

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KRYSTEXXA 8 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 8 mg pegloticase (8 mg/ml concentraat). De sterkte heeft betrekking op de hoeveelheid uricase in pegloticase zonder dat de PEGylering in aanmerking wordt genomen.

De werkzame stof pegloticase is een covalent conjugaat van uricase, geproduceerd door een genetisch gemodificeerde stam van *Escherichia coli*, en monomethoxypoly (ethyleenglycol).

De sterkte van dit geneesmiddel dient niet te worden vergeleken met die van een ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit uit dezelfde therapeutische groep.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere tot enigszins opalescente, kleurloze oplossing met een pH van 7,3 +/- 0,3.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

KRYSTEXXA is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, invaliderende, chronische, tofeuze jicht bij volwassen patiënten die tevens erosieve gewrichtsproblemen kunnen hebben en bij wie het niet gelukt is om het serumurinezuur met xanthine-oxidaseremmers in de maximale medisch aangewezen dosis te normaliseren of voor wie deze geneesmiddelen gecontra-indiceerd zijn (zie rubriek 4.4).

De beslissing om de patiënt met KRYSTEXXA te behandelen dient op een voortdurende beoordeling van de baten en risico's voor de individuele patiënt te zijn gebaseerd (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden opgestart en gecontroleerd door gespecialiseerde artsen die ervaring hebben met de diagnostiek en behandeling van ernstige, refractaire, chronische jicht.

Het geneesmiddel dient in een zorgcentrum te worden toegediend door zorgprofessionals die voorbereid zijn om adequaat op anafylaxie en infusiereacties te reageren. Tijdens de infusie en gedurende minstens 2 uur na afloop van de infusie moet de patiënt nauwgezet worden bewaakt. Het is absoluut noodzakelijk dat reanimatieapparatuur beschikbaar is. Daarnaast zijn ook met vertraging optredende overgevoelighedsreacties gemeld.

Dosering

De aanbevolen dosis is 8 mg pegloticase elke twee weken toegediend als een intraveneuze infusie.

De patiënten dienen vóór de infusie premedicatie te krijgen om de kans op infusiegerelateerde reacties te beperken, bijv. een antihistaminicum op de avond voor de infusie en nogmaals ongeveer 30 minuten voor de infusie, alsmede paracetamol en een corticosteroïd vlak voor elke infusie (zie rubriek 4.4).

Vóór elke infusie moet de serumurinezuurspiegel worden gecontroleerd. KRYSTEXXA mag niet worden toegediend indien er twee opeenvolgende spiegels van meer dan 6 mg/dl (360 µmol/l) zijn gemeten (zie rubriek 4.4).

Voordat een patiënt met de behandeling begint, en met name voordat de urinezuurwaarde in serum wordt gecontroleerd, moet de patiënt stoppen met orale uraatverlagende medicatie en in de tijd dat de patiënt met KRYSTEXXA wordt behandeld, mag hij/zij niet met orale uraatverlagende medicatie beginnen (zie rubriek 4.4).

De optimale behandelingsduur is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4). De duur van de behandeling dient op behoud van de respons (serumurinezuurspiegel < 6 mg/dl) en op klinische beoordeling te zijn gebaseerd.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Omdat pegloticase bij patiënten met een creatinineklaring onder 50 ml/min hetzelfde werkzaamheids- en veiligheidsprofiel heeft als bij patiënten met een creatinineklaring boven 50 ml/min, hoeft de dosis bij patiënten met een nierfunctiestoornis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Bij patiënten van 65 jaar en ouder hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van KRYSTEXXA bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

KRYSTEXXA wordt na verdunning met 250 ml natriumchloride-oplossing, 4,5 mg/ml (0,45%) of 9 mg/ml (0,9%), als een intraveneuze infusie toegediend gedurende niet minder dan 2 uur met een stroomsnelheid van ongeveer 2 ml/minuut.

Voor instructies over bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD)-deficiëntie en andere cellulaire stofwisselingsziekten waarvan bekend is dat ze hemolyse en methemoglobinemie veroorzaken. Alle patiënten met een verhoogd risico op G6PD-deficiëntie (bijv. patiënten van Afrikaanse of mediterrane afkomst) dienen op G6PD-deficiëntie te worden gescreend, voordat met KRYSTEXXA wordt begonnen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij elke individuele patiënt dient voortdurend de baten-risicobalans te worden beoordeeld, waarbij de resorptie van jichtknobbels (tofi) in aanmerking wordt genomen, alsmede de kans op infusiereacties, opvlammingen van de jicht en een potentieel verhoogd cardiaal risico. Tevens dient rekening te worden gehouden met het langetermijnsrisico van profylactische geneesmiddelen om infusiereacties te voorkomen, zoals glucocorticoiden.

Er zijn slechts weinig gegevens uit gecontroleerde klinische studies beschikbaar die op langdurige behandeling betrekking hebben. Hiermee dient rekening te worden gehouden indien wordt besloten om een patiënt langer dan 6 maanden te behandelen.

Infusiegerelateerde reacties/anafylaxie

KRYSTEXXA kan ernstige allergische reacties induceren, met inbegrip van een anafylactische shock met hartstilstand. Het is raadzaam om patiënten met reeds bestaand cardiopulmonaal lijden bijzonder goed in de gaten te houden.

