

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kineret® 100 mg/0,67 ml Injektionslösung in Fertigspritze.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede graduierte Fertigspritze enthält 100 mg Anakinra\* in 0,67 ml (150 mg/ml).

\* Humaner Interleukin-1 Rezeptorantagonist (r-metHuIL-1ra), der in *Escherichia coli*-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

### Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Klare, farblose bis weißliche Injektionslösung, die für das Produkt typische, durchsichtige bis weißliche, nicht-kristalline Partikel enthalten kann.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Kineret ist bei Erwachsenen zur Behandlung der Symptome der rheumatoiden Arthritis (RA) in Kombination mit Methotrexat indiziert, die nur unzureichend auf Methotrexat allein ansprechen.

Kineret ist zur Behandlung von Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern ab 8 Monaten mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg indiziert, einschließlich:

- Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID)/Chronisches infantiles neuro-kutaneo-artikuläres Syndrom (CINCA)
- Muckle-Wells-Syndrom (MWS)
- Familiäres kalteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS)

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Kineret sollte von spezialisierten Ärzten, die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von rheumatoider Arthritis bzw. CAPS verfügen, eingeleitet und überwacht werden.

#### Dosierung

##### RA: Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Kineret beträgt 100 mg und wird als subkutane Injektion einmal täglich angewendet. Die Dosis sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit gegeben werden.

CAPS: Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Kleinkinder ab 8 Monaten mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg.

##### Anfangsdosis:

Die empfohlene Anfangsdosis bei allen CAPS-Subtypen beträgt 1–2 mg/kg täglich durch subkutane Injektion. Die therapeutische Reaktion manifestiert sich primär im Rückgang von klinischen Symptomen wie Fieber, Ausschlag, Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen, jedoch ebenso in Entzündungs-

markern im Serum (CRP/SAA-Spiegel) oder dem Auftreten von Krankheits-schüben.

##### Erhaltungsdosis bei leichtem CAPS (FCAS, leichtes MWS):

Normalerweise sind die Patienten durch Beibehaltung der empfohlenen Anfangsdosis (1–2 mg/kg täglich) ausreichend eingestellt.

##### Erhaltungsdosis bei schwerem CAPS (MWS und NOMID/CINCA):

Eine Dosissteigerung kann je nach therapeutischem Ansprechen innerhalb von 1–2 Monaten erforderlich sein. Die übliche Erhaltungsdosis bei schwerem CAPS beträgt 3–4 mg/kg täglich und kann bis maximal 8 mg/kg täglich angepasst werden.

Neben der Evaluierung von klinischen Symptomen und Entzündungsmarkern bei schwerem CAPS empfiehlt sich die Abklärung von Entzündungen des zentralen Nervensystems, einschließlich Innenohr (MRT oder CT, Lumbalpunktion und Audiologie) und Augen (ophthalmologische Untersuchungen), nach den ersten 3 Behandlungsmonaten und danach jeweils alle 6 Monate, bis eine wirksame Behandlungsdosis identifiziert wurde. Bei klinisch gut eingestellten Patienten kann die Untersuchung des ZNS und der Augen jährlich stattfinden.

##### Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit RA nicht erforderlich. Die Dosierung, Art und Dauer der Anwendung entsprechen den Angaben für Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren.

Die Daten zu älteren Patienten mit CAPS sind begrenzt. Eine Dosisanpassung ist erwartungsgemäß nicht erforderlich.

##### Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

RA: Die Wirksamkeit von Kineret bei Kindern mit RA (JIA) im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher nicht nachgewiesen.

CAPS: Dosierung und Verabreichung bei Kindern und Kleinkindern im Alter von 8 Monaten und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg sind gleich wie bei erwachsenen Patienten mit CAPS und richten sich nach dem Körpergewicht. Für Kinder unter 8 Monaten sind keine Daten verfügbar.

##### Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) nicht erforderlich. Kineret sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

##### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $CL_{Cr} < 30$  ml/Minute) darf Kineret nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ( $CL_{Cr}$ ) 50 bis 80 ml/Minute) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da keine ausreichenden Daten vorliegen, sollte Kineret bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ( $CL_{Cr}$  30 bis 50 ml/Minute) mit Vorsicht angewendet werden.

##### Art der Anwendung

Kineret wird als subkutane Injektion verabreicht.

Kineret ist gebrauchsfertig in einer graduierten Fertigspritze erhältlich. Die graduierte Fertigspritze ist für Dosierungen zwischen 20 und 100 mg geeignet. Da die Mindestdosis 20 mg beträgt, ist die Spritze nicht für Kinder mit einem Körpergewicht unter 10 kg geeignet. Die Fertigspritze nicht schütteln. Hinweise für die Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Um Beschwerden an der Einstichstelle zu vermeiden, wird ein Wechseln der Einstichstelle empfohlen. Eine Kühlung der Einstichstelle, Erwärmung der Injektionsflüssigkeit, die Verwendung von Kältepackungen (vor und nach der Injektion) sowie die Anwendung von topischen Kortikosteroiden und Antihistaminika nach der Injektion können die Anzeichen und Symptome von Reaktionen an der Einstichstelle lindern.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem arznei-wirksamen Bestandteil, einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegenüber aus *E. coli* gewonnenen Proteinen.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $CL_{Cr} < 30$  ml/Minute) darf Kineret nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit Neutropenie ( $ANZ < 1,5 \times 10^9/l$ ) darf keine Behandlung mit Kineret begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen und Angioödem, wurden gelegentlich gemeldet. In der Mehrzahl handelte es sich bei diesen Reaktionen um makulopapulöse oder urtikarielle Hautausschläge.

