRYSTEXXA ogni 2 settimane, rispetto a un PUA medio di 8,2 mg/dl nei pazienti trattati con placebo.

L'acido urico plasmatico diminuiva con l'aumento della dose o della concentrazione di pegloticasi. Una diminuzione costante dell'acido urico plasmatico al di sotto della concentrazione di solubilità di 6 mg/dl è stata osservata per oltre 12 giorni con dosi singole di 8 mg e 12 mg.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di KRYSTEXXA sono state valutate in due studi pivotal replicati di fase III (GOUT 1 e GOUT 2) che sono stati condotti su 212 pazienti adulti con gotta cronica refrattaria all'allopurinolo.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:2:1 per ricevere 8 mg ogni 2 settimane o ogni 4 settimane o placebo per 6 mesi. Il PUA medio al basale era di 9,8 mg/dl. Il settantuno per cento (71%) dei pazienti aveva tofi al basale. Il numero medio di riacutizzazioni della gotta per paziente era stato di 10 durante i 18 mesi precedenti l'entrata nello studio.

L'endpoint primario in entrambi gli studi era la percentuale di pazienti responder che avevano raggiunto un acido urico plasmatico (PUA) inferiore a 0,36 mmol/L (6 mg/dl) per almeno l'80% del tempo durante il mese 3 e il mese 6.

Come mostrato nella Tabella 2, una percentuale maggiore di pazienti trattati con 8 mg di KRYSTEXXA ogni 2 settimane era responders, rispetto ai pazienti che ricevevano placebo. I responders hanno mantenuto valori PUA < 6 mg/dl per tutto il periodo di trattamento di 6 mesi. Sebbene anche il regime di 4 settimane abbia dimostrato l'efficacia per l'endpoint primario, questo regime è stato associato ad una maggiore frequenza di reazioni da infusione.

**Tabella 2. Acido urico plasmatico < 6 mg/dl per almeno l'80% del tempo durante i mesi 3 e 6**

Gruppo di trattamento	N	Numero (%) di soggetti che soddisfacevano i criteri di risposta	Intervallo di confidenza al 95% <sup>1</sup>	Valore p <sup>2</sup>
<b>GOUT<sup>3</sup> 1</b>				
<b>8 mg di pegloticasi ogni 2 settimane</b>	43	20 (47%)	[32%, 61%]	<0,001
<b>8 mg di pegloticasi ogni 4 settimane</b>	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0,044
<b>Placebo</b>	20	0 (0%)		
<b>GOUT<sup>3</sup> 2</b>				
<b>8 mg di pegloticasi ogni 2 settimane</b>	42	16 (38%)	[23%, 53%]	<0,001
<b>8 mg di pegloticasi ogni 4 settimane</b>	43	21 (49%)	[34%, 64%]	<0,001
<b>Placebo</b>	23	0 (0%)		

<sup>1</sup> intervallo di confidenza al 95% per differenze nel tasso di risposta tra il gruppo pegloticasi vs. placebo

<sup>2</sup> Valore-p con l'utilizzo del test esatto di Fisher per confrontare il gruppo pegloticasi vs. placebo

<sup>3</sup>GOUT (*Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy*) = Esiti della gotta e terapia che riduce i livelli degli urati

L'effetto del trattamento sui tofi è stato valutato utilizzando la fotografia digitale standardizzata e l'analisi delle immagini attraverso un lettore centrale in cieco rispetto all'assegnazione al trattamento. Come mostrato nella Tabella 3, al mese 6 la percentuale di pazienti che avevano ottenuto riposta completa al tofo (definita come risoluzione al 100% di almeno un tofo bersaglio, senza comparsa di alcun nuovo tofo né progressione di tofi esistenti) è stata del 29,0% nei pazienti trattati con 8 mg di pegloticasi ogni 2 settimane, rispetto al 6,9% nei pazienti trattati con placebo, esclusi i pazienti con dati mancanti che sono stati considerati come insuccesso.



**Tabella 3. Risoluzione completa (RC) complessiva del tofo (analisi combinata di GOUT 1 e GOUT 2)**

Punto temporale di valutazione	8 mg di pegloticasi ogni 2 settimane (N = 62)		Placebo (N = 29)		Valore p <sup>3</sup>
	N <sup>1</sup>	Numero di pazienti con RC (%) <sup>2</sup>	N <sup>1</sup>	Numero di pazienti con RC (%) <sup>2</sup>	
Settimana 13	46	10 (16,1%)	25	0 (0,0%)	p≤0,05
Settimana 19	44	16 (25,8%)	26	2 (6,9%)	p≤0,05
Settimana 25	40	18 (29,0%)	25	2 (6,9%)	p≤0,05

<sup>1</sup> Numero di pazienti con dati disponibili

<sup>2</sup> Pazienti con dati mancanti erano considerati come insuccesso

<sup>3</sup> valori p basati sul test esatto di Fisher per confrontare la pegloticasi con il placebo

I punteggi HAQ-PGA (*Health Assessment Questionnaire- Physician Global Assessment*) erano 42,4 al basale contro 27,1 alla settimana 25 in pazienti trattati con 8 mg di pegloticasi ogni 2 settimane, rispetto a 51,6 contro 53,4 nel gruppo trattato con placebo (p≤0.001).

I punteggi HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*) erano 1,1 al basale contro 0,84 alla settimana 25 in pazienti trattati con 8 mg di pegloticasi ogni 2 settimane, rispetto a 1,2 contro 1,3 nel gruppo trattato con placebo (p≤0,01). I punteggi del dolore usando una scala visiva analogica erano 44,2 al basale contro 28,4 alla settimana 25 in pazienti trattati con 8 mg di pegloticasi ogni 2 settimane, rispetto a 53,9 contro 57,2 nel gruppo trattato con placebo (p≤0.001).

Tra gli altri endpoint secondari, è stata osservata la riduzione rispetto al basale nel numero di articolazioni dolenti e gonfie in pazienti trattati con KRYSTEXXA ogni 2 settimane, mentre c'erano piccoli cambiamenti nei pazienti trattati con placebo.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con KRYSTEXXA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento e/o nella prevenzione dell'iperuricemia legata alla sindrome da lisi tumorale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

KRYSTEXXA è stato somministrato per infusione endovenosa con T<sub>max</sub> di 2,25 h (intervallo: 1,92 – 4,25 h per la dose iniziale). Era possibile un certo accumulo con il regime di dosaggio di 8 mg di KRYSTEXXA ogni due settimane a causa della lunga emivita della pegloticasi (214 h; intervallo: 123 – 444 h per l'emivita terminale). La C<sub>max</sub> media calcolata all'ultima infusione era 2,17 µg/ml (intervallo: 1,25 – 4,77). L'area media sotto la curva concentrazione plasmatica di KRYSTEXXA rispetto al tempo allo steady state (AUC<sub>0-t</sub>) era 445 h\*µg/ml (intervallo: 223 - 1040 h\*µg/ml). Da studi non clinici, l'eliminazione della pegloticasi avviene per escrezione renale/urinaria. Per la porzione PEG, è probabile che l'escrezione urinaria sia la maggior via di eliminazione.

L'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione ha dimostrato che età, sesso e peso non influenzano la farmacocinetica della pegloticasi. Anticorpi anti-pegloticasi sono stati associati a un aumento di CL e V<sub>c</sub> come stabilito dall'analisi compartimentale. La clearance era 0,0145 l/h con un intervallo di 0,00904 - 0,0229 per nessun aumento di anticorpi anti-pegloticasi e 0,0193 l/h con un intervallo di 0,00675 - 0,0340 per un aumento di anticorpi anti-pegloticasi. Il volume di distribuzione era 4,45 l/h con un intervallo di 2,62 - 5,89 per nessun aumento di anticorpi anti-pegloticasi e 5,77 l/h con un intervallo di 2,77 - 10,6 per un aumento di anticorpi anti-pegloticasi.

La farmacocinetica di fase I ha dimostrato proporzionalità entro l'intervallo di dosaggio (0,5 - 8 mg), il che si riflette nei valori  $C_{max}$ . Tuttavia, data la variabilità dei valori AUC, la proporzionalità AUC non è stata osservata, e questo potrebbe essere un riflesso della clearance anticorpale per alcuni dei soggetti.

L'analisi farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) ha dimostrato che dosi più elevate erano associate con livelli di acido urico più bassi e una diminuzione più rapida di tali livelli rispetto a dosi inferiori. Gli anticorpi anti-pegloticasi associati alla clearance della pegloticasi avevano come risultato una piccola stimolazione dell'eliminazione degli urati. I soggetti che non avevano anticorpi anti-pegloticasi che eliminano la pegloticasi avevano un effetto significativo sulla stimolazione dell'eliminazione degli urati. Né peso corporeo né clearance della creatinina al basale avevano un effetto significativo sulla risposta PD.

#### *Popolazioni speciali*

Non è stato condotto alcuno studio formale per esaminare gli effetti dell'insufficienza renale sulla farmacocinetica della pegloticasi. Un totale del 32% (27 su 85) dei pazienti trattati con 8 mg di KRYSTEXXA ogni 2 settimane aveva una clearance della creatinina  $\leq 62,5$  ml/min.

Non è stato condotto alcuno studio formale per esaminare gli effetti dell'insufficienza epatica.

Negli studi clinici, il 34% (29 su 85) dei pazienti trattati con 8 mg di KRYSTEXXA ogni 2 settimane aveva un'età uguale o superiore a 65 anni e il 12% (10 su 85) aveva un'età uguale o superiore a 75 anni. Non è stata osservata alcuna differenza complessiva di sicurezza o efficacia tra pazienti più anziani e più giovani, ma non si può escludere una maggiore sensibilità da parte di qualche soggetto più anziano. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con età uguale o superiore a 65 anni.

La farmacocinetica di KRYSTEXXA non è stata studiata in bambini e adolescenti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di tossicità a dosi ripetute con KRYSTEXXA nel ratto e nel cane, si è osservata in diversi tessuti la presenza di vacuoli contenenti pegloticasi. Il grado di vacuolizzazione e il numero di tessuti interessati sembrava dipendere sia dalla dose di pegloticasi applicata che dalla durata dell'esposizione. La potenziale rilevanza clinica di questi risultati è attualmente sconosciuta; tuttavia nessun evento avverso è stato associato alla presenza di vacuoli.

Non sono stati effettuati studi non clinici per valutare il potenziale cancerogeno e mutagenico.

Nello studio sul ratto in gravidanza non c'era alcuna evidenza di embriotossicità o teratogenicità a 46 volte l'esposizione clinica (AUC). Non c'è stato alcun effetto sulla fertilità di ratti maschi o femmine. Sono in corso uno studio dello sviluppo prenatale e postnatale nel ratto e uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nel coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Disodio fosfato dibasico diidrato  
Sodio fosfato monobasico diidrato  
Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

La stabilità fisica e chimica di KRYSTEXXA diluito in 250 ml di sodio cloruro a 4,5 mg/ml (0,45%) o 9 mg/ml (0,9%) è stata dimostrata per 4 ore da 2°C a 8°C e a temperatura ambiente (da 20°C a 25°C), se la soluzione è preparata come descritto nel paragrafo 6.6. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se la soluzione diluita non viene utilizzata immediatamente può essere conservata in frigorifero (da 2°C a 8°C). La soluzione deve essere utilizzata entro 4 ore dalla diluizione (vedere paragrafo 6.6).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non agitare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino da 2 ml (vetro tipo 1) con tappo di gomma di bromobutile rivestito di Teflon e sigillo in alluminio con capsula di chiusura a strappo di polipropilene, contenente 1 ml di concentrato per soluzione per infusione.

Dimensioni della confezione: 1 flaconcino

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### Istruzioni per la preparazione:

- Il flaconcino di KRYSTEXXA deve essere ispezionato visivamente per escludere l'eventuale presenza di particolato o cambiamento di colore prima della diluizione e della somministrazione. Devono essere utilizzate solo soluzioni che si presentano limpide o lievemente opalescenti, incolori ed esenti da particolato visibile.
- Nella preparazione dell'infusione devono essere utilizzate tecniche asettiche appropriate. Il flaconcino non deve essere agitato.
- 1 ml di KRYSTEXXA deve essere prelevato dal flaconcino e trasferito in una siringa sterile.
- 1 ml di KRYSTEXXA deve essere iniettato in una singola sacca da 250 ml con una soluzione iniettabile per infusione di sodio cloruro da 4,5 mg/ml (0,45%) o 9 mg/ml (0,9%).
- La sacca per infusione contenente la soluzione di KRYSTEXXA diluita deve essere delicatamente capovolta alcune volte per assicurare la completa miscelazione. La sacca per infusione contenente KRYSTEXXA diluito non deve essere agitata.
- Prima della somministrazione, lasciare che la soluzione diluita di KRYSTEXXA raggiunga la temperatura ambiente. KRYSTEXXA in flaconcino o in liquido per infusione endovenosa non deve mai essere sottoposto a riscaldamento artificiale (es. acqua calda, microonde).

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

Irlanda

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/12/810/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 08/01/2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIOATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del principio attivo biologico

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

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

### Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.

### PSUR

La presentazione dello PSUR per il medicinale deve seguire i requisiti standard.

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve eseguire, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Termine</b>
<p><b>M0402: Studio UE osservazionale post-autorizzazione in commercio della pegloticasi</b>            Il richiedente deve condurre uno studio osservazionale UE a lungo termine con conclusione nel dicembre 2018 sulla sicurezza della pegloticasi in pazienti adulti iperuricemici affetti da gotta tofacea cronica severa debilitante e sui dati di efficacia e sicurezza in pazienti ri-esposti. Il richiedente deve presentare rapporti annuali ad interim.</p>	<p>Protocollo dello studio entro 2 mesi dalla decisione della Commissione</p>

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco



## **A. ETICHETTATURA**

Agenzia Italiana del Farmaco

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONTENITORE ESTERNO IN  
CARTONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KRYSTEXXA 8 mg concentrato per soluzione per infusione  
pegloticasi

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ciascun flaconcino contiene 8 mg di pegloticasi (8 mg/ml di concentrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Disodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, acqua per  
preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Non agitare.  
Solo monouso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare.  
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/12/810/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

KRYSTEXXA 8 mg concentrato per soluzione per infusione  
pegloticasi  
Uso endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA**

8 mg / 1 ml

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### **KRYSTEXXA 8 mg concentrato per soluzione per infusione** pegloticasi

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è KRYSTEXXA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato KRYSTEXXA
3. Come usare KRYSTEXXA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare KRYSTEXXA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è KRYSTEXXA e a cosa serve**

KRYSTEXXA contiene il principio attivo pegloticasi. La pegloticasi appartiene alla classe dei medicinali anti-gotta.

La pegloticasi è utilizzato per trattare la gotta severa a lungo termine in pazienti adulti che hanno uno o più depositi dolenti di cristalli di acido urico sotto la pelle, che provocano difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane e che non rispondono ad altri medicinali anti-gotta o non possono assumerli.

#### **Come agisce KRYSTEXXA**

Le persone con la gotta hanno troppo acido urico nel corpo. L'acido urico si deposita sotto forma di cristalli nelle articolazioni, nei reni e in altri organi, provocando dolore intenso, arrossamento e gonfiore (infiammazione).

KRYSTEXXA contiene un enzima detto uricasi, che trasforma l'acido urico in una sostanza detta allantoina che può essere facilmente eliminata nelle urine.

#### **2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato KRYSTEXXA**

##### **Non usi KRYSTEXXA**

- se è allergico alla pegloticasi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un raro problema ematico chiamato deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD) o favismo. Il medico può farle un test per la G6PD prima di iniziare a usare KRYSTEXXA.

#### **Avvertenze e precauzioni**

**Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare KRYSTEXXA:**

- **se attualmente prende altri medicinali per abbassare i livelli di acido urico**
- **se le è stato detto che ha un'insufficienza cardiaca**
- **se le è stato detto che ha un deficit enzimatico che provoca anemia**
- **se pesa oltre 100 kg**
- **se è stato trattato con KRYSTEXXA in precedenza**

### **Monitoraggio durante il trattamento**

Il medico eseguirà un test del sangue, per misurare i livelli di acido urico prima di ciascuna somministrazione, per essere sicuro che lei debba continuare a ricevere KRYSTEXXA.

### **Bambini e adolescenti**

KRYSTEXXA non è stato studiato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Pertanto, questo medicinale non è raccomandato in questo gruppo di età.

### **Altri medicinali e KRYSTEXXA**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. È particolarmente importante informare il medico se attualmente sta assumendo altri medicinali che riducono i livelli degli urati (come allopurinolo o febuxostat) o medicinali che contengono polietilenglicole (PEG) (come interferone pegilato o doxorubicina). Questi medicinali potrebbero esporla a un maggior rischio di reazioni da infusione.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non usi KRYSTEXXA se è in gravidanza o sta allattando con latte materno, perché non è noto in che modo potrebbe avere effetti su di lei o sul bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

KRYSTEXXA ha effetti ridotti o nulli sulla capacità di guidare veicoli. Se non si sente bene, ha sintomi come capogiro o mal di testa o si sente stanco dopo aver assunto KRYSTEXXA non deve guidare veicoli né utilizzare macchinari.

### **KRYSTEXXA contiene sodio**

KRYSTEXXA contiene 4,2 mg di sodio per dose, il che significa che è praticamente “senza sodio”.

## **3. Come usare KRYSTEXXA**

KRYSTEXXA le deve essere somministrato da un medico o da un infermiere con esperienza nel trattamento della gotta cronica severa in una struttura medica.

### **Quanto KRYSTEXXA viene dato**

La dose raccomandata di KRYSTEXXA è 8 mg. Questa dose non è aggiustata secondo il peso, l'età o in presenza di una malattia renale.

Prima di iniziare il trattamento con KRYSTEXXA, il medico potrebbe raccomandarle di prendere altri medicinali (come antistaminici, paracetamolo e un corticosteroide) per aiutarla a ridurre il rischio di avere reazioni da infusione a causa di questo trattamento. Prenda questo medicinale seguendo le istruzioni del medico.

### **Come viene somministrato KRYSTEXXA**

KRYSTEXXA è iniettato lentamente in una vena (infusione e.v.) e il trattamento dura circa 2 ore, a volte di più. Se ha una reazione durante l'infusione, il medico può arrestare o aggiustare il trattamento. Il medico può anche chiederle di attendere dopo il trattamento, per essere sicuro che non abbia una reazione da infusione.

Le verrà somministrato KRYSTEXXA ogni 2 settimane.

Se interrompe il trattamento con KRYSTEXXA e poi è trattato di nuovo, può essere maggiormente a rischio di reazioni da infusione, comprese gravi reazioni allergiche (anafilassi) per cui il medico la monitorerà attentamente quando riprende il trattamento.

Il medico eseguirà anche un test del sangue per misurare i livelli di acido urico prima della dose successiva, per essere sicuro che lei debba continuare ad assumere KRYSTEXXA.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati seri riportati più comunemente sono: gravi reazioni allergiche acute (**comuni**), reazioni da infusione (**molto comuni**) e riacutizzazioni della gotta (**molto comuni**).

KRYSTEXXA sarà somministrato da un medico o da un infermiere che la monitorerà per eventuali effetti indesiderati mentre assume KRYSTEXXA e per un certo periodo dopo la somministrazione.

Gravi reazioni allergiche (**comuni**) includono svenimenti, caduta improvvisa della pressione sanguigna e arresto cardiaco. Le reazioni allergiche di solito si presentano entro due ore dall'infusione, ma possono anche verificarsi successivamente.

##### Se improvvisamente nota:

- un gonfiore alla gola, alla lingua o ad altre parti del corpo
- costrizione alla gola, voce rauca o difficoltà a deglutire
- respiro corto, respiro sibilante o problemi di respirazione
- eruzione cutanea, prurito o orticaria

**informi IMMEDIATAMENTE il medico o l'infermiere perché qualunque di questi sintomi può essere segno di una grave reazione allergica.**

I segni e i sintomi più comuni di reazioni locali da infusione sono stati: arrossamento al sito dell'iniezione, prurito ed eruzioni cutanee. I segni e i sintomi più comuni di reazioni generalizzate da infusione sono stati: orticaria, respiro corto, rossore al viso, sudorazione, fastidi o dolore al torace, brividi di freddo e pressione sanguigna elevata.

Le reazioni allergiche hanno maggiore probabilità di presentarsi in pazienti che pesano più di 100 kg.

Quando si inizia il trattamento con KRYSTEXXA si osserva di frequente un aumento di riacutizzazioni della gotta. Quando inizia il trattamento con KRYSTEXXA, il medico potrebbe prescrivere medicinali per ridurre la probabilità di riacutizzazioni della gotta.

KRYSTEXXA non deve essere interrotto a causa di riacutizzazioni della gotta.

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10): orticaria, eruzioni cutanee, prurito, pelle secca o irritata, nausea.

**Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10): elevati livelli di zucchero nel sangue, vomito, gonfiore delle articolazioni, sintomi similinfluenzali.

**Effetti indesiderati non comuni:** (possono interessare fino a 1 persona su 100): peggioramento di una malattia cardiaca denominata insufficienza cardiaca congestizia, infezioni cutanee, elevati livelli di potassio nel sangue.

**Frequenza non nota** (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili): distruzione di globuli rossi.

Se si manifesta un effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.



## 5. Come conservare KRYSTEXXA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione dopo EXP/Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale deve essere conservato nella struttura medica dove viene somministrato.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Da un punto di vista batteriologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se la soluzione diluita non viene utilizzata immediatamente può essere conservata in frigorifero (da 2°C a 8°C). La soluzione deve essere utilizzata entro 4 ore dalla diluizione.

Non usi questo medicinale se nota particolato o cambiamento di colore della soluzione diluita.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene KRYSTEXXA

- Il principio attivo è la pegloticasi. Ciascun flaconcino contiene 8 mg di pegloticasi (8 mg/ml concentrato).
- Gli altri componenti sono disodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

### Come si presenta KRYSTEXXA e contenuto della confezione

KRYSTEXXA 8 mg concentrato per soluzione per infusione è fornito in flaconcini di vetro da 2 ml che contengono 1 ml di concentrato. KRYSTEXXA è una soluzione incolore limpida o lievemente opalescente.

Dimensioni della confezione: 1 flaconcino.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Crealta Pharmaceuticals Ireland Limited

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

Irlanda

### Produttore

United Drug, plc

United Drug House

Magna Business Park

Magna Drive, Citywest Road

Dublin 24

Irlanda

**Questo foglio è stato aggiornato il{mese/AAAA}**

### Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

**KRYSTEXXA deve essere preparato come segue:**

*Istruzioni per la preparazione della soluzione per infusione:*

- Il flaconcino di KRYSTEXXA deve essere visivamente ispezionato per l'eventuale presenza di particolato o di cambiamento di colore prima della diluizione e della somministrazione. Devono essere utilizzate solo soluzioni che si presentano limpide o lievemente opalescenti, incolori ed esenti da particolato visibile.
- Nella preparazione dell'infusione devono essere utilizzate tecniche asettiche appropriate. Il flaconcino non deve essere agitato.
- 1 ml di KRYSTEXXA deve essere prelevato dal flaconcino e trasferito in una siringa sterile.
- 1 ml di KRYSTEXXA deve essere iniettato in una singola sacca da 250 ml con una soluzione iniettabile per infusione di sodio cloruro da 4,5 mg/ml (0,45%) o 9 mg/ml (0,9%).
- La sacca per infusione contenente la soluzione di KRYSTEXXA diluita deve essere delicatamente capovolta alcune volte per assicurare la completa miscelazione. La sacca per infusione contenente KRYSTEXXA diluito non deve essere agitata.
- Prima della somministrazione, lasciare che la soluzione diluita di KRYSTEXXA raggiunga la temperatura ambiente. KRYSTEXXA in flaconcino o in liquido per infusione endovenosa non deve mai essere sottoposto a riscaldamento artificiale (es. acqua calda, microonde).

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**Allegato IV**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della autorizzazione all'immissione in commercio**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per pegloticasi, le conclusioni scientifiche del Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) sono le seguenti:

### **Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio**

I rapporti sulle reazioni correlate all'infusione o sull'anafilassi coincidenti con l'uso concomitante di medicinali per uso orale che riducono i livelli di urati sono stati presentati in questo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza, nel quale sono state segnalate reazioni da infusione in 28 casi e 9 casi di reazioni anafilattiche. Poiché sarebbe stato possibile evitare l'insorgenza di tali eventi avversi in almeno alcuni di questi casi se i pazienti non fossero stati trattati in concomitanza con sostanze che riducono i livelli di urati, deve essere apportata una modifica al riassunto delle caratteristiche del prodotto focalizzata sull'importanza di interrompere il trattamento con medicinali che riducono i livelli di acido urico in riferimento al mascheramento dei risultati dei valori di acido urico sierico (e quindi all'aumento del rischio di reazioni da infusione e reazioni anafilattiche). L'ordine modificato dei due paragrafi corrispondenti ha l'obiettivo di sottolineare la correlazione tra trattamento concomitante con prodotti che riducono i livelli di urati e la misurazione dell'acido urico sierico. Inoltre, è stata inclusa un'ulteriore modifica relativa al prolungamento del tempo di osservazione da 1 ora a 2 ore dopo il termine dell'infusione come misura precauzionale, oltre all'affermazione che sono state segnalate anche reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato.

Pertanto, alla luce dei dati disponibili concernenti l'anafilassi e le reazioni da infusione, il Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul medicinale fossero giustificate.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

### **Motivazioni per la variazione dei termini della autorizzazione all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su pegloticasi il CHMP ritiene che il rapporto rischio/beneficio del medicinale contenente pegloticasi sia favorevole fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio.