

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KRYSTEXXA 8 mg solution concentrée à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 8 mg de pégloticase (solution concentrée à 8 mg/ml). Le dosage indique la quantité de la partie uricase de la pégloticase, sans tenir compte de la pégylation.

La substance active pégloticase est un conjugué covalent d'uricase produit par une souche génétiquement modifiée d'*Escherichia coli* et de monométhoxypoly (éthylène glycol).

L'activité de ce produit ne doit pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non-pégylée de la même classe thérapeutique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution concentrée à diluer pour perfusion.

Solution transparente à légèrement opalescente, incolore, de pH $7,3 \pm 0,3$.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

KRYSTEXXA est indiqué pour le traitement de la goutte tophacée chronique, invalidante et sévère, chez les patients adultes, qui peuvent également présenter une atteinte articulaire avec érosions osseuses et chez lesquels des inhibiteurs de la xanthine oxydase à la dose maximale médicalement appropriée n'ont pas permis de normaliser l'acide urique sérique ou chez lesquels ces médicaments sont contre-indiqués (voir rubrique 4.4).

La décision de traiter par KRYSTEXXA doit être fondée sur une évaluation continue des bénéfices et des risques pour chaque patient (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes, expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la goutte chronique sévère et réfractaire.

Le médicament doit être administré dans un service médical et par des professionnels de la santé formés pour prendre en charge l'anaphylaxie et les réactions aux perfusions. Une surveillance étroite est requise pendant la perfusion et pendant au moins 2 heures après la fin de la perfusion. Des équipements de réanimation doivent être disponibles. Des réactions de type hypersensibilité retardée ont également été signalées.

Posologie

La dose recommandée est de 8 mg de pégloticase, administrée par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines.

Préalablement à la perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication afin de minimiser le risque de réactions liées à la perfusion, par exemple un antihistaminique la veille au soir, puis à

nouveau environ 30 minutes avant la perfusion, ainsi que du paracétamol et un corticostéroïde juste avant chaque perfusion (voir rubrique 4.4).

La surveillance du taux d'acide urique sérique est requise avant chaque perfusion. KRYSTEXXA ne doit pas être administré si deux taux consécutifs supérieurs à 6 mg/dl (360 µmol/l) ont été mesurés (voir rubrique 4.4).

Avant de débiter le traitement, et en particulier avant de contrôler les taux d'acide urique sérique, les patients doivent arrêter la prise de médicaments hypo-uricémiants par voie orale. Ils ne doivent pas instaurer de traitement par médicament hypo-uricémiant par voie orale pendant qu'ils sont sous KRYSTEXXA (voir rubrique 4.4).

La durée optimale de traitement n'a pas été établie (voir rubrique 4.4). La durée du traitement doit être fondée sur le maintien de la réponse (taux d'acide urique sérique < 6 mg/dl) et l'évaluation clinique.

Patients insuffisants rénaux

Sur la base de profils d'efficacité et de sécurité similaires de la pégloticase obtenus chez des patients présentant une clairance de la créatinine inférieure et supérieure à 50 ml/min, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de KRYSTEXXA chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

KRYSTEXXA, une fois dilué avec 250 ml de solution de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) ou 9 mg/ml (0,9 %), est administré en perfusion intraveineuse d'une durée d'au moins 2 heures, à un débit d'environ 2 ml/minute.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) et autres troubles métaboliques cellulaires connus pour provoquer une hémolyse et une méthémoglobinémie. Tous les patients présentant un risque plus élevé de déficit en G6PD (par exemple les patients d'ascendance africaine ou méditerranéenne) doivent être soumis à un dépistage du déficit en G6PD avant l'instauration du traitement par KRYSTEXXA.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chaque patient de façon permanente, en prenant en compte l'effet sur la résorption du tophus, ainsi que le risque de réactions à la perfusion, les accès de goutte et l'augmentation éventuelle du risque cardiaque. Le risque à long terme des médicaments prophylactiques pour prévenir les réactions à la perfusion, tels que les glucocorticoïdes, doit également être pris en considération.

Les données relatives au traitement de longue durée issues d'études cliniques contrôlées sont limitées. Il convient d'en tenir compte lors de la prise de décision concernant un traitement d'une durée supérieure à 6 mois.

Réactions liées à la perfusion / Anaphylaxie

KRYSTEXXA peut induire des réponses allergiques sévères, notamment un choc anaphylactique avec arrêt cardiaque. Une attention particulière est recommandée chez les patients présentant une maladie cardio-pulmonaire préexistante.

Les patients doivent recevoir un prétraitement par antihistaminiques, corticostéroïdes et paracétamol et faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition de réactions indésirables suggérant des réactions d'hypersensibilité sévères, notamment une anaphylaxie, pendant au moins une heure après la fin de la perfusion (voir rubrique 4.8). Si une réaction à la perfusion survient pendant l'administration, la perfusion peut être ralentie ou arrêtée et reprise à un débit inférieur, selon l'avis du médecin.

La plupart des réactions liées à la perfusion ont été observées après la perte de la réponse thérapeutique, en raison de l'apparition d'anticorps anti-péglyticase, c'est-à-dire lorsque les valeurs d'acide urique sérique étaient supérieures à 6 mg/dl (360 µmol/l). Par conséquent, le contrôle du taux d'acide urique sérique est requis avant chaque perfusion. Le traitement par KRYSTEXXA doit être interrompu si 2 taux consécutifs supérieurs à 6 mg/dl ont été mesurés.

L'utilisation concomitante d'un traitement par un hypo-uricémiant oral pouvant éventuellement masquer l'augmentation de l'acide urique sérique associée à la perte de la réponse, les patients sous traitement hypo-uricémiant oral concomitant peuvent présenter un risque accru de développer des réactions à la perfusion et/ou une anaphylaxie. Il est par conséquent recommandé d'interrompre les médicaments hypo-uricémiants oraux avant de commencer le traitement et de ne pas instaurer de traitement par des agents hypo-uricémiants oraux pendant la prise de KRYSTEXXA.

Crises aiguës de goutte (accès de goutte)

Une augmentation des accès de goutte est fréquemment observée après l'instauration du traitement et correspond probablement à une mobilisation des dépôts d'urates dans les tissus. Pour diminuer la probabilité d'accès de goutte après l'instauration du traitement par KRYSTEXXA, une prophylaxie par la colchicine ou un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) est recommandée. Il est conseillé de commencer ce traitement 1 semaine avant l'instauration de KRYSTEXXA et de le poursuivre pendant au moins 6 mois, sauf s'il est médicalement contre-indiqué ou non toléré.

Il n'est pas nécessaire d'interrompre KRYSTEXXA en raison d'un accès de goutte, qui doit être pris en charge en parallèle, en fonction des besoins individuels du patient. Un traitement continu par la péglyticase diminue la fréquence et l'intensité des accès de goutte.

Insuffisance cardiaque congestive

KRYSTEXXA n'a pas fait l'objet d'une étude formelle chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, mais un petit nombre de patients présentant des maladies cardiovasculaires préexistantes, qui ont été traités par la péglyticase dans les essais cliniques, ont présenté des exacerbations de leur insuffisance cardiaque congestive. Il convient de faire preuve de prudence chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive et les patients doivent être étroitement surveillés après la perfusion.

Hémolyse et/ou méthémoglobinémie

Si une hémolyse et/ou une méthémoglobinémie survient chez des patients recevant KRYSTEXXA, il faut interrompre le traitement immédiatement et de façon permanente et prendre les mesures appropriées.

Patients de plus de 100 kg de poids corporel

Des taux de réponse plus faibles ont été observés chez les patients de plus de 100 kg de poids corporel (PC) ; cependant, des facteurs de confusion dans un échantillon de petite taille ont entraîné une incertitude quant à la question de savoir si chez les patients de plus de 100 kg PC la dose était optimale pour obtenir un effet. Par ailleurs, des titres élevés d'anticorps anti-péglyticase et des réactions liées à la perfusion avaient tendance à apparaître dans une proportion plus importante de patients dans ce groupe de poids (voir rubrique 4.8).

Reprise du traitement par KRYSTEXXA

Des données très limitées sont disponibles concernant la reprise du traitement après une interruption de plus de quatre semaines. En raison de l'immunogénicité de KRYSTEXXA, les patients reprenant le traitement peuvent présenter un risque accru de développer des réactions liées à la perfusion, notamment une anaphylaxie. Il est par conséquent recommandé de surveiller étroitement les patients recevant de nouveau des perfusions de KRYSTEXXA après une interruption du traitement

Apport de sodium

KRYSTEXXA contient 4,2 mg de sodium (moins de 1 mmol) par dose (essentiellement « sans sodium »).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Comme les anticorps anti-péglotricase peuvent se lier à la partie PEG de KRYSTEXXA, ils sont susceptibles de se lier à d'autres produits pégylés. On ne sait pas si le développement d'anticorps anti-PEG peut diminuer l'efficacité d'autres médicaments pégylés.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation chez les femmes enceintes. Une étude du développement fœto-embryonnaire menée chez le rat n'a pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Les résultats des études en cours sur la toxicité pour la reproduction ne sont pas disponibles (voir rubrique 5.3). KRYSTEXXA n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la péglotricase ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut être exclu. KRYSTEXXA ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement, sauf si un bénéfice évident pour la mère peut compenser le risque inconnu pour le nouveau-né ou le nourrisson.

Fécondité

L'effet sur la fécondité masculine et féminine n'a pas été étudié.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

KRYSTEXXA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients ressentent des symptômes liés au traitement affectant leur capacité de concentration et de réaction (par exemple des maux de tête ou des vertiges), il leur est recommandé de ne pas conduire ou utiliser des machines jusqu'à ce que l'effet disparaisse.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans des essais cliniques contrôlés, les réactions indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient l'anaphylaxie, qui survenait à une fréquence de 6,5 % (8/123) chez des patients traités par 8 mg toutes les 2 semaines; des réactions à la perfusion, qui apparaissaient à une fréquence de 26 %, ainsi que des accès de goutte, qui étaient plus fréquents au cours des 3 premiers mois du traitement.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables rapportés durant les essais cliniques de phase 3 (voir Tableau 1 ci-dessous) : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de

fréquence et classe de systèmes d'organes, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent : hyperglycémie Peu fréquent : hyperkaliémie
Affections cardiaques	Peu fréquent : exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : nausée Fréquent : vomissement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : dermatite, urticaire, prurit, irritation cutanée, peau sèche Peu fréquent : cellulite
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent : accès de goutte Fréquent : gonflement des articulations
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée : hémolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : réaction liée à la perfusion Fréquent : anaphylaxie, symptômes grippaux

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion peuvent survenir après la mise en place de toute perfusion, malgré une prémédication des patients par un antihistaminique oral, un corticostéroïde intraveineux et/ou du paracétamol ; elles se produisent en général pendant la perfusion ou dans l'heure qui suit la fin de la perfusion. La première réaction liée à la perfusion se produit généralement après la 2^e, la 3^e ou la 4^e perfusion.

Les signes et symptômes les plus fréquents des réactions locales à la perfusion sont les suivants : érythème, prurit et éruption. Les signes et symptômes les plus fréquents des réactions systémiques à la perfusion sont les suivants : urticaire, dyspnée, bouffées vasomotrices, hyperhydrose, gêne ou douleur dans la poitrine, frissons et hypertension.

L'anaphylaxie (qui se caractérise par un stridor, une respiration sifflante, un œdème péribuccal et lingual ou une instabilité hémodynamique, avec ou sans éruption ou urticaire) est survenue chez 14 (5,1 %) des 273 patients traités au total par KRYSTEXXA dans les études cliniques. Un patient traité par KRYSTEXXA à raison de 8 mg toutes les 4 semaines a développé une réaction de type hypersensibilité retardée.

Dans les essais cliniques, 91 % des patients ayant développé une réaction liée à la perfusion présentaient un taux d'acide urique sérique supérieur à 6 mg/dl (360 µmol/l), dû au développement d'anticorps anti-pégloticase.

Les réactions liées à la perfusion avaient tendance à survenir en plus forte proportion chez les patients de plus de 100 kg de poids corporel. Les fréquences rapportées étaient respectivement de 54 % chez les patients du groupe de poids allant de 70 à ≤ 100 kg, 70 % chez les patients du groupe de poids > 100 à ≤ 120 kg et 75 % chez les patients du groupe de poids > 120 kg.

De nombreuses réactions liées à la perfusion se résorbaient lorsque la perfusion était ralentie ou arrêtée, avant d'être reprise à un débit plus faible. D'autres disparaissaient sous l'effet d'un traitement de soutien par un apport intraveineux de liquides, de glucocorticoïdes ou d'anti-histaminiques supplémentaires ou après une interruption de la perfusion et un traitement par l'épinéphrine pour les réactions anaphylactiques.

Dans le cadre de la surveillance après commercialisation, des réactions anaphylactiques sévères ont été signalées, notamment une perte de conscience, un collapsus circulatoire et un arrêt cardiaque, qui ont nécessité un transport au service des urgences de l'hôpital.

Accès de goutte

La fréquence des accès de goutte peut augmenter après l'instauration du traitement par KRYSTEXXA, malgré une prophylaxie de la goutte par la colchicine ou des AINS, mais leur fréquence et leur sévérité diminuent après 3 mois de traitement par KRYSTEXXA.

Dans les essais cliniques, le pourcentage de patients ayant eu des accès de goutte au cours des 3 premiers mois était de 75 % chez les patients traités par KRYSTEXXA à raison de 8 mg toutes les 2 semaines, contre 54 % des patients sous placebo. Ces chiffres sont à comparer avec des fréquences des accès de goutte de 41 % et de 67 % dans les mêmes groupes durant les 3 mois suivants et le fait que les accès de goutte étaient peu fréquents chez les patients ayant reçu de la péglicase à raison de 8 mg toutes les 2 semaines pendant plus d'un an.

Immunogénicité

Dans les essais cliniques, 89 % des patients traités par KRYSTEXXA à raison de 8 mg toutes les 2 semaines et 15 % des patients du groupe placebo ont développé des anticorps anti-péglicase (IgM et IgG). Des anticorps anti-PEG sont également apparus chez 41 % des patients traités par KRYSTEXXA à raison de 8 mg toutes les 2 semaines.

Des titres élevés d'anticorps anti-péglicase ont été associés à une impossibilité de maintenir une normalisation des taux d'acide urique (< 6 mg/dl).

Il a été également observé une incidence plus élevée de réactions liées à la perfusion chez les patients présentant des titres élevés d'anticorps anti-péglicase : 46 % (18 sur 39) des patients recevant KRYSTEXXA toutes les 2 semaines, contre 9 % (4 sur 46) des patients présentant des titres d'anticorps faibles ou nuls.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec KRYSTEXXA au cours du développement clinique. La dose maximale administrée en une seule injection intraveineuse pendant les études cliniques était de 12 mg. Un signalement après commercialisation a décrit un cas d'administration du contenu de 2 flacons (16 mg) sans aucune réaction indésirable liée à l'administration de KRYSTEXXA.

Il est recommandé de surveiller les patients en cas de suspicion d'administration d'une surdose et de mettre en place des mesures générales de soutien, car aucun antidote spécifique n'a été identifié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antigoutteux, autres antigoutteux, code ATC : M04AX02

La péglicase est une enzyme uricase conjuguée au MPEG avec un degré moyen de substitution de 40,8 moles de MPEG/mole de protéine (10,2 moles de MPEG/sous-unité monomérique de protéine uricase homotétramérique mature). La masse moléculaire moyenne de la péglicase est d'environ 545 kDa, dont environ 137 kDa correspondent à la partie protéine.

Mécanisme d'action

La péglicase catalyse la conversion de l'acide urique en son métabolite inerte hautement soluble dans l'eau, l'allantoïne, et les sous-produits oxydatifs peroxyde d'hydrogène et dioxyde de carbone. L'allantoïne est éliminée par excrétion rénale, ce qui abaisse le taux d'acide urique sérique. Il se forme

un gradient de concentrations entre l'acide urique sérique et les dépôts d'urate monosodique dans les tissus et les articulations, entraînant la migration de l'urate des tissus et des articulations et le rendant ainsi accessible à la conversion en allantoïne.

Effets pharmacodynamiques

Dans les essais cliniques, les taux moyens d'acide urique plasmatique (AUP) tombaient à 0,7 mg/dl environ 24 heures après la première dose de pégloticase chez les patients traités par KRYSTEXXA à raison de 8 mg toutes les 2 semaines, par comparaison avec un taux moyen d'AUP de 8,2 mg/dl chez les patients sous placebo.

L'acide urique plasmatique diminuait sous l'effet d'une dose ou concentration croissante de pégloticase. Une réduction durable de l'acide urique plasmatique en dessous de la concentration de solubilité de 6 mg/dl a été observée pendant plus de 12 jours avec des doses uniques de 8 mg et 12 mg.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité clinique de KRYSTEXXA ont été évaluées dans un essai pivot de phase III réalisé en double (GOUT 1 et GOUT 2), incluant 212 patients adultes souffrant de goutte chronique et réfractaire à l'allopurinol.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:2:1 pour recevoir 8 mg toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines ou le placebo pendant 6 mois. Le taux moyen d'AUP en début d'étude était de 9,8 mg/dl. Soixante et onze pour cent (71 %) des patients présentaient des tophi en début d'étude. Le nombre moyen d'accès de goutte par patient était de 10 pendant les 18 mois précédant l'entrée dans l'étude.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais était la proportion de patients répondeurs qui atteignaient un taux d'acide urique plasmatique (AUP) inférieur à 0,36 mmol/l (6 mg/dl) pendant au moins 80 % du temps au cours du mois 3 et du mois 6.

Comme le montre le Tableau 2, une proportion plus forte de patients traités par KRYSTEXXA à raison de 8 mg toutes les 2 semaines étaient répondeurs, par comparaison avec les patients ayant reçu le placebo. Chez les répondeurs, les valeurs d'AUP étaient maintenues en dessous de 6 mg/dl pendant toute la période de 6 mois de traitement. Bien que la posologie d'une dose toutes les 4 semaines se soit également avérée efficace en ce qui concerne le critère principal d'évaluation, cette posologie était associée à une fréquence plus élevée de réactions liées à la perfusion.

Tableau 2. Acide urique plasmatique < 6 mg/dl pendant au moins 80 % du temps au cours des mois 3 et 6

Groupe de traitement	N	Nombre (%) de sujets ayant rempli les critères de réponse	Intervalle de confiance à 95 % ¹	Valeur de p ²
GOUT³ 1				
Pégloticase à raison de 8 mg toutes les 2 semaines	43	20 (47 %)	[32 %, 61 %]	< 0,001
Pégloticase à raison de 8 mg toutes les 4 semaines	41	8 (20 %)	[7 %, 32 %]	0,044
Placebo	20	0 (0 %)		
GOUT³ 2				
Pégloticase à raison de 8 mg toutes les 2 semaines	42	16 (38 %)	[23 %, 53 %]	< 0,001
Pégloticase à raison de 8 mg toutes les 4 semaines	43	21 (49 %)	[34 %, 64 %]	< 0,001
Placebo	23	0 (0 %)		

¹ Intervalle de confiance à 95 % pour les différences de pourcentage de répondeurs entre le groupe pégloticase et le groupe placebo

² Valeur de p calculée en utilisant le test exact de Fisher pour la comparaison groupe pégloticase vs groupe placebo

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

L'effet du traitement sur les tophi a été évalué en utilisant la photographie numérique standardisée et l'analyse d'images par un lecteur central, qui ne connaissait pas les traitements attribués (en aveugle). Comme le montre le Tableau 3 pour le mois 6, le pourcentage de patients ayant développé une réponse complète (RC) contre le tophus (définie comme correspondant à 100 % de résorption d'au moins un tophus cible, sans apparition de nouveaux tophi ni progression de tophi existants) était de 29,0 % chez les patients traités par 8 mg de pégloticase toutes les 2 semaines, contre 6,9 % chez les patients sous placebo, en excluant les patients avec des données manquantes, considérés comme un échec.

Tableau 3. Résultats d'ensemble de la résorption complète du tophus (analyse des données regroupées des études GOUT 1 et GOUT 2)

Moment de l'évaluation	8 mg de pégloticase toutes les 2 semaines (N = 62)		Placebo (N = 29)		Valeur de p ³
	N ¹	Nombre de patients présentant une RC (%) ²	N ¹	Nombre de patients présentant une RC (%) ²	
Semaine 13	46	10 (16,1%)	25	0 (0,0%)	p ≤ 0,05
Semaine 19	44	16 (25,8%)	26	2 (6,9%)	p ≤ 0,05
Semaine 25	40	18 (29,0%)	25	2 (6,9%)	p ≤ 0,05

¹ Nombre de patients pour lesquels des données sont disponibles

² Les patients avec des données manquantes ont été classés comme échec.

³ Valeurs de p fondées sur le test exact de Fisher pour la comparaison pégloticase versus placebo

Les scores HAQ-PGA (*Health Assessment Questionnaire - Physician Global Assessment* : Questionnaire d'évaluation de la santé - Score global évalué par l'investigateur) étaient de 42,4 en début d'étude contre 27,1 à la semaine 25 chez les patients traités par la pégloticase à raison de 8 mg toutes les 2 semaines, comparés à 51,6 contre 53,4 dans le groupe placebo (p ≤ 0,001).

Les scores HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire - Disability Index* : Questionnaire d'évaluation de la santé - Indice d'invalidité) étaient de 1,1 en début d'étude contre 0,84 à la semaine 25 chez les patients traités par la pégloticase à raison de 8 mg toutes les 2 semaines, comparés à 1,2 contre 1,3 dans le groupe placebo (p ≤ 0,01). Les scores d'évaluation de la douleur utilisant une échelle analogique visuelle étaient de 44,2 en début d'étude contre 28,4 à la semaine 25 chez les patients traités par la pégloticase à raison de 8 mg toutes les 2 semaines, comparés à 53,9 contre 57,2 dans le groupe placebo (p ≤ 0,001).

Parmi les autres critères secondaires d'évaluation, une diminution par rapport au début d'étude du nombre d'articulations douloureuses et enflées a été observée chez les patients traités par KRYSTEXXA toutes les 2 semaines, alors qu'il n'y avait que peu de variation chez les patients sous placebo.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec KRYSTEXXA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement et/ou la prévention de l'hyperuricémie liée au syndrome de lyse tumorale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

KRYSTEXXA a été administré en perfusion intraveineuse avec un T_{max} de 2,25 h (intervalle: 1,92 - 4,25 h pour la dose initiale). Il y avait une possibilité d'accumulation avec la posologie de KRYSTEXXA de 8 mg toutes les deux semaines, du fait de la longue demi-vie de la pégloticase (214 h ; intervalle : 123 - 444 h pour la demi-vie terminale). La C_{max} moyenne calculée sur la dernière perfusion était de 2,17 µg/ml (intervalle : 1,25 - 4,77). L'aire moyenne sous la courbe de la

concentration plasmatique de KRYSTEXXA en fonction du temps à l'équilibre ($ASC_{0,t}$) était de $445 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$ (intervalle : $223 - 1\,040 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$). Les études non cliniques ont indiqué que l'élimination de la péglyticase a lieu via l'excrétion rénale/urinaire. Pour la partie PEG, l'excrétion urinaire constitue probablement la principale voie d'élimination.

Les analyses pharmacocinétiques (PK) de population ont montré que l'âge, le sexe et le poids n'influaient pas sur les propriétés pharmacocinétiques de la péglyticase. Les anticorps anti-péglyticase étaient associés à une augmentation de la clairance CL et du V_c déterminés par analyse compartimentale. La clairance était de $0,0145 \text{ l/h}$ avec un intervalle de $0,00904 - 0,0229$ en l'absence d'augmentation des anticorps anti-péglyticase et de $0,0193 \text{ l/h}$ avec un intervalle de $0,00675 - 0,0340$ en présence d'une augmentation des anticorps anti-péglyticase. Le volume de distribution était de $4,45 \text{ l}$ avec un intervalle de $2,62 - 5,89$ en l'absence d'augmentation des anticorps anti-péglyticase et de $5,77 \text{ l}$ avec un intervalle de $2,77 - 10,6$ en présence d'une augmentation des anticorps anti-péglyticase.

Les résultats pharmacocinétiques de phase 1 présentaient une proportionnalité à l'intérieur de l'intervalle des doses ($0,5 - 8 \text{ mg}$), comme le montrent les valeurs de la C_{max} . Cependant, du fait de la variabilité des valeurs de l'ASC, il n'a pas été observé de proportionnalité de l'ASC, ce qui pourrait indiquer une clairance des anticorps chez certains sujets.

L'analyse des propriétés PK/PD a montré que des doses plus élevées étaient associées à des taux d'acide urique plus faibles et une diminution plus rapide de ces taux que des doses plus faibles. La présence d'anticorps dirigés contre la péglyticase, associée à la clairance de la péglyticase, induisait une légère stimulation de l'élimination des urates. Chez les sujets qui n'avaient pas d'anticorps anti-péglyticase éliminant la péglyticase, il a été observé un effet significatif de stimulation sur l'élimination des urates. Ni le poids corporel ni la clairance de la créatinine en début d'étude n'exerçait un effet significatif sur la réponse PD.

Populations spéciales

Aucune étude formelle n'a été menée pour examiner les effets de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques de la péglyticase. 32 % (27 sur 85) du nombre total de patients traités par KRYSTEXXA à raison de 8 mg toutes les 2 semaines présentaient une clairance de la créatinine $\leq 62,5 \text{ ml/min}$.

Aucune étude formelle visant à examiner les effets de l'insuffisance hépatique n'a été réalisée.

Dans les études cliniques, 34 % (29 sur 85) des patients traités par KRYSTEXXA à raison de 8 mg toutes les 2 semaines étaient âgés de 65 ans et plus et 12 % (10 sur 85) étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence générale en matière d'efficacité et de sécurité n'a été observée entre les patients âgés et les plus jeunes, mais une plus grande sensibilité de certains sujets âgés ne peut être exclue. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans et plus.

Les propriétés pharmacocinétiques de KRYSTEXXA n'ont pas été étudiées chez les enfants ni chez les adolescents.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité à doses répétées menées avec KRYSTEXXA chez le rat et le chien, il a été observé une apparition de vacuoles contenant de la péglyticase dans divers tissus. Le degré de vacuolisation et le nombre de tissus concernés se sont avérés dépendre à la fois de la dose de péglyticase administrée et de la durée de l'exposition. La pertinence clinique potentielle de ces résultats est inconnue pour le moment ; aucun effet indésirable n'était cependant associé à la présence de vacuoles.

Aucune étude non clinique visant à évaluer le potentiel cancérigène et mutagène n'a été réalisée.

Dans l'étude menée chez des rates gravides, rien n'indiquait une embryotoxicité ou une tératogénicité pour une exposition 46 fois supérieure à celle atteinte en clinique (ASC). Il n'y avait pas d'effet sur la

fécondité des rats mâles ou femelles. Une étude du développement prénatal et postnatal chez le rat, ainsi qu'une étude du développement fœto-embryonnaire chez le lapin sont en cours.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique dihydraté
Phosphate monosodique dihydraté
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

La stabilité physique et chimique de KRYSTEXXA dilué dans 250 ml de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) ou 9 mg/ml (0,9 %) a été démontrée pour une durée de 4 heures entre 2 °C et 8 °C et à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C), si la solution est préparée comme décrit à la rubrique 6.6. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si la solution diluée n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). La solution doit être utilisée dans les 4 heures qui suivent la dilution (voir rubrique 6.6).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 2 ml (verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert de Téflon et scellé par une capsule en aluminium avec capuchon en polypropylène à opercule, contenant 1 ml de solution concentrée à diluer pour perfusion.

Taille de l'emballage : 1 flacon

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la préparation :

- Le flacon de KRYSTEXXA doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour vérifier l'absence de particules et de coloration avant dilution et administration. Seules les solutions qui sont transparentes à légèrement opalescentes, incolores et exemptes de particules visibles doivent être utilisées.
- Utiliser une technique aseptique appropriée pour la préparation de la perfusion. Le flacon ne doit pas être agité.
- Aspirer 1 ml de KRYSTEXXA du flacon dans une seringue stérile.
- Injecter 1 ml de KRYSTEXXA dans une seule poche de 250 ml de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) ou de solution injectable pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %).

- Retourner doucement plusieurs fois la poche de perfusion contenant la solution diluée de KRYSTEXXA pour bien mélanger. Ne pas agiter la poche de perfusion contenant KRYSTEXXA dilué.
- Avant administration, amener la solution diluée de KRYSTEXXA à température ambiante. Ne jamais soumettre KRYSTEXXA en flacon ou dilué dans un liquide pour perfusion intraveineuse à un moyen de chauffage artificiel (par exemple eau chaude, four à micro-ondes).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/810/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 08/01/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHE**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

PSUR

Le cycle du PSUR du médicament doit suivre les obligations standard.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

- **obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
<p>M0402 : Étude observationnelle de la pégloticase menée à l'échelle de l'UE après commercialisation</p> <p>Le demandeur doit mener une étude observationnelle de longue durée à l'échelle de l'UE d'ici fin décembre 2018, portant sur la sécurité de l'utilisation de la pégloticase chez des patients adultes hyperuricémiques souffrant de goutte tophacée chronique, invalidante et sévère et sur les données d'efficacité et de sécurité chez des patients soumis à une nouvelle exposition. Le demandeur doit présenter des rapports intermédiaires annuels.</p>	<p>Protocole de l'étude dans les deux mois qui suivent la décision de la Commission</p>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE EN CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KRYSTEXXA 8 mg solution concentrée à diluer pour perfusion
péglicase

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 8 mg de péglicase (solution concentrée à 8 mg/ml)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, chlorure de sodium, eau
pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution concentrée à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.
Ne pas agiter.
Réservé à un usage unique.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/810/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

KRYSTEXXA 8 mg solution concentrée à diluer pour perfusion
péglyticase
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

8 mg / 1 ml

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

KRYSTEXXA 8 mg solution concentrée à diluer pour perfusion pégloticase

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que KRYSTEXXA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser KRYSTEXXA
3. Comment utiliser KRYSTEXXA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver KRYSTEXXA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que KRYSTEXXA et dans quel cas est-il utilisé ?

KRYSTEXXA contient la substance active pégloticase. La pégloticase appartient à la classe des antigoutteux.

La pégloticase est utilisée pour le traitement de la goutte chronique sévère chez les patients adultes qui présentent également un ou plusieurs dépôt(s) douloureux de cristaux d'acide urique sous la peau entraînant des difficultés à réaliser les activités quotidiennes et qui ne répondent pas à d'autres antigoutteux ou qui ne peuvent pas en prendre.

Comment KRYSTEXXA agit-il ?

Les personnes atteintes de goutte ont trop d'acide urique dans le corps. L'acide urique se dépose dans les articulations, les reins et d'autres organes sous forme de cristaux, pouvant provoquer douleurs profondes, rougeurs et gonflements (inflammations).

KRYSTEXXA contient une enzyme appelée uricase, qui transforme l'acide urique en une substance appelée allantoïne, facilement éliminée dans les urines.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser KRYSTEXXA ?

N'utilisez jamais KRYSTEXXA

- si vous êtes allergique à la pégloticase, à d'autres uricases ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous souffrez d'un problème sanguin rare appelé déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou favisme. Votre médecin peut vous proposer un test de recherche du déficit en G6PD avant que vous commenciez le traitement par KRYSTEXXA.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser KRYSTEXXA :

- si vous prenez d'autres médicaments pour diminuer votre taux d'acide urique
- si vous avez été informé(e) du fait que vous souffrez d'insuffisance cardiaque
- si l'on vous a déjà dit que vous présentez un déficit en enzyme provoquant une anémie

- **si vous pesez plus de 100 kg**
- **si vous avez été traité(e) par KRYSTEXXA auparavant.**

Surveillance pendant le traitement

Votre médecin réalisera une analyse de sang afin de mesurer vos taux d'acide urique avant chaque dose, de façon à s'assurer que vous devez poursuivre le traitement par KRYSTEXXA.

Enfants et adolescents

KRYSTEXXA n'a pas été étudié chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans. Ce médicament n'est donc pas recommandé pour ce groupe d'âge.

Autres médicaments et KRYSTEXXA

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments qui abaissent les taux d'urates (comme l'allopurinol ou Febuxostat) ou des médicaments contenant du polyéthylène glycol (PEG) (tels que l'interféron pégylé ou la doxorubicine). Ces médicaments peuvent augmenter chez vous le risque de développer une réaction à la perfusion.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. N'utilisez pas KRYSTEXXA si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, car les effets qu'il aura sur vous-même ou sur votre bébé ne sont pas connus.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

KRYSTEXXA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur votre capacité à conduire. Si vous ne vous sentez pas bien, ressentez des symptômes tels qu'une sensation vertigineuse ou des maux de tête ou si vous êtes fatigué(e) après avoir reçu KRYSTEXXA, vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines.

KRYSTEXXA contient du sodium

KRYSTEXXA contient 4,2 mg de sodium par dose, ce qui signifie qu'il ne contient pratiquement pas de sodium.

3. Comment utiliser KRYSTEXXA

KRYSTEXXA doit vous être administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère expérimenté(e) dans le traitement de la goutte chronique sévère dans un centre de soins.

Quelle quantité de KRYSTEXXA est administrée

La dose recommandée de KRYSTEXXA est de 8 mg. Cette dose n'est pas ajustée en fonction du poids, de l'âge ou d'une maladie rénale.

Avant de commencer le traitement par KRYSTEXXA, votre médecin peut vous recommander de prendre d'autres médicaments (tels qu'un antihistaminique, du paracétamol et un corticostéroïde) pour contribuer à diminuer le risque que vous développiez des réactions liées à la perfusion, dû à ce traitement. Prenez ces médicaments comme votre médecin vous le recommande.

Comment KRYSTEXXA est-il administré

KRYSTEXXA est injecté lentement dans une veine (perfusion IV) et votre traitement durera environ 2 heures, parfois plus. Si vous développez une réaction pendant la perfusion, votre médecin peut arrêter ou ajuster le traitement. Votre médecin peut également vous demander d'attendre après votre traitement, pour être sûr que vous ne développez pas de réaction liée à la perfusion.

KRYSTEXXA vous sera administré toutes les 2 semaines.

Si vous arrêtez le traitement par KRYSTEXXA et qu'ensuite vous le recevez de nouveau, vous pouvez présenter un risque accru de développer des réactions liées à la perfusion, notamment des réactions allergiques aiguës sévères (anaphylaxie) ; c'est pourquoi votre médecin vous surveillera étroitement lorsque vous reprendrez le traitement.

Votre médecin procédera également à une analyse de sang pour mesurer vos taux d'acide urique avant administration d'une nouvelle dose, afin de s'assurer que vous devez continuer le traitement par KRYSTEXXA.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables graves le plus fréquemment rapportés sont les suivants : réactions allergiques aiguës sévères (**fréquent**), réactions à la perfusion (**très fréquent**) et accès de goutte (**très fréquent**).

KRYSTEXXA sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère, qui vous surveillera pour détecter l'apparition d'éventuels effets indésirables pendant l'administration de KRYSTEXXA et pendant quelque temps après son administration.

Les réactions allergiques sévères (**fréquent**) comprennent l'évanouissement, une chute soudaine de la pression artérielle et l'arrêt cardiaque. Les réactions allergiques surviennent en général dans les 2 heures qui suivent la perfusion, mais peuvent également apparaître plus tard.

Si vous constatez soudainement :

- un gonflement de la gorge, de la langue ou d'autres parties de votre corps
- que vous avez la gorge serrée, la voix enrouée ou des difficultés à avaler
- que vous avez le souffle court, la respiration sifflante ou des difficultés à respirer
- une éruption, des démangeaisons ou une urticaire

parlez-en IMMÉDIATEMENT à votre médecin ou votre infirmier/ère, car chacun de ces signes peut indiquer une réaction allergique grave.

Les signes et symptômes les plus fréquents de réactions locales à la perfusion étaient les suivants : rougeur au niveau du site d'injection, démangeaisons et éruption. Les signes et symptômes les plus fréquents de réaction générale à la perfusion étaient les suivants : urticaire, souffle court, rougeur de la face, transpiration, gêne ou douleur dans la poitrine, frissons et pression artérielle élevée.

Les réactions allergiques sont plus susceptibles de survenir chez les patients qui pèsent plus de 100 kg.

Une augmentation des accès de goutte s'observe fréquemment au début du traitement par KRYSTEXXA. Votre médecin peut vous prescrire des médicaments pour réduire la probabilité d'un accès de goutte après le début du traitement par KRYSTEXXA.

Il n'est pas nécessaire d'arrêter KRYSTEXXA en raison d'un accès de goutte.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) : urticaire, éruption cutanée, démangeaisons, peau sèche ou irritée, nausées

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) : taux élevés de sucre dans le sang, vomissements, gonflement des articulations, symptômes grippaux

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) : aggravation d'un type de maladie cardiaque appelée insuffisance cardiaque congestive, infection cutanée, taux élevés de potassium dans le sang

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : destruction de globules rouges

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver KRYSTEXXA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte en carton après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament sera conservé dans un service médical où il sera administré.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

D'un point de vue bactériologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si la solution diluée n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). La solution doit être utilisée dans les 4 heures qui suivent la dilution.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence de particules ou d'une coloration dans la solution diluée.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient KRYSTEXXA

- La substance active est la pégloticase. Chaque flacon contient 8 mg de pégloticase (solution concentrée à 8 mg/ml).
- Les autres composants sont les suivants : phosphate disodique dihydraté, phosphate monosodique dihydraté, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est ce que KRYSTEXXA et contenu de l'emballage extérieur

KRYSTEXXA 8 mg solution concentrée à diluer pour perfusion est fourni en flacons de verre de 2 ml contenant 1 ml de solution concentrée. KRYSTEXXA est une solution transparente à légèrement opalescente et incolore.

Taille de l'emballage : boîte de 1 flacon.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Crealta Pharmaceuticals Ireland Limited

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

Irlande

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

KRYSTEXXA doit être préparé comme suit :

Instructions pour la préparation :

- Le flacon de KRYSTEXXA doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour vérifier l'absence de particules et de coloration avant dilution et administration. Seules les solutions qui sont transparentes à légèrement opalescentes, incolores et exemptes de particules visibles doivent être utilisées.
- Utiliser une technique aseptique appropriée pour la préparation de la perfusion. Le flacon ne doit pas être agité.
- Aspirer 1 ml de KRYSTEXXA du flacon dans une seringue stérile.
- Injecter 1 ml de KRYSTEXXA dans une seule poche de 250 ml de chlorure de sodium à 4,5 mg/ml (0,45 %) ou de solution injectable pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %).
- Retourner doucement plusieurs fois la poche de perfusion contenant la solution diluée de KRYSTEXXA pour bien mélanger. Ne pas agiter la poche de perfusion contenant KRYSTEXXA dilué.
- Avant administration, amener la solution diluée de KRYSTEXXA à température ambiante. Ne jamais soumettre KRYSTEXXA en flacon ou dilué dans un liquide pour perfusion intraveineuse à un moyen de chauffage artificiel (par exemple eau chaude, four à micro-ondes).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs recommandant la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Ce médicament n'est plus autorisé

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le PSUR concernant la pégloticase, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Des cas de réactions liées à la perfusion ou d'anaphylaxie coïncidant avec l'utilisation concomitante d'un traitement par un hypo-uricémiant oral ont été rapportés dans ce rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) ; il s'agissait de réactions à la perfusion dans 28 cas et de réactions anaphylactiques dans 9 cas. Dans la mesure où la survenue de ces événements indésirables aurait pu être évitée au moins dans certains cas si les patients n'avaient pas reçu un traitement concomitant par des substances hypo-uricémiants, le résumé des caractéristiques du produit doit être amendé de façon à souligner l'importance de l'arrêt du traitement par les agents hypo-uricémiants qui pourraient occulter les résultats des mesures de l'acide urique sérique (et donc augmenter le risque de réactions à la perfusion et de réactions anaphylactiques). Le changement d'ordre des deux paragraphes correspondants vise à mettre l'accent sur la corrélation entre le traitement concomitant par les produits hypo-uricémiants et la mesure de l'acide urique sérique. Par ailleurs, un amendement supplémentaire concernant l'allongement de la durée d'observation après la fin de la perfusion de 1 heure à 2 heures par mesure de précaution a été ajouté, ainsi qu'une mention stipulant que des réactions de type hypersensibilité retardée ont également été signalées.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant l'anaphylaxie et les réactions à la perfusion, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a estimé que des modifications des informations « produit » étaient nécessaires.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs recommandant la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la pégloticase, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du médicament contenant la substance active pégloticase est favorable sous réserve des modifications proposées des informations « produit ».

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.