De patiënten dienen vooraf te worden behandeld met antihistaminica, corticosteroïden en paracetamol, en moeten tot minstens 1 uur na afloop van de infusie nauwgezet worden gemonitord op het ontstaan van bijwerkingen die op een ernstige overgevoeligheidsreactie wijzen, met inbegrip van anafylaxie (zie rubriek 4.8). Indien tijdens de toediening een infusiereactie optreedt, kan de arts naar eigen goeddunken de infusiesnelheid verlagen, of de infusie beëindigen en deze later weer met een lagere snelheid opstarten.

De meeste infusiegerelateerde reacties zijn waargenomen nadat de therapeutische respons door de ontwikkeling van anti-peglyticase-antistoffen verloren was gegaan, dat wil zeggen als de serumurinezuurspiegel boven 6 mg/dl (360 µmol/l) was gekomen. Daarom moet de serumurinezuurspiegel vóór elke infusie worden gecontroleerd. Indien twee opeenvolgende spiegels van meer dan 6 mg/dl zijn gemeten, dient met KRYSTEXXA te worden gestopt.

Omdat gelijktijdig gebruik van orale uraatverlagende medicatie potentieel de stijging van het serumurinezuur kan maskeren die met responsverlies verband houdt, kunnen patiënten die gelijktijdig orale uraatverlagende medicatie gebruiken een verhoogde kans op infusiereacties en/of anafylaxie hebben. Daarom wordt aanbevolen om met orale uraatverlagende medicatie te stoppen voordat met KRYSTEXXA wordt begonnen en om niet met orale uraatverlagende medicatie te beginnen in de tijd dat patiënten met KRYSTEXXA worden behandeld.

Acute jichtaanval (opvlamming van jicht)

Nadat met de behandeling is begonnen, wordt vaak een toename van jicht-opvlammingen gezien, waarschijnlijk als gevolg van mobilisatie van uraat uit weefselslagen. Om het risico op jicht-opvlammingen na de start van de behandeling met KRYSTEXXA te verminderen, wordt profylaxe met colchicine of een niet-steroïdaal ontstekingsremmend geneesmiddel (NSAID) aanbevolen. Het is raadzaam om hier 1 week voor de start van de behandeling met KRYSTEXXA mee te beginnen en er minstens 6 maanden mee door te gaan, tenzij deze profylactica medisch gecontra-indiceerd zijn of niet worden verdragen.

Bij een jicht-opvlamming hoeft de behandeling met KRYSTEXXA niet te worden onderbroken; de jicht-opvlamming dient gelijktijdig te worden behandeld, toegesneden op de individuele patiënt. Continue behandeling met peglyticase verlaagt de frequentie en intensiteit van jicht-opvlammingen.

Congestief hartfalen

KRYSTEXXA is bij patiënten met congestief hartfalen niet formeel onderzocht, maar bij een klein aantal patiënten met pre-existent cardiovasculair lijden die in de klinische studies met peglyticase werden behandeld, is exacerbatie van congestief hartfalen gezien. Bij patiënten met congestief hartfalen dient voorzichtigheid te worden betracht en deze patiënten dienen na de infusie nauwgezet te worden gemonitord.

Hemolyse en/of methemoglobinemie

Indien bij patiënten die met KRYSTEXXA worden behandeld hemolyse en/of methemoglobinemie optreden, moet de behandeling onmiddellijk en blijvend worden gestaakt en moeten er aangewezen maatregelen worden genomen.

Patiënten met een gewicht van meer dan 100 kg

Bij patiënten met een gewicht van meer dan 100 kg werd een geringere respons waargenomen, maar door versturende factoren in de kleine onderzoekspopulatie is het niet duidelijk of de dosis bij deze patiënten van meer dan 100 kg optimaal was om een effect te bereiken. Tevens kwam bij patiënten in deze gewichtsklasse wat vaker een hoge titer van anti-peglyticase-antistoffen en infusiegerelateerde reacties voor (zie rubriek 4.8).

Herbehandeling met KRYSTEXXA

Er bestaan slechts heel weinig gegevens over herbehandeling nadat de toediening van KRYSTEXXA langer dan 4 weken was onderbroken. Vanwege de immunogeniteit van KRYSTEXXA kunnen patiënten die opnieuw worden behandeld een verhoogde kans op infusiegerelateerde reacties, met inbegrip van anafylaxie, hebben. Daarom wordt aanbevolen om patiënten nauwgezet te bewaken als na een onderbreking van de behandeling weer met KRYSTEXXA-infusies wordt begonnen.

Natriumopname

KRYSTEXXA bevat 4,2 mg natrium (minder dan 1 mmol) per dosis (eigenlijk natriumvrij).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Omdat anti-peglyticase-antistoffen aan het PEG-deel van KRYSTEXXA kunnen binden, kunnen ze potentieel ook aan andere gePEGyleerde middelen binden. Het is niet bekend of de ontwikkeling van anti-PEG-antistoffen de werkzaamheid van andere gePEGyleerde geneesmiddelen kan verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen. Het embryofoetale ontwikkelingsonderzoek bij ratten duidt niet op directe of indirect schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. De resultaten van de lopende studies naar reproductietoxiciteit zijn niet beschikbaar (zie rubriek 5.3). KRYSTEXXA wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of peglyticase/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom mag KRYSTEXXA niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, tenzij het voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het onbekende risico voor de pasgeborene/zuigeling.

Vruchtbaarheid

Het effect op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen is niet onderzocht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

KRYSTEXXA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het is raadzaam dat patiënten met behandelingsgerelateerde symptomen die een negatieve invloed op hun concentratie- en reactievermogen hebben (bijv. hoofdpijn of duizeligheid) geen auto besturen en geen machines bedienen, totdat de klachten zijn afgenomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstige bijwerkingen die in gecontroleerde klinische studies het vaakst werden gerapporteerd, zijn anafylaxie (werd gezien bij 6,5% (8/123) van de patiënten die elke 2 weken met 8 mg werden behandeld), infusiereacties (bij 26% van de patiënten) en jicht-opvlammingen, die tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling vaker voorkwamen.

Bijwerkingentabel

Voor de indeling van de bijwerkingen die in de fase III klinische studies zijn gerapporteerd (zie tabel 1 hieronder) is de volgende afspraak gehanteerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep en systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst gepresenteerd.

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak: hyperglykemie Soms: hyperkaliëmie
Hartaandoeningen	Soms: exacerbatie van congestief hartfalen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak: misselijkheid Vaak: braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak: dermatitis, urticaria, jeuk, huidirritatie, droge huid Soms: cellulitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Zeer vaak: jicht-opvlamming Vaak: gewrichtszwelling
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend: hemolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: infusiegerelateerde reactie Vaak: anafylaxie, influenza-achtige ziekte

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties kunnen na de start van elke infusie optreden, ook als de patiënt vooraf met een oraal antihistaminicum, een intraveneus corticosteroïd en/of paracetamol is behandeld. Doorgaans treden de infusiegerelateerde reacties tijdens de infusie op of binnen 1 uur nadat de infusie is beëindigd. Meestal wordt de eerste infusiereactie na de tweede tot vierde infusie gezien.

De meest voorkomende klachten en symptomen van lokale infusiereacties zijn: erytheem, jeuk en huiduitslag. De meest voorkomende klachten en symptomen van systemische infusiereacties zijn: urticaria, dyspnoe, blozen ('flushing'), hyperhidrose, pijn of een vervelend gevoel op de borst, koude rillingen en hypertensie.

Anafylaxie (gekenmerkt door piepende of gierende ademhaling, zware ademhaling, perioraal/linguaal oedeem of hemodynamische instabiliteit, met of zonder huiduitslag of urticaria) is gezien bij 14 (5,1%) van de in totaal 273 patiënten die in klinische studies met KRYSTEXXA zijn behandeld. Bij één patiënt, die elke 4 weken met 8 mg KRYSTEXXA werd behandeld, trad een vertraagde overgevoelighedsreactie op.

In klinische studies was de serumurinezuurspiegel bij 91% van de patiënten die een infusiegerelateerde reactie doormaakten, hoger dan 6 mg/dl (360 µmol/l) als gevolg van de ontwikkeling van anti-peglycase-antistoffen.

De infusiegerelateerde reacties kwamen wat vaker voor bij patiënten met een gewicht van meer dan 100 kg. Infusiegerelateerde reacties werden respectievelijk gerapporteerd bij 54% van de patiënten in de gewichtsgroep van 70 tot ≤ 100 kg, 70% van de patiënten in de gewichtsgroep van > 100 tot ≤ 120 kg, en 75% van de patiënten in de gewichtsgroep van > 120 kg.

Veel infusiegerelateerde reacties verdwenen nadat de infusiesnelheid was verlaagd, of nadat de infusie werd beëindigd, en later weer met een lagere snelheid werd opgestart. Andere infusiegerelateerde reacties verdwenen met ondersteunende therapie met intraveneuze vochttoediening, additionele glucocorticoïden of antihistaminica, of nadat de infusie was gestaakt, en met toediening van epinefrine in geval van een anafylactische reactie.

Sinds het middel in de handel is, zijn ernstige anafylactische reacties gemeld, zoals bewustzijnsverlies, circulatoire collaps en hartstilstand, waarvoor de patiënt met spoed naar het ziekenhuis moest worden vervoerd.

Jicht-opvlammingen

Na de start van de KRYSTEXXA-behandeling kan de frequentie van jicht-opvlammingen toenemen, ook bij patiënten die jichtprofylaxe met colchicine of NSAID's krijgen, maar de frequentie en ernst van de jicht nemen na 3 maanden van behandeling met KRYSTEXXA af.

In klinische studies had 75% van de patiënten die elke 2 weken met 8 mg KRYSTEXXA werden behandeld in de eerste 3 maanden opvlammingen, vergeleken met 54% van de met placebo behandelde patiënten. In de daaropvolgende 3 maanden daarentegen waren deze percentages respectievelijk 41% en 67%, terwijl nog maar zelden jicht-opvlammingen voorkwamen bij patiënten die langer dan een jaar met pegloticase 8 mg elke 2 weken werden behandeld.

Immunogeniteit

In klinische studies ontwikkelde 89% van de patiënten die elke 2 weken met 8 mg KRYSTEXXA waren behandeld anti-pegloticase-antistoffen (IgM en IgG) versus 15% van de patiënten die placebo kregen. Van de patiënten die elke 2 weken met 8 mg KRYSTEXXA waren behandeld, ontwikkelde 41% tevens anti-PEG-antistoffen.

Een hoge titer van anti-pegloticase-antistoffen werd geassocieerd met het niet kunnen handhaven van een normale urinezuurspiegel (< 6mg/dl).

Bij patiënten met een hoge titer van anti-pegloticase-antistoffen was ook de incidentie van infusiereacties hoger: 46% (18 van 39) van de patiënten in de groep die elke 2 weken KRYSTEXXA kreeg, vergeleken met 9% (4 van 46) van de patiënten met een lage of geen antistoftiter.

4.9 Overdosering

Tijdens de klinische ontwikkeling is geen enkel geval van overdosering van KRYSTEXXA gerapporteerd. De maximale gift die in de klinische studies als enkelvoudige, intraveneuze dosis werd toegediend, was 12 mg. Een 'post-marketing'-rapport documenteerde de toediening van de inhoud van 2 injectieflacons (16 mg), waarbij geen bijwerking optrad die met de toediening van KRYSTEXXA verband zou kunnen houden.

Het is raadzaam om patiënten die vermoedelijk een overdosis hebben gekregen te monitoren en om algemene ondersteunende maatregelen te nemen, aangezien geen specifiek antidotum is geïdentificeerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-jichtpreparaten, andere anti-jichtpreparaten; ATC code: M04AX02

Pegloticase is een uricase-enzym dat met mPEG is geconjugeerd, met een gemiddelde mate van substitutie van 40,8 mPEG-moleculen/eiwitmolecuul (10,2 mPEG-moleculen/monomere subeenheid van het rijpe homotetramere uricase-eiwit). De gemiddelde moleculaire massa van pegloticase bedraagt ongeveer 545 kDa, waarvan de eiwitgroep ongeveer 137 kDa uitmaakt.

Werkingsmechanisme

Pegloticase katalyseert de omzetting van urinezuur in de inerte, zeer goed in water oplosbare metaboliet allantoïne, met waterstofperoxide en kooldioxide als oxidatieve bijproducten. Allantoïne wordt via renale excretie uit het lichaam verwijderd, waardoor de serumspiegel van urinezuur afneemt. Dit leidt tot een concentratiegradiënt tussen het urinezuur in het serum en de neerslagen van mononatriumuraat in de weefsels/gewrichten, waardoor het urinezuur uit de weefsels/gewrichten migreert en toegankelijk wordt voor omzetting in allantoïne.

Farmacodynamische effecten

In klinische studies was de gemiddelde spiegel van plasma-urinezuur (PUA) ongeveer 24 uur na toediening van de eerste dosis pegloticase aan de patiënten die elke 2 weken 8 mg KRYSTEXXA kregen tot 0,7 mg/dl gedaald, vergeleken met een gemiddelde PUA van 8,2 mg/dl bij de patiënten die met placebo werden behandeld.

De plasma-urinezuurspiegel daalde sterker naarmate de dosis of concentratie pegloticase hoger was. Met enkelvoudige doses van 8 mg en 12 mg werd een langdurige daling van de plasma-urinezuurspiegel tot onder de oplosbaarheidsconcentratie van 6 mg/dl gezien, die meer dan 12 dagen aanhield.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van KRYSTEXXA werden beoordeeld in twee fase III kernstudies met identieke opzet (GOUT 1 en GOUT 2), die werden uitgevoerd bij 212 volwassen patiënten met chronische jicht die refractair was voor allopurinol.

De patiënten werden in een verhouding van 2:2:1 gerandomiseerd naar 8 mg pegloticase elke 2 weken of elke 4 weken of naar placebo gedurende 6 maanden. De gemiddelde uitgangs-PUA was 9,8 mg/dl. Bij aanvang van de studies had 71% van de patiënten jichtknobbels. Het gemiddelde aantal jicht-opvlammingen per patiënt in de periode van 18 maanden vóór opname in de studie was 10.

Het primaire eindpunt was in beide studies de proportie responders die een plasma-urinezuurspiegel (PUA) van minder dan 0,36 mmol/l (6 mg/dl) bereikte gedurende minstens 80% van de tijd in maand 3 en maand 6.

Zoals uit tabel 2 blijkt, waren patiënten die elke 2 weken met KRYSTEXXA werden behandeld vaker responders dan de patiënten die placebo kregen. Bij de responders bleef de PUA-waarde tijdens de hele behandelingsperiode van 6 maanden onder 6 mg/dl. Ook het 4-wekelijks regime liet werkzaamheid voor het primaire eindpunt zien, maar dit regime werd met een grotere frequentie van infusiereacties geassocieerd.

Tabel 2. Plasma-urinezuur < 6 mg/dl gedurende minstens 80% van de tijd in maand 3 en maand 6

Behandelingsgroep	N	Aantal (%) proefpersonen dat aan de responscriteria voldeed	95%- betrouwbaarheids- interval ¹	P- waarde ²
GOUT ³ 1				
Pegloticase 8 mg elke 2 weken	43	20 (47%)	[32%, 61%]	< 0,001
Pegloticase 8 mg elke 4 weken	41	8 (20%)	[7%, 32%]	0,044
Placebo	20	0 (0%)		
GOUT ³ 2				
Pegloticase 8 mg elke 2 weken	42	16 (38%)	[23%, 53%]	< 0,001
Pegloticase 8 mg elke 4 weken	43	21 (49%)	[34%, 64%]	< 0,001
Placebo	23	0 (0%)		

¹ 95% betrouwbaarheidsinterval voor verschillen in het aantal responders tussen de pegloticase- en de placebogroep

² p-waarde bij gebruik van de Fisher-exacttoets om de pegloticasegroep en de placebogroep met elkaar te vergelijken

³ GOUT = Gout Outcomes and Urate-lowering Therapy

Het effect van de behandeling op jichtknobbels (tofi) werd beoordeeld met gestandaardiseerde digitale fotografie en beeldanalyse door een centrale lezer, die was geblindeerd voor de toegewezen behandeling. Zoals in tabel 3 is te zien, bereikte 29,0% van de patiënten die elke 2 weken met 8 mg pegloticase waren behandeld een volledige tofusrespons (gedefinieerd als 100% resorptie van minstens een target-tofus, zonder dat een of meer nieuwe tofi waren verschenen of progressie van

bestaande tofi was opgetreden), versus 6,9% van de met placebo behandelde patiënten, waarbij patiënten met ontbrekende data van de analyse werden uitgesloten en als ‘faler’ werden beschouwd.

Tabel 3. Totale complete tofusresorptie (gepoolde analyse van GOUT 1 en GOUT 2)

Beoordelings-tijdstip	8 mg pegloticase elke 2 weken (n = 62)		Placebo (n = 29)		p-waarde ³
	N ¹	Aantal patiënten met complete resorptie (%) ²	N ¹	Aantal patiënten met complete resorptie (%) ²	
week 13	46	10 (16,1%)	25	0 (0,0%)	p≤0,05
week 19	44	16 (25,8%)	26	2 (6,9%)	p≤0,05
week 25	40	18 (29,0%)	25	2 (6,9%)	p≤0,05

¹ Aantal patiënten met beschikbare data

² Patiënten met ontbrekende data werden als faler beschouwd

³ p-waarden bij Fisher-exacttoets om pegloticase en placebo met elkaar te vergelijken

De scores op de HAQ-PGA (Health Assessment Questionnaire [vragenlijst gezondheidsbeoordeling] - Patient Global Assessment [algemene patiëntbeoordeling]) waren bij aanvang van het onderzoek 42,4 en in week 25 27,1 bij de patiënten die elke 2 weken met 8 mg pegloticase waren behandeld, versus 51,6 en 53,4 in de placebogroep (p ≤ 0,001).

De score op de HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire -Disability Index [invaliditeitsindex]) waren bij aanvang van het onderzoek 1,1 en in week 25 0,84 bij de patiënten die elke 2 weken met 8 mg pegloticase waren behandeld, versus 1,2 en 1,3 in de placebogroep (p ≤ 0,01). De pijnscore op een visueel analoge schaal was bij aanvang van het onderzoek 44,2 en in week 25 28,4 bij de patiënten die elke 2 weken met 8 mg pegloticase waren behandeld, versus 53,9 en 57,2 in de placebogroep (p ≤ 0,001).

Wat de andere secundaire eindpunten betreft werd bij de patiënten die elke 2 weken met KRYSTEXXA werden behandeld een afname van het aantal gevoelige en gezwollen gewrichten gezien t.o.v. baseline, terwijl dit aantal bij de patiënten die placebo kregen weinig veranderde.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met KRYSTEXXA in een of meer subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling en/of preventie van hyperurikemie die met het tumorlyssyndroom verband houdt (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

KRYSTEXXA werd toegediend via een intraveneuze infusie met een T_{max} van 2,25 u (bereik: 1,92 – 4,25 u voor de eerste dosis). Bij het schema waarbij elke 2 weken 8 mg KRYSTEXXA werd toegediend, bestond de mogelijkheid van enige accumulatie vanwege de lange halfwaardetijd van pegloticase (214 u; bereik: 123 – 444 u voor de terminale halfwaardetijd). De gemiddelde C_{max} die bij de laatste infusie werd berekend was 2,17 µg/ml (bereik: 1,25 – 4,77). De gemiddelde oppervlakte onder de curve waarin de KRYSTEXXA-plasmaconcentratie is uitgezet tegen de tijd (AUC_{0-∞}) was bij ‘steady state’ 445 u*µg/ml (bereik: 223 – 1040 u*µg/ml). Uit de niet-klinische studies is gebleken dat pegloticase via renale/urinaire excretie wordt uitgescheiden. Voor het PEG-deel is urinaire excretie waarschijnlijk de belangrijkste eliminatieroute.

Uit de farmacokinetische populatieanalyses bleek dat leeftijd, geslacht en gewicht geen invloed had op de farmacokinetiek van pegloticase. Anti-pegloticase-antistoffen waren geassocieerd met een toename van de klaring en het verdelingsvolume, bepaald met compartimentale analyse. De klaring was 0,0145

l/u (bereik: 0,00904 – 0,0229) bij patiënten zonder toename van anti-peglyticase-antistoffen, en 0,0193 l/u (bereik: 0,00675 – 0,0340) bij patiënten met een toename van anti-peglyticase-antistoffen. Het verdelingsvolume was 4,45 l (bereik: 2,62 – 5,89) bij patiënten zonder toename van anti-peglyticase-antistoffen, en 5,77 l (bereik: 2,77 – 10,6) bij patiënten met een toename van anti-peglyticase-antistoffen.

De fase 1-farmacokinetiek bleek binnen het dosisinterval van 0,5 – 8 mg proportioneel, zoals werd teruggezien in de C_{max} -waarden. Vanwege de variabiliteit van de AUC-waarden werd echter geen AUC-proportionaliteit gezien; mogelijk is dit een afspiegeling van antistofklaring bij een aantal van de proefpersonen.

De farmacokinetische/farmacodynamische analyse liet zien dat hogere doses met lagere urinezuurspiegels waren geassocieerd, terwijl deze spiegels bij hogere doses ook sneller daalden dan bij lagere doses. Antistoffen tegen peglyticase die met de klaring van peglyticase verband houden, resulteerden in een geringe stimulering van de eliminatie van uraat. Bij proefpersonen die geen anti-peglyticase-antistoffen hadden die peglyticase klaren, werd een significant effect gezien wat de stimulering van de eliminatie van uraat betreft. Het lichaamsgewicht en de creatinineklaring bij aanvang van het onderzoek hadden geen significant effect op de farmacodynamische respons.

Speciale patiëntgroepen

Er zijn geen formele studies verricht om de effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van peglyticase te onderzoeken. In totaal had 32% (27 van 85) van de patiënten die elke 2 weken met 8 mg KRYSTEXXA werden behandeld een creatinineklaring $\leq 62,5$ ml/min.

Er zijn geen formele studies verricht om de effecten van leverfunctiestoornissen te onderzoeken.

In de klinische studies was 34% (29 van 85) van de patiënten die elke 2 weken met 8 mg KRYSTEXXA werden behandeld 65 jaar of ouder, terwijl 12% (10 van 85) 75 jaar of ouder was. In het geheel genomen werden geen verschillen in veiligheid en werkzaamheid gezien tussen oudere en jongere patiënten, maar er kan niet worden uitgesloten dat sommige ouderen gevoeliger zijn. Voor patiënten van 65 jaar en ouder hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Bij kinderen en adolescenten is de farmacokinetiek van KRYSTEXXA niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies bij ratten en honden waarin de toxiciteit van herhaalde toediening van KRYSTEXXA werd onderzocht, werden in verschillende weefsels vacuolen gezien die peglyticase bevatten. De mate van vacuolisatie en het aantal aangedane weefsels bleek van zowel de toegediende peglyticase-dosis als van de duur van de blootstelling afhankelijk te zijn. De potentiële klinische relevantie van deze bevindingen is op dit moment niet bekend; de aanwezigheid van vacuolen hield echter geen verband met bijwerkingen.

Er zijn geen niet-klinische studies verricht om het carcinogene en mutagene potentieel te evalueren.

In de studie bij zwangere ratten werden geen aanwijzingen voor embryotoxiciteit of teratogeniteit gevonden bij een blootstelling (AUC) die 46 keer hoger was dan de klinische blootstelling. Er werden geen effecten gezien op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten. Er lopen nog studies naar de pre- en postnatale ontwikkeling van ratten, alsook de studie naar de embryofoetale ontwikkeling bij konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatrium-waterstoffosfaat-dihydraat

Natrium-diwaterstoffosfaat-dihydraat
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Er is aangetoond dat KRYSTEXXA, verdund in 250 ml natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) of 9 mg/ml (0,9%), bij 2 °C tot 8 °C en bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) 4 uur fysisch en chemisch stabiel is, indien de oplossing is bereid zoals in rubriek 6.6 is beschreven. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan ze in de koelkast (2 °C tot 8 °C) worden bewaard. De oplossing dient binnen 4 uur na de verdunning te worden gebruikt (zie rubriek 6.6).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Niet schudden.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 2 ml (type I-glas) met een Teflon-gecoate broombutylrubber stop en aluminium verzegeling met een polypropyleen ‘flip-off’-dop, die 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor de bereiding:

- Inspecteer de KRYSTEXXA-injectieflacon vóór de verdunning en toediening visueel op deeltjes en verkleuring. Alleen heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze oplossingen die geen zichtbare deeltjes bevatten, mogen worden gebruikt.
- Hanteer de toepasselijke aseptische techniek bij de bereiding van het infuus. De injectieflacon mag niet worden geschud.
- Trek uit de injectieflacon 1 ml KRYSTEXXA op in een steriele spuit.
- Injecteer 1 ml KRYSTEXXA in een zak (250 ml) met een oplossing van natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) of 9 mg/ml (0,9%) voor injectie voor infusie.
- Keer de infuuszak met de verdunde KRYSTEXXA-oplossing voorzichtig een aantal keren om, zodat de inhoud goed gemengd wordt. De infuuszak met verdunde KRYSTEXXA niet schudden!
- Zorg ervoor dat de verdunde KRYSTEXXA-oplossing voor toediening op kamertemperatuur is gekomen. KRYSTEXXA in een injectieflacon of in een intraveneuze infusievloeistof mag nooit op een kunstmatige manier (bijv. in warm water, magnetron) worden opgewarmd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/810/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/01/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

**A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van het biologisch werkzame bestanddeel

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I. Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau.

PSUR's

De PSUR-cyclus van het geneesmiddel dient de standaardvereisten te volgen.

- **VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **Verplichting voor de uitvoering van voorwaarden na toekenning van de vergunning**

De vergunninghouder zal aan de volgende voorwaarden moeten voldoen binnen de vastgestelde periode:

Omschrijving

Vervaldatum/ deadline

M0402: Observationale studie met pegloticase in de EU na toekenning van de vergunning

De aanvrager dient in de EU een langdurige observationele studie (tot eind december 2018) te verrichten met betrekking tot de veiligheid van pegloticase, toegediend aan volwassen hyperurikemische patiënten met ernstige, invaliderende, chronische, tofeuze jicht, alsook de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten die opnieuw aan pegloticase worden blootgesteld. De aanvrager dient jaarlijks een tussentijds rapport te overleggen.

Studieprotocol
binnen 2 maanden
na het besluit van
de Commissie

BIJLAGE III
ETIKETERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

KRYSTEXXA 8 mg concentraat voor oplossing voor infusie
pegloticase

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke injectieflacon bevat 8 mg pegloticase (8 mg/ml concentraat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatrium-waterstoffosfaat-dihydraat, natrium-diwaterstoffosfaat-dihydraat, natriumchloride, water
voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intraveneus gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Niet schudden.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/810/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DETOEDIENINGSWEG(EN)

KRYSTEXXA 8 mg concentraat voor oplossing voor infusie
pegloticase
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

8 mg / 1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

KRYSTEXXA 8 mg concentraat voor oplossing voor infusie pegloticase

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

KRYSTEXXA bevat de werkzame stof pegloticase. Pegloticase behoort tot de groep van jichtmedicijnen.

Pegloticase wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige, langdurige jicht bij volwassen patiënten die een of meer knobbels (door ophopingen van urinezuurkristallen) onder de huid hebben, waardoor ze hun dagelijkse bezigheden niet goed kunnen uitvoeren, en die niet reageren op andere jichtmedicijnen of andere jichtmedicijnen niet verdragen.

Hoe werkt dit middel?

Mensen met jicht hebben te veel urinezuur in hun lichaam. Het urinezuur hoopt zich als kristallen op in de gewrichten, nieren en andere organen. Dit kan tot heftige pijn, roodheid en zwelling (ontsteking) leiden. KRYSTEXXA bevat een enzym (uricase genaamd) dat urinezuur omzet in een stof (allantoïne genaamd) die gemakkelijk in de urine kan worden uitgescheiden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor andere uricasen of voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U hebt de zeldzame bloedziekte glucose-6-fosfaatdehydrogenase(G6PD)-deficiëntie, ook wel favisme genoemd. Misschien zal uw arts u testen op G6PD, voordat u met KRYSTEXXA begint.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u al medicijnen gebruikt om de urinezuurspiegel te verlagen;
- als u is verteld dat u aan hartfalen lijdt;
- als u ooit is verteld dat u een enzymtekort hebt dat anemie (bloedarmoede) veroorzaakt;
- als u meer dan 100 kilo weegt;
- als u al eerder met KRYSTEXXA bent behandeld.

Controle tijdens de behandeling

Uw arts zal elke keer voordat u KRYSTEXXA krijgt de urinezuurspiegel van uw bloed meten, om er zeker van te zijn dat u het geneesmiddel moet blijven gebruiken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

KRYSTEXXA is niet onderzocht bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar. Daarom wordt dit geneesmiddel niet aangeraden voor deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast KRYSTEXXA nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts. Vooral als u op dit moment andere geneesmiddelen gebruikt die het urinezuur verlagen (zoals allopurinol of febuxostat) of geneesmiddelen die polyethyleenglycol (PEG) bevatten (zoals gepegyleerd interferon of doxorubicine), is het belangrijk dat u dat aan uw arts vertelt. Deze geneesmiddelen kunnen de kans op een infusiereactie vergroten.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Gebruik KRYSTEXXA niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft, omdat niet bekend is welke invloed dit geneesmiddel op u of uw kind zal hebben.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

KRYSTEXXA heeft weinig of geen invloed op de rijvaardigheid. Als u zich niet goed voelt, duizelig bent, hoofdpijn hebt, of moe bent nadat KRYSTEXXA is toegediend, mag u niet autorijden of een machine bedienen.

KRYSTEXXA bevat natrium

KRYSTEXXA bevat 4,2 mg natrium per dosis. Dit houdt in dat het eigenlijk natriumvrij is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

KRYSTEXXA moet in een zorginstelling worden toegediend door een arts of verpleegkundige die ervaring heeft met de behandeling van ernstige, chronische jicht.

Hoeveel KRYSTEXXA krijgt u?

De gebruikelijke dosering KRYSTEXXA is 8 mg. Deze dosering wordt niet bijgesteld voor het gewicht, de leeftijd of een nierziekte.

Uw arts zal u misschien adviseren om vóór de behandeling met KRYSTEXXA andere medicijnen te gebruiken (zoals een antihistaminicum, paracetamol en een corticosteroïd). Daardoor is het risico kleiner dat tijdens de behandeling infusiereacties optreden. Neem deze geneesmiddelen precies in zoals uw arts u dat heeft verteld.

Hoe wordt dit middel toegediend?

KRYSTEXXA wordt langzaam in een ader geïnjecteerd via een zogenoemde intraveneuze infusie. De infusie duurt 2 uur en soms langer. Als tijdens de infusie een reactie bij u optreedt, zal de arts misschien stoppen met de behandeling of de behandeling bijstellen. Ook zal uw arts u misschien vragen om na de behandeling nog even te blijven, zodat hij of zij kan controleren dat u geen infusiereactie krijgt.

U krijgt KRYSTEXXA eens per 2 weken.

Als u met KRYSTEXXA stopt en er later weer mee begint, kan de kans op een infusiereactie groter zijn. Tot de infusiereacties behoren ook ernstige, acute allergische reacties (anafylaxie). Daarom zal de arts u goed in de gaten houden als u weer met de behandeling begint.

Voordat u de volgende dosis krijgt, zal uw arts de urinezuurspiegel van uw bloed meten, om er zeker van te zijn dat u met KRYSTEXXA moet doorgaan.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De ernstige bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld, zijn: ernstige acute allergische reacties (**vaak**), infusiereacties (**zeer vaak**) en opvlammingen van de jicht (**zeer vaak**).

KRYSTEXXA wordt toegediend door een arts of verpleegkundige, die in de gaten zal houden of u tijdens de toediening van KRYSTEXXA en enige tijd erna bijwerkingen krijgt.

Ernstige allergische reacties (komen **vaak** voor) zijn flauwvallen, een plotselinge verlaging van de bloeddruk en hartstilstand. Allergische reacties treden meestal binnen 2 uur na de infusie op, maar kunnen ook later optreden.

Als u plotseling een of meer van de volgende verschijnselen opmerkt:

- een opgezette keel of een zwelling van de tong of een ander lichaamsdeel;
- een dichtgeknepen keel, hese stem of slikproblemen;
- kortademigheid, piepende ademhaling of ademhalingsproblemen;
- uitslag, jeuk of galbulten,

moet u dat ONMIDDELIJK aan de arts of verpleegkundige vertellen, omdat dit verschijnselen van een ernstige allergische reactie kunnen zijn.

De meest voorkomende klachten en verschijnselen van plaatselijke infusiereacties zijn: roodheid op de injectieplaats, jeuk en uitslag. De meest voorkomende klachten en verschijnselen van algemene infusiereacties zijn: galbulten, kortademigheid, een rood gezicht, zweten, pijn of een vervelend gevoel op de borst, koude rillingen en hoge bloeddruk.

Allergische reacties kunnen vaker voorkomen bij patiënten die meer dan 100 kilo wegen.

Vaak wordt gezien dat de opvlammingen van de jicht toenemen als met de KRYSTEXXA-behandeling wordt begonnen. Misschien zal uw arts u medicijnen voorschrijven om de kans te verkleinen dat na de start van KRYSTEXXA-behandeling opvlammingen optreden.

In geval van een opvlamming van de jicht hoeft niet met KRYSTEXXA te worden gestopt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen): galbulten, huiduitslag, jeukende, droge of geïrriteerde huid, en misselijkheid.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen): hoge bloedsuikerspiegel, braken, gewrichtszwelling en griepachtige verschijnselen.

Soms voorkomende bijwerkingen: (kunnen bij 1 op de 100 mensen voorkomen): verergering van congestief hartfalen (een hartziekte), huidinfectie en een verhoogde kaliumspiegel in het bloed.

Frequentie niet bekend (kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld): vernietiging van rode bloedcellen.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit geneesmiddel wordt bewaard in de zorginstelling waar het wordt toegediend.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan ze in de koelkast (2 °C tot 8 °C) worden bewaard. De oplossing dient binnen 4 uur na de verdunning te worden gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verdunde oplossing vaste deeltjes bevat of verkleurd is.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pegloticase. Elke injectieflacon bevat 8 mg pegloticase (8 mg/ml concentraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn dinatrium-waterstoffosfaat-dihydraat, natrium-diwaterstoffosfaat-dihydraat, natriumchloride en water voor injecties.

Hoe ziet KRYSTEXXA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

KRYSTEXXA 8 mg concentraat voor oplossing voor infusie zit in een glazen injectieflacon van 2 ml die 1 ml concentraat bevat. KRYSTEXXA is een heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze oplossing.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

KRYSTEXXA moet als volgt worden bereid:

Instructies voor de bereiding van de oplossing voor infusie:

- Inspecteer de KRYSTEXXA-injectieflacon vóór de verdunning en toediening visueel op deeltjes en verkleuring. Alleen heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze oplossingen die geen zichtbare deeltjes bevatten, mogen worden gebruikt.
- Hanteer de juiste aseptische techniek bij de bereiding van het infuus. De injectieflacon niet schudden!
- Trek uit de injectieflacon 1 ml KRYSTEXXA op in een steriele spuit.
- Injecteer 1 ml KRYSTEXXA in een zak (250 ml) met een oplossing van natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) of 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of infusie.
- Keer de infuuszak met de verdunde KRYSTEXXA-oplossing voorzichtig een aantal keren om, zodat de inhoud goed gemengd wordt. De infuuszak met verdunde KRYSTEXXA niet schudden!
- Zorg ervoor dat de verdunde KRYSTEXXA-oplossing voor de toediening op kamertemperatuur is gekomen. KRYSTEXXA in een injectieflacon of intraveneuze infusievloeistof mag nooit op een kunstmatige manier (bijv. in warm water, magnetron) worden opgewarmd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR AANBEVELING VAN DE
WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor pegloticase, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

In deze PSUR werden meldingen ingediend van infusiegerelateerde reacties of anafylaxie die samen met gelijktijdig gebruik van orale uraatverlagende middelen optraden, waarbij in 28 gevallen een infusiegerelateerde reactie en in 9 gevallen anafylaxie werd gemeld. Aangezien de ontwikkeling van deze bijwerkingen mogelijk minstens in enkele van deze gevallen had kunnen worden voorkomen als de patiënten niet gelijktijdig met uraatverlagende middelen waren behandeld, moet een amendement van de samenvatting van de productkenmerken worden geïmplementeerd. Dit amendement zal zich richten op het belang van het stoppen van de behandeling met urinezuurverlagende middelen vanwege het maskeren van de uitslagen van urinezuurwaarden in serum (waardoor het risico op een infusiegerelateerde reactie of anafylaxie toeneemt). Het omkeren van de volgorde van de twee corresponderende paragrafen heeft als doel het benadrukken van de correlatie tussen gelijktijdig gebruikte medicatie met urinezuurverlagende producten en de bepaling van het urinezuurgehalte in serum. Daarnaast is ook een aanvullend amendement met betrekking tot verlenging van de observatietijd na afloop van de infusie van 1 uur naar 2 uur opgenomen, samen met de verklaring dat ook met vertraging optredende overgevoeligheidsreacties zijn gemeld.

Derhalve, in het licht van de beschikbare gegevens met betrekking tot anafylaxie en infusiegerelateerde reacties is het PRAC van mening dat de wijzigingen in de productinformatie gerechtvaardigd waren.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor pegloticase is het CHMP van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel dat pegloticase bevat gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.