Falls es zu einer schweren allergischen Reaktion kommt, muss die Gabe von Kineret abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

#### Hepatische Ereignisse

Bei klinischen Studien an Patienten mit RA und CAPS kam es gelegentlich zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme, der jedoch nicht mit Anzeichen oder Symptomen eines Leberzellschadens in Verbindung gebracht wurde. Während der Anwendung nach der Zulassung wurden einzelne Fälle einer nicht-infektiösen Hepatitis gemeldet. Hepatische Ereignisse während der Anwendung nach der Zulassung wurden hauptsächlich bei Patienten mit Risikofaktoren, z. B. erhöhte Transaminasen vor dem Beginn einer Behandlung mit Kineret, berichtet. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Kineret bei Patienten mit  $AST/ALT \geq 1,5 \times$  der normalen Obergrenze wurden nicht untersucht.

#### Schwerwiegende Infektionen

Kineret wurde bei Patienten mit RA mit einer erhöhten Inzidenz für schwerwiegende Infektionen (1,8 %) versus Placebo (0,7 %) in Verbindung gebracht. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit Asthma war die

Inzidenz einer schwerwiegenden Infektion bei Behandlung mit Kineret höher (4,5 %), als bei Behandlung mit Placebo (0 %). Diese Infektionen standen hauptsächlich mit den Atemwegen in Zusammenhang.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Kineret wurden bei Patienten mit chronischen und schwerwiegenden Infektionen nicht untersucht.

Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte keine Behandlung mit Kineret begonnen werden. Bei Patienten mit RA sollte die Behandlung mit Kineret im Falle des Ausbruchs einer schwerwiegenden Infektion abgebrochen werden. Bei mit Kineret behandelten CAPS-Patienten kann es beim Abbruch der Behandlung zu Krankheitschüben kommen. Dies sollte bei der Entscheidung hinsichtlich eines Abbruchs der Behandlung mit Kineret während einer schwerwiegenden Infektion bedacht werden.

Ärzte sollten eine sorgfältige Überwachung vornehmen, wenn sie Kineret bei Patienten anwenden, die eine Vorgeschichte von rezidivierenden Infektionen haben oder die Grunderkrankungen haben, die sie für Infektionen prädisponieren können.

Die Unbedenklichkeit von Kineret bei Personen mit latenter Tuberkulose ist unbekannt. Es wurden Fälle von Tuberkulose bei Patienten gemeldet, die mit verschiedenen biologischen Entzündungshemmern behandelt wurden. Patienten sollten vor dem Beginn einer Behandlung mit Kineret auf latente Tuberkulose untersucht werden. Zudem sind die verfügbaren medizinischen Leitlinien zu berücksichtigen.

Andere antirheumatische Therapien wurden mit einer Hepatitis-B-Reaktivierung in Zusammenhang gebracht. Daher sollten Patienten auch vor dem Beginn einer Therapie mit Kineret gemäß den veröffentlichten Leitlinien auf virale Hepatitis untersucht werden.

#### Neutropenie

Kineret war bei placebokontrollierten Studien an Patienten mit RA mit einer Neutropenie ( $ANZ < 1,5 \times 10^9/l$ ) assoziiert und bei Patienten mit CAPS wurden Fälle einer Neutropenie beobachtet. Siehe Abschnitt 4.8. für weitere Informationen zur Neutropenie.

Bei Patienten mit Neutropenie ( $ANZ < 1,5 \times 10^9/l$ ) sollte eine Behandlung mit Kineret nicht eingeleitet werden. Es wird empfohlen, die Anzahl der Neutrophilen vor Einleitung der Behandlung mit Kineret sowie während der ersten 6 Behandlungsmonate mit Kineret monatlich und danach vierteljährlich zu bestimmen. Bei Patienten, die neutropenisch werden ( $ANZ < 1,5 \times 10^9/l$ ), sollte die Anzahl der Neutrophilen sorgfältig überwacht und die Behandlung mit Kineret abgebrochen werden. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Kineret bei Patienten mit Neutropenie wurde nicht untersucht.

#### Immunsuppression

Die Auswirkungen einer Behandlung mit Kineret auf vorbestehende maligne Erkrankungen wurden nicht untersucht. Daher wird die Gabe von Kineret bei Patienten mit vorbestehender maligner Erkrankung nicht empfohlen.

#### Impfungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Kineret und einem Tetanus-/Diphtherie-Toxin-Impfstoff wurde in einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie ( $n = 126$ ) kein Unterschied in der anti-Tetanus Antikörperantwort zwischen der mit Kineret oder der mit Placebo behandelten Gruppe beobachtet. Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Impfungen mit anderen inaktivierten Antigenen bei mit Kineret behandelten Patienten vor.

Über die Wirkung von Lebendimpfstoffen oder über die sekundäre Übertragung einer Infektion durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die Kineret erhalten, sind keine Daten verfügbar. Lebendimpfstoffe sollten daher nicht gleichzeitig mit Kineret verabreicht werden.

#### Ältere Personen ( $\geq 65$ Jahre)

In klinischen Studien wurden insgesamt 752 Patienten mit RA im Alter von  $\geq 65$  Jahren, darunter 163 Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren, untersucht. Es wurden insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Behandlung von älteren Patienten mit CAPS vor. Da die Häufigkeit von Infektionen in der älteren Bevölkerung allgemein höher ist, sollte die Behandlung älterer Patienten mit Vorsicht erfolgen.

#### Gleichzeitige Behandlung mit Kineret und TNF-Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept wurde bei Patienten mit RA mit einem erhöhten Risiko schwerwiegender Infektionen und Neutropenien in Verbindung gebracht, verglichen mit der Anwendung von Etanercept allein. Diese Kombinationsbehandlung zeigte keinen verbesserten klinischen Nutzen.

Eine gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept oder anderen TNF-Antagonisten wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100-mg-Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungen von Kineret mit anderen Arzneimitteln sind nicht durch gezielte klinische Studien untersucht worden. In klinischen Studien wurden keine Interaktionen zwischen Kineret und anderen Arzneimitteln (einschließlich nichtsteroidaler Antiphlogistika, Kortikosteroiden und Basistherapeutika (DMARDs)) beobachtet.

#### Gleichzeitige Behandlung mit Kineret und TNF-Antagonisten

In einer klinischen Studie mit RA-Patienten, die als Basistherapie Methotrexat erhielten, zeigten Patienten, die Kineret und Etanercept erhielten, eine höhere Inzidenz schwerwiegender Infektionen (7 %) und Neutropenien als Patienten, die nur mit Etanercept behandelt wurden. Die Inzidenz war ebenfalls höher als in vorangegangenen Studien, in denen Kineret allein angewendet wurde. Die gleichzeitige Behandlung mit Kineret

und Etanercept zeigte keinen verbesserten klinischen Nutzen.

Die gleichzeitige Anwendung von Kineret und Etanercept oder einem anderen TNF-Antagonisten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Cytochrom-P450-Substrate

Die Bildung von CYP450-Enzymen wird durch einen erhöhten Cytokinspiegel (z. B. IL-1) während einer chronischen Entzündung unterdrückt. Es wäre daher zu erwarten, dass sich die Bildung von CYP450-Enzymen unter der Behandlung mit einem IL-1-Rezeptorantagonisten wie etwa Anakinra normalisiert. Dies wäre für CYP450-Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z.B. Warfarin und Phenytoin) von klinischer Relevanz. Nach dem Beginn oder Ende einer Behandlung mit Kineret bei Patienten, die diese Art von Arzneimitteln einnehmen, könnte eine therapeutische Überwachung der Wirkung bzw. Konzentration dieser Produkte in Betracht gezogen werden und die individuelle Dosis des Arzneimittels muss möglicherweise angepasst werden.

Informationen bezüglich Impfungen siehe Abschnitt 4.4.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Anakinra bei Schwangeren vor. Allerdings ergaben Reproduktionsstudien mit Kineret an Ratten und Kaninchen mit Dosen des 100fachen der Humandosis bei RA keine Hinweise auf schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität oder den Fetus.

Die Anwendung von Kineret während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Anakinra/Metabolite von Anakinra in die Muttermilch übertreten. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Kineret unterbrochen werden.

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

Nicht zutreffend.

### **4.8 Nebenwirkungen**

In placebokontrollierten Studien an Patienten mit RA waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Kineret Reaktionen an der Einstichstelle, welche bei der Mehrzahl der Patienten leicht bis mäßig waren. Eine Reaktion an der Einstichstelle war der häufigste Grund für einen Studienabbruch bei mit Kineret behandelten RA-Patienten. Die Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen in RA-Studien bei der empfohlenen Dosis von Kineret (100 mg/Tag) war vergleichbar mit der unter Placebo (7,1 % verglichen mit 6,5 % in der Placebogruppe). Die Inzidenz einer schwerwiegenden Infektion lag bei den mit Kineret behandelten Patienten höher als bei den Pa-

tienten, die Placebo erhielten (1,8 % versus 0,7 %). Ein Abfall der Neutrophilen trat bei Patienten, die Kineret erhielten, häufiger auf als unter Placebo.

Die Daten zu Nebenwirkungen bei Patienten mit CAPS stammen aus einer Open-Label-Studie an 43 Patienten mit NOMID/CINCA, die für einen Zeitraum bis zu 5 Jahren mit Kineret behandelt wurden, mit einer Kineret-Exposition von insgesamt 159,8 Patientenjahren. Während der 5-Jahres-Studie wurden bei 14 Patienten (32,6 %) 24 schwerwiegende Ereignisse beobachtet. 11 schwerwiegende Ereignisse bei 4 (9,3 %) Patienten wurden mit Kineret in Zusammenhang gebracht. Bei keinem Patienten musste die Behandlung mit Kineret aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden. Weder aus dieser Studie noch aus Nebenwirkungsberichten nach der Markteinführung gibt es Hinweise, dass sich das Gesamtsicherheitsprofil bei CAPS-Patienten von jenem bei RA-Patienten unterscheidet. Daher trifft die untenstehende Nebenwirkungstabelle auf die Behandlung mit Kineret sowohl bei RA- als auch bei CAPS-Patienten zu.

Die Nebenwirkungen sind nach der MedDRA-Systemorganklasse und -Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind nach folgender Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach Schweregrad absteigend geordnet.

Siehe Tabelle unten

#### Schwerwiegende Infektionen

Die Häufigkeit schwerwiegender Infektionen in RA-Studien, die mit der empfohlenen Dosis (100 mg/Tag) durchgeführt wurden, war 1,8 % bei mit Kineret behandelten Patienten und 0,7 % bei mit Placebo behandelten Patienten. Die Rate schwerwiegender Infektionen blieb über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 3 Jahren stabil. Die beobachteten Infektionen waren vorwiegend bakteriellen Ursprungs wie zum

Beispiel Entzündungen des Unterhautgewebes, Pneumonie sowie Knochen- und Gelenkinfektionen. Die meisten Patienten setzten die Anwendung der Studienmedikation fort, nachdem die Infektion vollständig zurückgegangen war.

Bei 43 Patienten mit CAPS, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, betrug die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen 0,1/Jahr, wobei Pneumonie und Gastroenteritis am häufigsten waren. Kineret wurde vorübergehend bei 1 Patient abgesetzt, bei allen anderen Patienten wurde die Behandlung mit Kineret während der Infektionen fortgesetzt.

Es traten im Verlauf der RA- bzw. CAPS-Studien keine Todesfälle aufgrund schwerwiegender Infektionen auf.

Seltene Fälle von opportunistischen Infektionen, einschließlich solcher, welche auf Pilz-, Mycobakterien-, Bakterien- und Viruspathogene zurückzuführen sind, wurden in klinischen RA-Studien und bei der Anwendung nach der Zulassung beobachtet. Infektionen wurden in allen Organsystemen beobachtet. Über Infektionen wurde bei Patienten, welche Kineret alleine, oder in Kombination mit immunsuppressiven Substanzen erhielten, berichtet.

#### Neutropenie

In placebokontrollierten RA-Studien mit Kineret war die Behandlung mit geringen Abnahmen der mittleren Gesamtleukozytenwerte und der absoluten Neutrophilenzahl (ANZ) assoziiert. Eine Neutropenie (ANZ  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) wurde bei 2,4 % der mit Kineret behandelten Patienten verglichen mit 0,4 % der Placebopatienten berichtet. Keiner dieser Patienten hatte eine schwerwiegende Infektion, die mit der Neutropenie assoziiert wurde.

Bei 2 von 43 CAPS-Patienten, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, wurde eine Neutropenie gemeldet. Beide Episoden verschwanden letztendlich unter der weitergeführten Behandlung mit Kineret.

#### Thrombozytopenie

In klinischen Studien an RA-Patienten wurden Fälle von Thrombozytopenie bei 1,9 % der behandelten Patienten im Vergleich zu 0,3 % in der Placebo-Gruppe gemeldet.

Die Thrombozytopenie war leicht, d. h. die Thrombozytenzahl betrug  $> 75 \times 10^9/l$ . Eine leichte Thrombozytopenie wurde auch bei CAPS-Patienten beobachtet.

Während der Anwendungsbeobachtung von Kineret wurde Thrombozytopenie berichtet, einschließlich gelegentlicher Fälle, die auf eine schwere Thrombozytopenie hindeuteten (d. h. Thrombozytenzahl  $< 10 \times 10^9/l$ ).

#### Maligne Erkrankungen

Das Risiko, Lymphome zu entwickeln, kann für Patienten mit RA höher (im Durchschnitt 2–3-fach) sein. In klinischen Studien zeigten Patienten, welche Kineret erhielten, eine höhere Inzidenz für Lymphome als die für die Normalbevölkerung zu erwartende Rate. Die Rate unter Kineret-Behandlung stimmt jedoch mit derjenigen überein, die im Allgemeinen für Patienten mit RA berichtet wurde.

Die Inzidenzrate für maligne Erkrankungen war in klinischen Studien bei mit Kineret behandelten Patienten und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar und unterschied sich nicht von der in der Normalbevölkerung. Ausserdem war die Gesamtinzidenz maligner Erkrankungen bei Patienten nach 3 Jahren Kineret-Exposition nicht erhöht.

#### Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Urtikaria, Ausschlag und Pruritus, wurden bei Kineret gelegentlich berichtet. Bei diesen Reaktionen handelte es sich überwiegend um makulopapulöse oder urtikarielle Ausschläge.

Bei 43 CAPS-Patienten, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, traten keine schwerwiegenden allergischen Ereignisse auf, und kein Ereignis erforderte den Abbruch der Behandlung mit Kineret.

#### Immunogenität

In klinischen Studien zur RA wurden 3 % der erwachsenen Patienten mindestens einmal während der Studie seropositiv auf Antikörper, die die biologische Wirkung von Anakinra neutralisieren können, getestet. Das Auftreten dieser Antikörper war üblicherweise vorübergehend und nicht mit klinisch unerwünschten Reaktionen oder verminder-

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Schwerwiegende Infektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Neutropenie Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Urtikaria und Pruritus
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Kopfschmerzen
Leber- und Galleerkrankungen	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ ) Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	Erhöhte Leberenzyme Nichtinfektiöse Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Reaktionen an der Einstichstelle Ausschlag
Untersuchungen	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Erhöhter Cholesterinspiegel im Blut



ter Wirksamkeit assoziiert. Zusätzlich wurden in einer klinischen Studie 6 % der pädiatrischen Patienten mindestens einmal während der Studie seropositiv auf Antikörper, die die biologische Wirkung von Anakinra neutralisieren können, getestet.

Die meisten CAPS-Patienten in Studie 03-AR-0298 entwickelten Antikörper gegen Anakinra. Dies hatte keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit.

#### Hepatische Ereignisse

Bei klinischen Studien an Patienten mit RA und CAPS kam es gelegentlich zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme, der jedoch nicht mit Anzeichen oder Symptomen eines Leberzellschadens in Verbindung gebracht wurde. Während der Anwendung nach der Zulassung wurden einzelne Fälle einer nicht-infektiösen Hepatitis gemeldet. Die während der Anwendung nach der Zulassung berichteten hepatischen Ereignisse traten hauptsächlich bei Patienten mit Risikofaktoren auf, z. B. erhöhte Transaminasen vor dem Beginn einer Behandlung mit Kineret.

#### Reaktionen an der Einstichstelle

Die häufigsten und konsistent im Zusammenhang mit einer Kineret Behandlung berichteten unerwünschten Wirkungen waren bei Patienten mit RA Reaktionen an der Einstichstelle. Die Mehrheit (95 %) der Reaktionen an der Einstichstelle wurde als leicht bis mäßig berichtet. Diese wurden in der Regel durch eines oder mehrere der folgenden Symptome charakterisiert: Erythem, Ekchymose, Entzündung und Schmerzen. Bei einer Dosis von 100 mg/Tag entwickelten 71 % der RA-Patienten eine Reaktion an der Einstichstelle, verglichen mit 28 % der mit Placebo behandelten Patienten. Bei 43 CAPS-Patienten, die für bis zu 5 Jahre beobachtet wurden, brach kein Patient die Behandlung mit Kineret aufgrund von Reaktionen an der Einstichstelle dauerhaft oder vorübergehend ab. Diese Reaktionen an der Einstichstelle wurde normalerweise innerhalb der ersten 2 Wochen der Therapie berichtet und verschwanden innerhalb von 4–6 Wochen wieder. Nach dem ersten Behandlungsmonat war die Entwicklung von Reaktionen an der Einstichstelle bei Patienten, die zuvor keine Reaktionen an der Einstichstelle gezeigt hatten, gelegentlich.

#### Erhöhter Cholesterinspiegel im Blut

Im Rahmen klinischer Studien zu RA wurde bei 775 Patienten mit einer täglichen Kineret-Dosis von 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg bzw. 2 mg/kg ein Anstieg des Gesamtcholesterinspiegels um 2,4 % bis 5,3 % 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Kineret ohne Dosis-Reaktions-Beziehung beobachtet. Ein ähnliches Muster wurde nach 24 Wochen Behandlung mit Kineret festgestellt. Die Placebo-Behandlung (n = 213) führte zu einer Senkung des Gesamtcholesterinspiegels um ca. 2,2 % in Woche 2 sowie 2,3 % in Woche 24. Es liegen keine Daten zu LDL- bzw. HDL-Cholesterin vor.

#### Kinder und Jugendliche

Kineret wurde an 36 CAPS-Patienten im Alter von 8 Monaten bis < 18 Jahre für den Zeitraum von bis zu 5 Jahren untersucht.

Mit der Ausnahme von Infektionen und damit einhergehenden Symptomen, die häufiger bei Patienten < 2 Jahren auftraten, war das Sicherheitsprofil in allen pädiatrischen Altersgruppen gleich. Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten glich jenem von Erwachsenen und es wurden keine neuen Nebenwirkungen von klinischer Relevanz beobachtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über

#### **Deutschland**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

#### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>  
anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien bei Patienten mit RA bzw. CAPS wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet. In Studien zur Sepsis erhielten 1015 Patienten Kineret in Dosierungen bis zu 2 mg/kg/Stunde intravenös (ca. das 35-fache der empfohlenen Dosis bei RA) über einen Behandlungszeitraum von 72 Stunden. Das Nebenwirkungsprofil aus diesen Studien unterscheidet sich insgesamt nicht von dem aus Studien zur rheumatoiden Arthritis.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC03

Anakinra neutralisiert die biologische Aktivität von Interleukin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) und Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) indem es kompetitiv deren Bindung an den Interleukin-1 Typ I Rezeptor (IL-1RI) hemmt. Interleukin-1 (IL-1) ist ein zentrales proinflammatorisches Zytokin, das als Mediator vieler zellulärer Antworten dient, einschließlich solcher, die bei Synovitis wesentlich sind.

IL-1 findet sich im Plasma und der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis. Eine Korrelation zwischen der IL-1 Konzentration im Plasma und der Aktivität der Erkrankung wurde berichtet. Anakinra hemmt *in vitro* die von IL-1 hervorgerufenen Reaktionen, einschließlich der Induktion von Stickstoffmonoxid und der Produktion von Prostaglandin E<sub>2</sub> und/oder

von Kollagenase durch Synovialzellen, Fibroblasten und Chondrozyten.

Spontanmutationen im CIAS1/NLRP3-Gen wurden bei den meisten Patienten mit CAPS festgestellt. CIAS1/NLRP3 codiert für Cryopyrin, einen Bestandteil des Inflammasoms. Das aktivierte Inflammasom führt zu einer proteolytischen Reifung und Sekretion von IL-1 $\beta$ , das ein breites Wirkungsspektrum, u. a. systemische Entzündung, aufweist. Unbehandelte CAPS-Patienten zeichnen sich durch erhöhte CRP-, SAA- und IL-6-Serumspiegel aus. Die Verabreichung von Kineret senkt die Akute-Phase-Proteine, und es wurde auch ein Rückgang der IL-6-Expression beobachtet. Ein niedrigerer Akute-Phase-Proteinspiegel lässt sich in den ersten Behandlungswochen beobachten.

#### Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei RA

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Anakinra in Kombination mit Methotrexat wurden bei 1790 RA-Patienten im Alter  $\geq$  18 Jahren mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung nachgewiesen.

Ein klinisches Ansprechen auf Anakinra setzte im Allgemeinen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung ein und hielt bei fortgesetzter Anakinra-Gabe an. Ein maximales klinisches Ansprechen wurde in der Regel innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung beobachtet.

Bei kombinierter Behandlung mit Anakinra und Methotrexat zeigt sich eine statistisch und klinisch signifikante Abnahme des Schweregrades der Symptome der rheumatoiden Arthritis bei Patienten, die auf Methotrexat allein nur unzureichend angesprochen haben (Ansprechrate 38 % versus 22 %, ermittelt nach ACR<sub>20</sub> Kriterien). Signifikante Verbesserungen werden im Hinblick auf Schmerzen, Anzahl der schmerzhaften Gelenke, körperliche Funktion (HAQ Score), Akute-Phase-Proteine und in der Gesamtbeurteilung durch Patient und Arzt gesehen.

In einer klinischen Studie mit Anakinra wurden Röntgenuntersuchungen durchgeführt. Diese zeigten keine nachteilige Wirkung auf den Gelenkknorpel.

#### Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei CAPS

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Kineret wurden bei CAPS-Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung nachgewiesen. In einer klinischen Studie mit 43 erwachsenen und pädiatrischen Patienten (36 Patienten im Alter von 8 Monaten bis < 18 Jahren) mit schwerem CAPS (NOMID/CINCA bzw. MWS) wurde innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der Behandlung bei allen Patienten eine klinische Reaktion auf Anakinra beobachtet, die bei fortgesetzter Verabreichung von Kineret bis zu 5 Jahre anhält.

Kineret verringert signifikant die Manifestationen des CAPS, einschließlich des Rückgangs von häufig auftretenden Symptomen wie Fieber, Ausschlag, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Fatigue und gerötete Augen. Ein rascher und anhaltender Abfall der Konzentration an inflammatorischen Biomarkern; Serum-Amyloid A (SAA), C-reaktivem

Protein (CRP) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie eine Normalisierung der inflammatorischen hämatologischen Veränderungen wurden beobachtet. Bei schweren Formen des CAPS verbessert eine Langzeitbehandlung die systemischen organbezogenen Entzündungsmanifestationen des Auges, Innenohrs und zentralen Nervensystems. Die Hör- und Sehschärfe verschlechterten sich nicht weiter unter der Behandlung mit Anakinra.

Eine Analyse von behandlungsbedingten, durch das Vorliegen der CIAS1-Mutation klassifizierten Nebenwirkungen zeigte keine größeren Unterschiede zwischen den CIAS1- und nicht-CIAS1-Gruppen bei der Gesamtrate an Nebenwirkungen, die 7,4 bzw. 9,2 betrug. Ähnliche Raten wurden für die SOC-Gruppen erzielt, außer bei den Nebenwirkungen am Auge mit 55 Ereignissen (Rate von 0,5), davon 35 okuläre Hyperämien (was auch ein Symptom des CAPS sein könnte) in der CIAS1-Gruppe und 4 solche Ereignisse in der nicht-CIAS1-Gruppe (Rate von 0,1).

#### Kinder und Jugendliche

Insgesamt ist das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Kineret bei Erwachsenen und pädiatrischen CAPS-Patienten vergleichbar.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für CAPS und RA (JIA) eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien zu Kineret in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

#### Sicherheit bei pädiatrischen Patienten mit RA (JIA)

Kineret wurde im Rahmen einer randomisierten, einfach verblindeten multizentrischen Studie an 86 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA, Alter 2–17 Jahre) mit polyartikulärem Verlauf untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten eine Tagesdosis von 1 mg/kg subkutan bis zu einer Höchstdosis von 100 mg. Jene 50 Patienten, die nach einer 12-wöchigen Open-Label-Phase klinisch ansprachen, wurden auf Kineret (25 Patienten) bzw. Placebo (25 Patienten) mit täglicher Verabreichung für weitere 16 Wochen randomisiert. Eine Untergruppe dieser Patienten setzte die Open-Label-Behandlung mit Kineret für die Dauer von bis zu 1 Jahr im Rahmen einer begleitenden Extensionsstudie fort. In diesen Studien wurde ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie bei erwachsenen RA-Patienten beobachtet. Diese Studiendaten reichen nicht aus, um die Wirksamkeit zu belegen. Daher wird Kineret bei juveniler idiopathischer Arthritis nicht empfohlen.

#### Immunogenität

Siehe Abschnitt 4.8.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die absolute Bioverfügbarkeit von Anakinra nach einer subkutanen Bolusinjektion von 70 mg liegt bei gesunden Probanden (n = 11) bei 95 %. Der Absorptionsprozess ist der limitierende Faktor für die Geschwindigkeit der Elimination von Anakinra aus dem Plasma nach subkutaner Injektion. Bei Patienten mit RA wurden die maximalen

Plasmakonzentrationen von Anakinra 3 bis 7 Stunden nach subkutaner Gabe von Anakinra in klinisch relevanten Dosen (1 bis 2 mg/kg; n = 18) erreicht. Die Plasmakonzentration sank ohne erkennbare Verteilungsphase und die terminale Halbwertszeit lag zwischen 4 bis 6 Stunden. Bei Patienten mit RA wurde nach täglicher subkutaner Gabe für bis zu 24 Wochen keine unerwartete Kumulation von Anakinra beobachtet. Die geschätzten Mittelwerte (SD) für Clearance (CL/F) und Verteilungsvolumen (Vd/F) nach Populationsanalyse der Daten zweier PK-Studien an 35 Patienten mit RA betrugen 105 (27) ml/min bzw. 18,5 (11) l. Human- und Tierdaten belegten, dass Anakinra primär über die Niere ausgeschieden wird. Die Clearance von Anakinra bei Patienten mit RA stieg mit zunehmender Kreatinin-Clearance.

Der Einfluss demographischer Kovariablen auf die Pharmakokinetik von Anakinra wurde mittels einer pharmakokinetischen Populationsanalyse untersucht, die 341 Patienten umfasste, welche bis zu 24 Wochen lang täglich eine subkutane Injektion von Anakinra in Dosen von 30, 75 und 150 mg erhielten. Die geschätzte Clearance von Anakinra nahm mit steigender Kreatinin-Clearance und zunehmendem Körpergewicht zu. Die pharmakokinetische Populationsanalyse zeigte, dass der mittlere Plasma-Clearancewert nach subkutaner Bolusgabe bei Männern ca. 14 % höher lag als bei Frauen und bei Probanden < 65 Jahren um ca. 10 % höher lag als bei Probanden ≥ 65 Jahren. Geschlecht und Alter waren jedoch nach Einstellung bzgl. Kreatinin-Clearance und Körpergewicht keine signifikanten Faktoren für die mittlere Plasma-Clearance. Eine Dosisanpassung nach Alter oder Geschlecht ist nicht erforderlich.

Im Allgemeinen gleicht das pharmakokinetische Profil bei Patienten mit CAPS jenem bei Patienten mit RA. Bei Patienten mit CAPS wurde im Wesentlichen eine Dosislinearität mit leichter Tendenz zu einem steileren als rein proportionalem Anstieg festgestellt. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Kindern < 4 Jahren vor; es sind jedoch klinische Erfahrungen ab einem Alter von 8 Monaten verfügbar, und bei Therapiebeginn mit der empfohlenen Tagesdosis von 1–2 mg/kg ergaben sich keine Sicherheitsbedenken. Es gibt keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten mit CAPS. Eine Verteilung im Liquor wurde nachgewiesen.

#### Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Studie mit 12 Patienten mit Leberdysfunktion (Child-Pugh-Klasse B) durchgeführt, die eine intravenöse Einzeldosis von 1 mg/kg erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter unterschieden sich nicht wesentlich von gesunden Probanden, mit Ausnahme einer um ca. 30 % geringeren Clearance im Vergleich zu Daten aus einer Studie an gesunden Probanden. Eine entsprechende Verringerung der Kreatinin-Clearance wurde in der Leberinsuffizienz-Population festgestellt. Demnach lässt sich die Abnahme der Clearance höchstwahrscheinlich durch die Abnahme der Nierenfunktion in dieser Population erklären.

Diese Daten sprechen dafür, dass keine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung Child-Pugh-Klasse B erforderlich ist. Siehe Abschnitt 4.2.

#### Nierenfunktionsstörung

Die mittlere Plasma-Clearance von Kineret bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) und mäßiger (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) Niereninsuffizienz verringerte sich um 16 % bzw. 50 %. Bei schwerer Niereninsuffizienz und terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) verringerte sich die mittlere Plasma-Clearance um 70 % bzw. 75 %. Weniger als 2,5 % der verabreichten Kineret-Dosis wurde durch Hämodialyse oder kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse eliminiert. Diese Daten sprechen dafür, dass bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (CLcr 50 bis 80 ml/Minute) keine Dosisanpassung erforderlich ist. Siehe Abschnitt 4.2.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Anakinra zeigte bei der Ratte in Dosierungen, die bis zu hundertmal höher lagen als die beim Menschen, keine Auswirkungen auf Fruchtbarkeit, Frühentwicklung, Entwicklung des Embryos/Fetus oder peri- und postnatale Entwicklung. Beim Kaninchen wurden keine Auswirkungen auf die Entwicklung des Embryos/Fetus bei Dosierungen beobachtet, welche die Dosierung beim Menschen um das Hundertfache überstiegen.

In Standardtestreihen zur Ermittlung des DNA-Gefährdungspotentials, induzierte Anakinra in Bakterien- oder Säugetierzellen keine Genmutationen. Darüber hinaus war durch Anakinra die Inzidenz von Chromosomenanomalien oder Mikronuklei in Knochenmarkszellen bei Mäusen nicht erhöht. Es wurden keine Langzeitstudien durchgeführt, um das kanzerogene Potential von Anakinra zu untersuchen. Daten von Mäusen mit IL-1ra Überexpression und von IL-1ra Mutant Knock-out Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine Tumorentwicklung.

Eine konventionell durchgeführte toxikologische und toxikokinetische Interaktionsstudie an Ratten erbrachte keinen Hinweis darauf, dass Kineret das toxikologische oder pharmakokinetische Profil von Methotrexat verändert.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure, wasserfrei  
Natriumchlorid  
Natriumedetat-Dihydrat  
Polysorbat 80  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zum Zwecke der ambulanten Anwendung kann Kineret einmalig, vor Ablauf des Verfalldatums, über einen Zeitraum von 12 Stunden, bei Temperaturen nicht über 25 °C, außerhalb des Kühlschranks gelagert werden. Nach diesem Zeitraum darf das Produkt nicht wieder zurück in den Kühlschrank gelegt werden sondern muss verworfen werden.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,67 ml Injektionslösung in einer graduierten Fertigspritze aus Glas (Glasart I) mit einem Gummistopfen (aus Bromobutylkautschuk) und einer Kanüle Nr. 29 (Gauge). Die Fertigspritze verfügt über eine äußere Nadel-schutzkappe aus Hartplastik die an einer inneren Nadelabdeckung befestigt ist. Keiner der Spritzen- oder Nadelschutzbestandteile wurden aus Naturkautschuklatex hergestellt.

Packungen mit 1, 7 oder 28 (Bündelpackung mit 4 Packungen á 7 Fertigspritzen) Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kineret ist eine sterile, unkonservierte Lösung. Zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht schütteln. Die Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur erreichen.

Vor der Anwendung muss die Lösung optisch auf Schwebeteilchen und Verfärbungen untersucht werden. Es dürfen nur klare, farblose bis weißliche Lösungen injiziert werden, welche durchsichtige bis weißliche, nicht-kristalline Partikel enthalten können, die für das Produkt typisch sind.

Das Vorhandensein dieser Partikel hat keine Auswirkung auf die Qualität des Produktes.

Die Fertigspritze ist zum einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel muss entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
SE-112 76 Stockholm  
Schweden

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/203/005 – 1-er Pack  
EU/1/02/203/006 – 7-er Pack  
EU/1/02/203/007 – 28-er Pack

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

8. März 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

20. März 2007

#### 10. STAND DER INFORMATION

03/2016

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt