

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KRYSTEXXA 8 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 8 mg Pegloticase (8 mg/ml Konzentrat). Die Wirkstärke bezieht sich auf die Menge des Uricase-Anteils von Pegloticase ohne Berücksichtigung der PEGylierung.

Der Wirkstoff Pegloticase ist ein kovalentes Konjugat von Uricase, das von einem genetisch modifizierten Stamm von *Escherichia coli* produziert wird, und Methoxypolyethylenglycol.

Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels ist nicht mit der anderer pegylierter oder nicht pegylierter Proteine derselben therapeutischen Klasse vergleichbar.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis leicht opaleszente, farblose Lösung mit einem pH-Wert von $7,3 \pm 0,3$.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

KRYSTEXXA ist zur Behandlung von schwer einschränkender chronischer Gicht mit Bildung von Gichtknoten bei erwachsenen Patienten bestimmt, die auch erosive Gelenkveränderungen aufweisen können und die auf eine Behandlung mit der medizinisch angemessenen Höchstdosis von Xanthinoxidase-Inhibitoren zur Normalisierung des Serum-Harnsäurespiegels nicht angesprochen haben oder bei denen diese Arzneimittel kontraindiziert sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die Entscheidung für eine Behandlung mit KRYSTEXXA soll auf Basis einer kontinuierlichen Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für jeden einzelnen Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll von einem Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerer therapieresistenter chronischer Gicht eingeleitet und überwacht werden.

Das Arzneimittel soll in einer medizinischen Einrichtung und von medizinischem Fachpersonal, das in der Behandlung von Anaphylaxie und Infusionsreaktionen geschult ist, verabreicht werden. Während der Infusion und für mindestens 2 Stunden nach Infusionsende muss der Patient genau überwacht werden. Es muss sichergestellt sein, dass Geräte für eine Wiederbelebung zur Verfügung stehen. Es wurden auch Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ berichtet.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg Pegloticase, verabreicht als intravenöse Infusion alle 2 Wochen.

Zur Minimierung des Risikos von infusionsbedingten Reaktionen sollten die Patienten vor der Infusion medikamentös vorbehandelt werden, beispielsweise mit einem Antihistaminikum am

Vorabend und erneut ca. 30 Minuten vor der Infusion sowie mit Paracetamol und einem Kortikosteroid unmittelbar vor jeder Infusion (siehe Abschnitt 4.4).

Der Serum-Harnsäurespiegel muss vor jeder Infusion kontrolliert werden. KRYSTEXXA darf nicht verabreicht werden, wenn zwei aufeinanderfolgende Messungen Werte über 6 mg/dl ergeben (siehe Abschnitt 4.4).

Vor Behandlungsbeginn und insbesondere vor der Kontrolle der Harnsäurespiegel im Serum sollen die Patienten ihre oralen Urat-senkenden Arzneimittel absetzen und während der Anwendung von KRYSTEXXA sollte keine Behandlung mit oralen Urat-senkenden Arzneimitteln eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlungsdauer sollte sich nach der Aufrechterhaltung des Ansprechens (Harnsäureserumspiegel < 6 mg/dl) und nach dem klinischen Bild richten.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Angesichts der ähnlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile von Pegloticase bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance unter und über 50 ml/min ist für Patienten mit Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KRYSTEXXA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

KRYSTEXXA wird nach Verdünnung mit 250 ml Natriumchloridlösung, 4,5 mg/ml (0,45 %) oder 9 mg/ml (0,9 %) als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden mit einer Strömungsgeschwindigkeit von ca. 2 ml/Minute verabreicht.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Glucose-6-Phosphate-Dehydrogenase(G6PD)-Mangel und andere zelluläre Stoffwechselstörungen, die Hämolyse und Methämoglobinämie verursachen können. Alle Patienten mit erhöhtem Risiko für G6PD-Mangel (z. B. Patienten afrikanischer Abstammung oder aus dem Mittelmeerraum) sind vor Beginn der Behandlung mit KRYSTEXXA auf G6PD-Mangel zu untersuchen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis sollte für jeden einzelnen Patienten unter Berücksichtigung der Wirkung auf die Gichtknoten-Auflösung, des Risikos von Infusionsreaktionen, des Auftretens von akuten Gichtanfällen und eines potentiell erhöhten kardialen Risikos kontinuierlich beurteilt werden. Das Langzeitrisiko von prophylaktischen Arzneimitteln zur Verhinderung von Infusionsreaktionen, wie z. B. Glukokortikoiden, sollte ebenfalls berücksichtigt werden.

Aus kontrollierten klinischen Studien liegen nur im begrenzten Umfang Daten über eine Langzeitbehandlung vor. Dies ist zu berücksichtigen, wenn die Therapie länger als 6 Monate dauern soll.

Infusionsbedingte Reaktionen / Anaphylaxie

KRYSTEXXA kann schwere allergische Reaktionen auslösen, einschließlich eines anaphylaktischen Schocks mit Herzstillstand. Bei Patienten mit vorbestehender Herz-Lungen-Erkrankung ist besondere Vorsicht geboten.

Die Patienten sollten mit Antihistaminika, Kortikosteroiden und Paracetamol vorbehandelt und für mindestens 1 Stunde nach Infusionsende genau auf das Auftreten von Nebenwirkungen, die auf schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie hinweisen, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Verabreichung eine Infusionsreaktion auftritt, kann je nach Ermessen des Arztes die Infusion verlangsamt, abgebrochen und mit einer langsameren Geschwindigkeit erneut begonnen werden.

Die meisten infusionsbedingten Reaktionen wurden nach Verlust des therapeutischen Ansprechens aufgrund der Entwicklung von Anti-Pegloticase-Antikörpern beobachtet, d. h. bei Serumharnsäurewerten über 6 mg/dl (360 µmol/l). Der Serum-Harnsäurespiegel muss daher vor jeder Infusion kontrolliert werden. KRYSTEXXA sollte abgesetzt werden, wenn zwei aufeinanderfolgende Messungen Werte über 6 mg/dl ergeben.

Da die gleichzeitige Anwendung von oralen Mitteln zur Harnsäuresenkung den Anstieg der Serumharnsäure, verbunden mit dem Verlust des Ansprechens, potentiell maskieren kann, können Patienten, die gleichzeitig eine orale Therapie zur Harnsäuresenkung erhalten, ein erhöhtes Risiko für Infusionsreaktionen und/oder Anaphylaxie aufweisen. Deshalb wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn orale Urat-senkenden Arzneimittel abzusetzen und während der Anwendung von KRYSTEXXA keine Behandlung mit oralen Urat-senkenden Arzneimitteln einzuleiten.

Akute Gichtanfälle (Gichtschub)

Eine Zunahme von akuten Gichtanfällen wurde häufig zu Behandlungsbeginn beobachtet, was wahrscheinlich auf die Mobilisierung von Harnsäureablagerungen im Gewebe zurückzuführen ist. Zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit von Gichtanfällen nach Einleitung von KRYSTEXXA wird eine Prophylaxe mit Colchicin oder einem nicht steroidalen Antirheumatikum/Antiphlogistikum (NSAR) empfohlen. Diese Behandlung sollte 1 Woche vor Beginn von KRYSTEXXA eingeleitet und für mindestens 6 Monate fortgesetzt werden, es sei denn, es bestehen medizinische Gegenanzeigen oder eine Unverträglichkeit.

Die Behandlung mit KRYSTEXXA muss bei einem akuten Gichtanfall nicht unterbrochen werden. Der Gichtanfall sollte mit einer individuell auf den Patienten zugeschnittenen Begleittherapie behandelt werden. Die kontinuierliche Weiterbehandlung mit Pegloticase senkt die Häufigkeit und Intensität von Gichtanfällen.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

Es gibt keine Studien mit KRYSTEXXA bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz. Jedoch zeigte eine kleine Anzahl von Patienten mit vorbestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die in klinischen Studien mit Pegloticase behandelt wurden, Exazerbationen ihrer dekompensierten Herzinsuffizienz. Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten und die Patienten sollten nach der Infusion engmaschig überwacht werden.

Hämolyse und/oder Methämoglobinämie

Bei Auftreten von Hämolyse und/oder Methämoglobinämie bei Patienten, die mit KRYSTEXXA behandelt werden, ist die Behandlung sofort und permanent abubrechen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg

Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg wurden niedrigere Ansprechraten beobachtet. Es ist jedoch aufgrund kleiner Patientenzahlen unklar, ob Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg eine optimale Dosis zur Erzielung einer Wirkung erhielten. Bei Patienten in dieser Gewichtsgruppe

zeigte sich außerdem eine Tendenz zu häufigerem Auftreten von hohen Anti-Pegloticase-Antikörpertitern und infusionsbedingten Reaktionen (siehe Abschnitt 4.8).

Wiederbehandlung mit KRYSTEXXA

Es liegen nur in sehr begrenztem Umfang Daten über eine Wiederaufnahme der Behandlung nach mehr als 4-wöchiger Unterbrechung der Therapie vor. Aufgrund der Immunogenität von KRYSTEXXA kann das Risiko für infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, bei wiederbehandelten Patienten erhöht sein. Deshalb wird empfohlen, Patienten, die eine erneute Infusion von KRYSTEXXA nach Behandlungsunterbrechung erhalten, sorgfältig zu überwachen.

Natriumaufnahme

KRYSTEXXA enthält 4,2 mg Natrium (weniger als 1 mmol) pro Dosis.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da Anti-Pegloticase-Antikörper an den PEG-Anteil von KRYSTEXXA binden können, besteht die Möglichkeit einer Bindung an andere PEGylierte Arzneimittel. Es ist nicht bekannt, ob die Entwicklung von Anti-PEG-Antikörpern eventuell die Wirksamkeit von anderen PEGylierten Arzneimitteln verringert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren vor. Die Studie zur embryofötalen Entwicklung bei Ratten liefert keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität. Die Ergebnisse der laufenden Studien zur Reproduktionstoxizität liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von KRYSTEXXA während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pegloticase oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Deshalb sollte KRYSTEXXA nur dann in der Stillzeit verabreicht werden, wenn der deutliche Nutzen für die Mutter das unbekanntes Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling überwiegt.

Fertilität

Die Wirkung auf die Fertilität von Männern oder Frauen wurde nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KRYSTEXXA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Auftreten von behandlungsbedingten Symptomen mit Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit (d. h. Kopfschmerzen oder Schwindel) wird den Patienten empfohlen, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschine zu bedienen, bis die Wirkung abklingt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Anaphylaxie mit einer Häufigkeit von 6,5 % (8/123) bei Patienten, die mit 8 mg alle 2 Wochen behandelt wurden, Infusionsreaktionen mit einer Häufigkeit von 26 % und Gichtanfälle, die häufiger in den ersten 3 Behandlungsmonaten auftraten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe und Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig: Hyperglykämie Gelegentlich: Hyperkaliämie
Herzerkrankungen	Gelegentlich: Exazerbation von dekompensierter Herzinsuffizienz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Übelkeit Häufig: Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig: Dermatitis, Urtikaria, Pruritus, Hautreizung, trockene Haut Gelegentlich: Cellulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig: akuter Gichtanfall Häufig: Gelenkschwellung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt: Hämolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Infusionsbedingte Reaktion Häufig: Anaphylaxie, grippeähnliche Erkrankung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen sind, trotz Vorbehandlung der Patienten mit oralen Antihistaminika, intravenösen Kortikosteroiden und/oder Paracetamol, nach Einleitung jeder Infusion möglich und treten im Allgemeinen während der Infusion oder innerhalb von 1 Stunde nach Infusionsende auf. Die erste Infusionsreaktion tritt üblicherweise nach der 2. bis 4. Infusion auf.

Die häufigsten Zeichen und Symptome von lokalen Infusionsreaktionen sind: Erythem, Pruritus und Hautausschlag. Die häufigsten Zeichen und Symptome von systemischen Infusionsreaktionen sind: Urtikaria, Dyspnoe, Hitzewallungen, Hyperhidrose, Beschwerden oder Schmerzen im Brustraum, Schüttelfrost und Hypertonie.

Anaphylaxie (gekennzeichnet durch Stridor, Giemen, periorales/linguales Ödem oder hämodynamische Instabilität mit oder ohne Hautausschlag oder Urtikaria) trat bei 14 (5,1 %) von insgesamt 273 Patienten auf, die in klinischen Studien mit KRYSTEXXA behandelt wurden. Bei einem Patienten, der alle 4 Wochen mit 8 mg KRYSTEXXA behandelt wurde, trat eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion auf.

In klinischen Studien hatten 91 % der Patienten mit einer infusionsbedingten Reaktion einen Serumharnsäurewert über 6 mg/dl (360 $\mu\text{mol/l}$) aufgrund der Entwicklung von Anti-Pegloticase-Antikörpern.

Infusionsbedingte Reaktionen zeigten eine Tendenz zu einem vermehrten Auftreten bei Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg. Sie wurden bei 54 % der Patienten in der Gewichtsgruppe 70 bis ≤ 100 kg, bei 70 % der Patienten in der Gewichtsgruppe > 100 bis ≤ 120 kg und bei 75 % der Patienten in der Gewichtsgruppe > 120 kg berichtet.

Viele infusionsbedingte Reaktionen klangen bei Verlangsamung oder Abbruch der Infusion (vor erneutem Beginn der Infusion mit einer langsameren Geschwindigkeit) ab. Andere gingen unter unterstützender Behandlung mit intravenöser Flüssigkeitsgabe, zusätzlicher Gabe von Glukokortikoiden oder Antihistaminika oder nach Abbruch der Infusion und Gabe von Epinephrin zurück.

Nach Markteinführung wurden schwere anaphylaktische Reaktionen berichtet, u. a. Bewusstseinsverlust, Kreislaufkollaps und Herzstillstand, die eine Überführung in die Notaufnahme eines Krankenhauses erforderten.

Akute Gichtanfälle

Die Häufigkeit von akuten Gichtanfällen kann nach Einleitung der Behandlung mit KRYSTEXXA, trotz Gichtprophylaxe mit Colchicin oder NSAR, zunehmen. Jedoch wird die Häufigkeit und Schwere von Gichtanfällen nach 3-monatiger KRYSTEXXA-Therapie geringer.

In klinischen Studien betrug der prozentuale Anteil von Patienten mit akuten Anfällen in den ersten 3 Monaten 75 % bei den mit 8 mg KRYSTEXXA alle 2 Wochen behandelten Patienten im Vergleich zu 54 % bei Patienten unter Placebo-Behandlung. Im Vergleich dazu betrug die Anfallraten in denselben Gruppen in den darauffolgenden 3 Monaten 41 % bzw. 67 %. Bei Patienten, die Pegloticase 8 mg alle 2 Wochen für über ein Jahr erhielten, traten akute Gichtanfälle nur noch selten auf.

Immunogenität

In klinischen Studien entwickelten 89 % der mit 8 mg KRYSTEXXA alle 2 Wochen behandelten Patienten und 15 % der Patienten unter Placebo-Behandlung Anti-Pegloticase-Antikörper (IgM und IgG). Anti-PEG-Antikörper entwickelten sich auch bei 41 % der mit 8 mg KRYSTEXXA alle 2 Wochen behandelten Patienten.

Bei hohen Anti-Pegloticase-Antikörpertitern konnte die Normalisierung der Harnsäurewerte (< 6 mg/dl) nicht aufrechterhalten werden.

Die Häufigkeit von Infusionsreaktionen war bei Patienten mit hohen Anti-Pegloticase-Antikörpertitern ebenfalls erhöht: 46 % (18 von 39) in der Gruppe mit KRYSTEXXA alle 2 Wochen im Vergleich zu 9 % (4 von 46) bei Patienten mit niedrigen oder keinen Antikörpertitern.

4.9 Überdosierung

In der klinischen Entwicklung wurde kein Fall einer Überdosierung mit KRYSTEXXA berichtet. Die Höchstdosis, die in klinischen Studien als intravenöse Einzeldosis verabreicht wurde, betrug 12 mg. Nach Markteinführung wurde die Verabreichung des Inhalts von 2 Durchstechflaschen (16 mg) ohne unerwünschte Reaktion auf die Verabreichung von KRYSTEXXA dokumentiert.

Es wird empfohlen, Patienten mit Verdacht auf eine Überdosis zu überwachen und allgemeine unterstützende Maßnahmen einzuleiten, da noch kein spezifisches Antidot identifiziert wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, andere Gichtmittel, ATC-Code: M04AX02

Pegloticase ist ein Uricase-Enzym, das mit mPEG mit einem durchschnittlichen Substitutionsgrad von 40,8 Mol mPEG/Mol Protein (10,2 Mol mPEG/monomere Untereinheit des reifen homotetrameren Uricase-Proteins) konjugiert ist. Die durchschnittliche molekulare Masse von Pegloticase beträgt ca. 545 kDa, wovon der Proteinrest ca. 137 kDa ausmacht.

Wirkmechanismus

Pegloticase katalysiert die Umwandlung von Harnsäure in den inerten hoch wasserlöslichen Metaboliten Allantoin, mit Wasserstoffperoxid und Kohlendioxid als oxidative Nebenprodukte. Allantoin wird durch renale Ausscheidung eliminiert und senkt so den Serumharnsäurespiegel. Dies führt zu einem Konzentrationsgefälle zwischen der Harnsäure im Serum und dem Mononatriumurat in

den Gewebe-/Gelenkablagerungen. Durch die daraus resultierende Mobilisierung des Urats aus den Geweben/Gelenken wird dieses für die Umwandlung in Allantoin zugänglich.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien fielen die mittleren Plasmaharnsäurespiegel (*plasma uric acid*; PUA) bei den mit KRYSTEXXA 8 mg alle 2 Wochen behandelten Patienten ungefähr 24 Stunden nach der ersten Dosis von Pegloticase auf 0,7 mg/dl im Vergleich zu einem mittleren PUA-Wert von 8,2 mg/dl bei den Patienten unter Placebo-Behandlung.

Der Plasmaharnsäurespiegel nahm mit zunehmender Pegloticase-Dosis oder -Konzentration ab. Eine anhaltende Verringerung des Plasmaharnsäurespiegels unter die Löslichkeitskonzentration von 6 mg/dl wurde bei Einzeldosen von 8 mg und 12 mg für mehr als 12 Tage beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von KRYSTEXXA wurde in zwei Pivotalstudien der Phase III (GOUT 1 und GOUT 2) an 212 erwachsenen Patienten mit chronischer Gicht, die gegen eine Therapie mit Allopurinol resistent war, untersucht.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 auf 8 mg alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen oder auf Placebo für 6 Monate randomisiert. Der mittlere PUA-Spiegel bei Baseline betrug 9,8 mg/dl. Einundsiebzig Prozent (71 %) der Patienten hatten Gichtknoten bei der Ausgangserhebung. Die durchschnittliche Anzahl von Gichtanfällen pro Patient betrug 10 in den 18 Monaten vor Aufnahme in die Studie.

Der primäre Endpunkt in beiden Studien war der Anteil an Respondern, die Plasmaharnsäurespiegel (PUA) unter 0,36 mmol/l (6 mg/dl) über mindestens 80 % der Zeit in Monat 3 und Monat 6 erreichten.

In der mit KRYSTEXXA 8 mg alle 2 Wochen behandelten Gruppe einen größeren Anteil an Respondern als in der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 2). Responder hielten PUA-Werte < 6 mg/dl während der gesamten 6-monatigen Behandlungsdauer aufrecht. Obwohl das 4-Wochen-Therapieprogramm ebenfalls Wirksamkeit hinsichtlich des primären Endpunktes zeigte, war es mit einer erhöhten Häufigkeit von Infusionsreaktionen verbunden.

Tabelle 2. Plasmaharnsäurespiegel < 6 mg/dl über mindestens 80 % der Zeit in Monat 3 und 6

Behandlungsgruppe	N	Anzahl (%) Patienten, welche die Ansprechkriterien erfüllten	95 %- Konfidenzintervall ¹	p-Wert ²
GOUT³ 1				
Pegloticase 8 mg alle 2 Wochen	43	20 (47 %)	[32 %, 61 %]	< 0,001
Pegloticase 8 mg alle 4 Wochen	41	8 (20 %)	[7 %, 32 %]	0,044
Placebo	20	0 (0 %)		
GOUT³ 2				
Pegloticase 8 mg alle 2 Wochen	42	16 (38 %)	[23 %, 53 %]	< 0,001
Pegloticase 8 mg alle 4 Wochen	43	21 (49 %)	[34 %, 64 %]	< 0,001
Placebo	23	0 (0 %)		

¹ 95 %-Konfidenzintervall für Unterschiede in der Responderrate zwischen der Pegloticase-Gruppe und Placebo

² p-Wert mit Fishers exaktem Test zum Vergleich der Pegloticase-Gruppe mit Placebo

³ GOUT = Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy

Die Behandlungswirkung auf Gichtknoten wurde mittels standardisierter digitaler Fotografie und Bildanalyse durch einen zentralen Auswerter, dem die Behandlungszuweisung nicht bekannt war, beurteilt. Wie in Tabelle 3 zu sehen ist, betrug in Monat 6 der prozentuale Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen (definiert als 100%ige Auflösung mindestens eines Ziel-Gichtknotens ohne Erscheinen von neuen Gichtknoten oder Progression von bestehenden Gichtknoten) 29,0 % unter 8 mg

Pegloticase alle 2 Wochen im Vergleich zu 6,9 % unter Placebo, unter Ausschluss von Patienten mit fehlenden Daten, die als Therapieversager angesehen wurden.

Tabelle 3. Vollständige Auflösung von Gichtknoten insgesamt (gepoolte Analyse von GOUT 1 und GOUT 2)

Beurteilungszeitpunkt	8 mg Pegloticase alle 2 Wochen (N = 62)		Placebo (N = 29)		p-Wert ³
	N ¹	Anzahl Patienten mit vollständigem Ansprechen (%) ²	N ¹	Anzahl Patienten mit vollständigem Ansprechen (%) ²	
Woche 13	46	10 (16,1 %)	25	0 (0,0 %)	p ≤ 0,05
Woche 19	44	16 (25,8 %)	26	2 (6,9 %)	p ≤ 0,05
Woche 25	40	18 (29,0 %)	25	2 (6,9 %)	p ≤ 0,05

¹ Anzahl Patienten mit vorhandenen Daten

² Patienten mit fehlenden Daten wurden als Therapieversager angesehen

³ p-Wert basierend auf Fishers exaktem Test zum Vergleich von Pegloticase mit Placebo

Die HAQ-PGA (*Health Assessment Questionnaire - Physician Global Assessment*)-Scores betrugen 42,4 bei Baseline vs. 27,1 in Woche 25 bei Patienten, die mit Pegloticase 8 mg alle 2 Wochen behandelt wurden, im Vergleich zu 51,6 vs. 53,4 in der Placebo-Gruppe (p ≤ 0,001).

Die HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire - Disability Index*)-Scores betrugen 1,1 bei Baseline vs. 0,84 in Woche 25 bei Patienten, die mit Pegloticase 8 mg alle 2 Wochen behandelt wurden, im Vergleich zu 1,2 vs. 1,3 in der Placebo-Gruppe (p ≤ 0,01). Die Schmerzscores auf der visuellen Analogskala (VAS) betrugen 44,2 bei Baseline vs. 28,4 in Woche 25 bei Patienten, die mit Pegloticase 8 mg alle 2 Wochen behandelt wurden, im Vergleich zu 53,9 vs. 57,2 in der Placebo-Gruppe (p ≤ 0,001).

Unter den sekundären Endpunkten wurde eine Verringerung der Anzahl druckempfindlicher und geschwollener Gelenke gegenüber Baseline bei Patienten beobachtet, die mit KRYSTEXXA alle 2 Wochen behandelt wurden, während die Patienten in der Placebo-Gruppe nur geringe Veränderungen zeigten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für KRYSTEXXA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung und/oder Prävention von Hyperurikämie im Zusammenhang mit dem Tumorlysesyndrom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

KRYSTEXXA wurde durch intravenöse Infusion mit einer T_{max} von 2,25 h (Bereich: 1,92-4,25 h für die Anfangsdosis) verabreicht. Es zeigte sich ein Potential für eine gewisse Akkumulation von KRYSTEXXA 8 mg alle 2 Wochen aufgrund der langen Halbwertszeit von Pegloticase (214 h; Bereich: 123-444 h für die terminale Halbwertszeit). Die mittlere C_{max}, berechnet bei der letzten Infusion, betrug 2,17 µg/ml (Bereich: 1,25-4,77). Die mittlere Fläche unter der KRYSTEXXA-Plasmakonzentrations-/Zeitkurve im Steady State (AUC_{0-t}) betrug 445 h*µg/ml (Bereich: 223-1.040 h*µg/ml). Nicht klinische Studien haben gezeigt, dass Pegloticase durch renale/Harn-Ausscheidung eliminiert wird. Für den PEG-Anteil ist die Harnausscheidung wahrscheinlich der Haupteliminationsweg.

Die populationsgestützten PK-Analysen zeigten, dass Alter, Geschlecht und Gewicht keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pegloticase hatten. Anti-Pegloticase-Antikörper waren mit einer Zunahme von CL und V_c, bestimmt durch Kompartiment-Analyse, verbunden. Die Clearance betrug 0,0145 l/h mit einem Bereich von 0,00904-0,0229 ohne Zunahme der Anti-Pegloticase-Antikörper und

0,0193 l/h mit einem Bereich von 0,00675-0,0340 bei Zunahme der Anti-Pegloticase-Antikörper. Das Verteilungsvolumen betrug 4,45 l mit einem Bereich von 2,62-5,89 ohne Zunahme der Anti-Pegloticase-Antikörper und 5,77 l mit einem Bereich von 2,77-10,6 bei Zunahme der Anti-Pegloticase-Antikörper.

Die Phase-I-Pharmakokinetik zeigte Proportionalität innerhalb des Dosisintervalls (0,5-8 mg) was sich in den C_{max} -Werten widerspiegelte. Aufgrund der Variabilität der AUC-Werte zeigte sich aber keine AUC-Proportionalität, was auf Antikörper-Clearance bei einigen Patienten hinweisen könnte.

Die PK/PD-Analyse zeigte, dass höhere Dosen mit geringeren Harnsäurespiegeln und einer schnelleren Abnahme dieser Werte als niedrigere Dosen verbunden waren. Pegloticase-Antikörper im Zusammenhang mit der Clearance von Pegloticase führten zu geringer Stimulation der Urat-Elimination. Patienten ohne Anti-Pegloticase-Antikörper mit Pegloticase-Clearance zeigten eine signifikante Wirkung auf die Stimulierung in der Urat-Elimination. Weder Körpergewicht noch Baseline-Creatinin-Clearance hatten eine signifikante Wirkung auf die PD-Response.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Auswirkung einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Pegloticase durchgeführt. Insgesamt 32 % (27 von 85) der Patienten, die mit KRYSTEXXA 8 mg alle 2 Wochen behandelt wurden, hatten eine Creatinin-Clearance von $\leq 62,5$ ml/min.

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Auswirkung einer Leberinsuffizienz durchgeführt.

In den klinischen Studien waren 34 % (29 von 85) der Patienten, die mit KRYSTEXXA 8 mg alle 2 Wochen behandelt wurden, 65 Jahre oder älter, während 12 % (10 von 85) 75 Jahre oder älter waren. Es wurden insgesamt keine Unterschiede bei der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet, aber eine erhöhte Empfindlichkeit von einigen älteren Patienten kann nicht ausgeschlossen werden. Für Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung notwendig.

Die Pharmakokinetik von KRYSTEXXA wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von KRYSTEXXA an Ratten und Hunden wurde das Auftreten von Pegloticase enthaltenden Vakuolen in verschiedenen Geweben beobachtet. Das Ausmaß der Vakuolisierung und die Anzahl der betroffenen Gewebe schienen sowohl von der verabreichten Pegloticase-Dosis als auch von der Expositionsdauer abzuhängen. Die potentielle klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist zurzeit noch unbekannt; es fanden sich aber keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Vorliegen von Vakuolen.

Es wurden keine präklinischen Studien zur Bewertung des karzinogenen und mutagenen Potentials durchgeführt.

In der Studie an trächtigen Ratten fanden sich bei der 46-fachen klinischen Exposition (AUC) keine Hinweise auf Embryotoxizität oder Teratogenität. Es wurden keine Wirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten beobachtet. Die Studie zur pränatalen und postnatalen Entwicklung an Ratten bzw. die Studie zur embryofötalen Entwicklung an Kaninchen läuft noch.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Die physikalische und chemische Stabilität von KRYSTEXXA, verdünnt in 250 ml Natriumchlorid Lösung 4,5 mg/ml (0,45 %) oder 9 mg/ml (0,9 %), wurde für 4 Stunden bei 2°C bis 8°C und bei Raumtemperatur (20°C bis 25°C) nachgewiesen, wenn die Lösung wie in Abschnitt 6.6 beschrieben hergestellt wird. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, kann sie im Kühlschrank (2°C bis 8°C) aufbewahrt werden. Die Lösung sollte innerhalb von 4 Stunden nach Verdünnung verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren. Nicht schütteln.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit teflonbeschichtetem Stopfen aus Brombutylkautschuk und Aluminium Bördelkappe mit Flip-Off-Kappe aus Polypropylen, die 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Zubereitung:

- Die Durchstechflasche mit KRYSTEXXA ist vor Verdünnung und Anwendung visuell auf Teilchen und Verfärbung zu untersuchen. Es dürfen nur Lösungen verwendet werden, die klar bis leicht opaleszierend und farblos sind und keine sichtbaren Teilchen enthalten.
- Bei der Herstellung der Infusionslösung ist auf eine angemessene aseptische Technik zu achten. Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.
- 1 ml KRYSTEXXA wird aus der Durchstechflasche in eine sterile Spritze gezogen.
- 1 ml KRYSTEXXA wird in einen einzelnen 250 ml-Beutel mit Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oder 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung zur Infusion gespritzt.
- Der Infusionsbeutel mit der verdünnten KRYSTEXXA-Lösung ist mehrmals vorsichtig umzudrehen, um gründliches Vermischen zu gewährleisten. Der Infusionsbeutel mit dem verdünnten KRYSTEXXA-Lösung darf nicht geschüttelt werden.
- Vor der Anwendung sollte die verdünnte Lösung von KRYSTEXXA Raumtemperatur erreichen. KRYSTEXXA in einer Durchstechflasche oder in einer intravenösen Infusionsflüssigkeit darf niemals künstlich erwärmt werden (z. B. heißes Wasser, Mikrowelle).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/810/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08/01/2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können; innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde; nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

PSURs

Der PSUR Einreichungs-Zyklus des Arzneimittels muss den Standardvorgaben folgen.

BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Nicht zutreffend.

- **VERPFLICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen abschließen:

Beschreibung

Fällig am

M0402: EU-Pegloticase-Beobachtungsstudie nach der Zulassung Der Antragsteller muss eine Langzeitbeobachtungsstudie in der EU bis Ende Dezember 2018 durchführen, um Sicherheitsdaten zur Anwendung von Pegloticase bei erwachsenen Patienten mit Hyperurikämie und schwer einschränkender chronischer Gicht mit Bildung von Gichtknoten sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bei Patienten nach Reexposition zu sammeln. Der Antragsteller muss jährlich Zwischenberichte vorlegen.	Prüfplan innerhalb von 2 Monaten nach Entscheidung der Kommission
--	---

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KRYSTEXXA 8 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pegloticase

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 8 mg Pegloticase (8 mg/ml Konzentrat)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.); Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat,
Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.
Nur zur einmaligen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/810/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

KRYSTEXXA 8 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Pegloticase
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

8 mg / 1 ml

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

KRYSTEXXA 8 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Pegloticase

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KRYSTEXXA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KRYSTEXXA beachten?
3. Wie ist KRYSTEXXA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KRYSTEXXA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KRYSTEXXA und wofür wird es angewendet?

KRYSTEXXA enthält den Wirkstoff Pegloticase. Pegloticase gehört zu der Klasse der Gichtmittel.

Pegloticase wird angewendet zur Behandlung von schwer einschränkender Gicht bei erwachsenen Patienten, die an einer oder mehreren schmerzhaften Ablagerungen von Harnsäurekristallen unter der Haut leiden, die die Verrichtung der alltäglichen Aufgaben erschweren, und die auf andere Arzneimittel gegen Gicht nicht ansprechen oder diese nicht anwenden dürfen.

Wie wirkt KRYSTEXXA?

Patienten mit Gicht haben zu viel Harnsäure in ihrem Körper. Harnsäure lagert sich in Form von Kristallen in Gelenken, in der Niere und in anderen Organen ab, was zu starken Schmerzen, Rötungen und Schwellungen (Entzündung) führen kann.

KRYSTEXXA enthält ein Enzym mit dem Namen Uricase, das die Harnsäure in die Substanz Allantoin umwandelt, die problemlos mit dem Urin ausgeschieden werden kann.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KRYSTEXXA beachten?

KRYSTEXXA darf nicht angewendet werden.

- wenn Sie allergisch gegen Pegloticase oder andere Uricasen oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie an der seltenen Blutstörung Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase(G6PD)-Mangel oder Favismus leiden. Ihr Arzt kann Sie vor Beginn der Anwendung von KRYSTEXXA auf G6PD untersuchen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor KRYSTEXXA angewendet wird,

- wenn Sie derzeit andere Arzneimittel zur Senkung Ihres Harnsäurespiegels einnehmen
- wenn bei Ihnen Herzschwäche (Insuffizienz) diagnostiziert wurde

- wenn bei Ihnen schon einmal ein Enzymmangel diagnostiziert wurde, der Anämie (Blutarmut) verursacht
- wenn Sie mehr als 100 kg wiegen
- wenn Sie schon einmal mit KRYSTEXXA behandelt wurden

Überwachung während der Behandlung

Ihr Arzt wird vor jeder Dosis den Harnsäurespiegel in Ihrem Blut messen, um sicherzustellen, dass Sie weiterhin KRYSTEXXA erhalten dürfen.

Kinder und Jugendliche

KRYSTEXXA wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Dieses Arzneimittel wird daher nicht zur Anwendung in dieser Altersgruppe empfohlen.

Anwendung von KRYSTEXXA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie zurzeit andere Arzneimittel zur Senkung des Harnsäurespiegels (beispielsweise Allopurinol oder Febuxostat) oder Polyethylenglycol (PEG) enthaltende Arzneimittel (beispielsweise pegyliertes Interferon oder Doxorubicin) anwenden. Diese Arzneimittel können bei Ihnen das Risiko von Infusionsreaktionen erhöhen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Sie dürfen KRYSTEXXA nicht erhalten, wenn Sie schwanger sind oder stillen, weil nicht bekannt ist, welchen Einfluss das Arzneimittel auf Ihr Baby hat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KRYSTEXXA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit. Wenn Sie sich nicht wohl fühlen, Symptome wie Schwindel oder Kopfschmerzen haben, oder sich nach Anwendung von KRYSTEXXA müde fühlen, sollten Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

KRYSTEXXA enthält Natrium

KRYSTEXXA enthält 4,2 mg Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist KRYSTEXXA anzuwenden?

KRYSTEXXA wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Behandlung von schwerer chronischer Gicht in einer medizinischen Einrichtung verabreicht.

Welche Dosis von KRYSTEXXA wird verabreicht?

Die empfohlene Dosis von KRYSTEXXA beträgt 8 mg. Diese Dosis wird nicht nach Gewicht, Alter oder Nierenerkrankung angepasst.

Vor Beginn Ihrer Behandlung mit KRYSTEXXA wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise die Einnahme anderer Arzneimittel (beispielsweise ein Antihistaminikum, Paracetamol und ein Kortikosteroid) empfehlen, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen aufgrund dieser Behandlung zu senken. Nehmen Sie diese Arzneimittel nach den Anweisungen Ihres Arztes ein.

Wie wird KRYSTEXXA verabreicht?

KRYSTEXXA wird langsam in eine Vene injiziert (intravenöse Infusion) und Ihre Behandlung dauert ca. 2 Stunden oder manchmal auch länger. Wenn bei Ihnen während der Infusion eine Infusionsreaktion (infusionsbedingte, allergische Reaktion) auftritt, wird Ihr Arzt die Behandlung möglicherweise abbrechen oder anpassen. Es kann auch sein, dass Ihr Arzt Sie bittet, nach Ihrer Behandlung zu warten, um sicherzustellen, dass keine Infusionsreaktion auftritt.

Sie erhalten KRYSTEXXA alle 2 Wochen.

Wenn die Anwendung von KRYSTEXXA abgebrochen wird und Sie später wieder behandelt werden, kann Ihr Risiko für Infusionsreaktionen, einschließlich schwerer akuter allergischer Reaktionen (Anaphylaxie), erhöht sein; deshalb wird Ihr Arzt Sie bei der Wiederaufnahme der Behandlung sorgfältig überwachen.

Ihr Arzt wird vor Ihrer nächsten Dosis auch Ihren Harnsäurewert im Blut messen, um sicherzustellen, dass Sie weiterhin KRYSTEXXA erhalten dürfen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind: schwere akute allergische Reaktionen (**häufig**), Infusionsreaktionen (**sehr häufig**) und akute Gichtanfälle (**sehr häufig**).

KRYSTEXXA wird von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht und Sie werden während der Verabreichung von KRYSTEXXA und für einige Zeit danach auf Nebenwirkungen überwacht.

Schwere allergische Reaktionen (**häufig**) sind u. a. Ohnmacht, plötzlicher Blutdruckabfall und Herzstillstand. Allergische Reaktionen treten üblicherweise innerhalb von 2 Stunden nach der Infusion auf, sie können aber auch später auftreten.

Wenn Sie plötzlich folgende Symptome bemerken:

- Schwellung von Hals, Zunge oder einem anderen Körperteil
- Engegefühl im Hals, heisere Stimme oder Schluckstörungen
- Kurzatmigkeit, pfeifende Atmung oder Atembeschwerden
- Hautausschlag, Juckreiz oder Nesselsucht

müssen Sie SOFORT Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal informieren, weil jedes dieser Symptome ein Hinweis auf eine schwerwiegende allergische Reaktion sein kann.

Die häufigsten Zeichen und Symptome von lokalen Infusionsreaktionen waren: Rötung an der Injektionsstelle, Juckreiz und Hautausschlag. Die häufigsten Zeichen und Symptome von generalisierten Infusionsreaktionen waren: Nesselsucht, Kurzatmigkeit, Gesichtsrötung, Schweißausbrüche, Beschwerden oder Schmerzen im Brustraum, Schüttelfrost und Bluthochdruck.

Die Wahrscheinlichkeit für allergische Reaktionen kann bei Patienten mit einem Gewicht über 100 kg erhöht sein.

Zu Beginn der Behandlung mit KRYSTEXXA wird häufig eine Zunahme von akuten Gichtanfällen beobachtet. Ihr Arzt kann Ihnen Arzneimittel zur Reduzierung der Wahrscheinlichkeit von akuten Gichtanfällen nach Beginn der Behandlung mit KRYSTEXXA verschreiben.

KRYSTEXXA muss wegen eines Gichtschubs nicht abgesetzt werden.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): Nesselsucht, Hautausschlag, juckende, trockene oder gereizte Haut, Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): hoher Blutzuckerspiegel, Erbrechen, Gelenkschwellung, grippeartige Symptome

Gelegentliche Nebenwirkungen: (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Verschlimmerung einer Herzerkrankung, der sogenannten dekompensierten Herzinsuffizienz, Hautinfektion, erhöhte Kaliumspiegel im Blut

Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Zerstörung von roten Blutkörperchen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist KRYSTEXXA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Dieses Arzneimittel wird in einer medizinischen Einrichtung aufbewahrt, in der es auch verabreicht wird.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, kann sie im Kühlschrank (2°C - 8°C) gelagert werden. Die Lösung sollte innerhalb von 4 Stunden nach Verdünnung verwendet werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn Sie in der verdünnten Lösung Teilchen oder Verfärbungen bemerken.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KRYSTEXXA enthält

- Der Wirkstoff ist Pegloticase. Jede Durchstechflasche enthält 8 mg Pegloticase (8 mg/ml Konzentrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.); Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie KRYSTEXXA aussieht und Inhalt der Packung

KRYSTEXXA 8 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 2 ml Durchstechflaschen aus Glas mit 1 ml Konzentrat geliefert.

KRYSTEXXA ist eine klare bis leicht opaleszierende farblose Lösung.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

Pharmazeutischer Unternehmer

Crealta Pharmaceuticals Ireland Limited

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

KRYSTEXXA muss wie folgt verdünnt werden:

Hinweise zur Zubereitung der Infusionslösung:

- Die Durchstechflasche mit KRYSTEXXA ist vor Verdünnung und Anwendung visuell auf Teilchen und Verfärbung zu untersuchen. Es dürfen nur Lösungen verwendet werden, die klar bis leicht opaleszierend und farblos sind und keine sichtbaren Teilchen enthalten.
- Bei der Herstellung der Infusionslösung ist auf eine angemessene aseptische Technik zu achten. Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.
- 1 ml KRYSTEXXA wird aus der Durchstechflasche in eine sterile Spritze gezogen.
- 1 ml KRYSTEXXA wird in einen einzelnen 250 ml-Beutel mit Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oder 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung / Infusionslösung injiziert.
- Der Infusionsbeutel mit der verdünnten KRYSTEXXA-Lösung ist mehrmals vorsichtig umzudrehen, um gründliches Vermischen zu gewährleisten. Der Infusionsbeutel mit dem verdünnten KRYSTEXXA darf nicht geschüttelt werden.
- Vor der Anwendung sollte die verdünnte Lösung von KRYSTEXXA Raumtemperatur erreichen dürfen. KRYSTEXXA in einer Durchstechflasche oder in einer intravenösen Infusionsflüssigkeit darf niemals künstlich erwärmt werden (z. B. heißes Wasser, Mikrowelle).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anhang IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts des PSURs für Pegloticase zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In diesem periodischen Sicherheitsbericht finden sich Meldungen über infusionsbedingte Reaktionen oder Anaphylaxie, die mit der gleichzeitigen Anwendung von oralen Urat-senkenden Arzneimitteln zusammenfallen, darunter 28 Fälle von Infusionsreaktionen und 9 Fälle von anaphylaktischen Reaktionen. Da das Auftreten dieser unerwünschten Ereignisse zumindest in manchen Fällen möglicherweise hätte verhindert werden können, wenn die Patienten nicht gleichzeitig mit Urat-senkenden Arzneimitteln behandelt worden wären, sollte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels dahingehend geändert werden, die Bedeutung des Absetzens der Behandlung mit Harnsäure-senkenden Arzneimitteln im Hinblick auf die Maskierung der Ergebnisse der Serum-Harnsäurewerte (und dadurch eine Erhöhung des Risikos für Infusions- und anaphylaktische Reaktionen) hervorzuheben. Die überarbeitete Reihenfolge der beiden entsprechenden Absätze dient zur Betonung der Korrelation zwischen einer begleitenden Anwendung von Urat-senkenden Arzneimitteln und der Messung der Harnsäurewerte im Serum. Darüber hinaus wurde als weitere Änderung die Verlängerung der Beobachtungszeit nach dem Ende der Infusion von 1 Stunde auf 2 Stunden als Vorsichtsmaßnahme und die Aussage, dass auch Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ berichtet wurden, aufgenommen.

Auf Grundlage der verfügbaren Daten zu Anaphylaxie und Infusionsreaktionen sah der Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) Änderungen in der Produktinformation daher als gerechtfertigt an.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Pegloticase der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das den Wirkstoff Pegloticase enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, positiv ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.