

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kyntheum 210 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 210 mg brodalumab i 1,5 ml opløsning.
1 ml opløsning indeholder 140 mg brodalumab (brodalumab.).

Brodalumab er et humant monoklonalt antistof fremstillet i CHO-celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) med rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske)

Opløsningen er klar til let opaliserende, farveløs til svagt gul og fri for partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kyntheum er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne patienter, der er kandidater til systemisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Kyntheum er beregnet til anvendelse under vejledning og supervision af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af psoriasis.

Dosering

Den anbefalede dosis er 210 mg indgivet som subkutan injektion i uge 0, 1 og 2 efterfulgt af 210 mg hver 2. uge.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har vist respons efter 12-16 ugers behandling. Patienter med initial partiel respons kan i visse tilfælde efterfølgende opnå bedring ved fortsat behandling ud over 16 uger.

Ældre (65 år og derover)

Dosisjustering anbefales ikke hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Kyntheum er ikke blevet undersøgt hos disse patientpopulationer. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Pædiatrisk population

Kyntheums sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kyntheum indgives som subkutan injektion. Hver fyldt injektionssprøjte er kun til engangsbrug. Kyntheum må ikke injiceres i områder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød, hård, tyk, skællende eller ramt af psoriasis. Den fyldte injektionssprøjte må ikke omrystes.

Hvis lægen vurderer, at det er hensigtsmæssigt, kan patienten selv injicere Kyntheum efter grundig oplæring i subkutan injektionsteknik. Patienterne skal instrueres i at injicere den fulde mængde Kyntheum i henhold til instruktionerne i indlægssedlen. Der findes en detaljeret brugervejledning til sidst i indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv Crohns sygdom.

Klinisk vigtige aktive infektioner (f.eks. aktiv tuberkulose, se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Inflammatorisk tarmsygdom (herunder Crohns sygdom og colitis ulcerosa)

Tilfælde af ny eller forværret inflammatorisk tarmsygdom er blevet rapporteret med IL-17-hæmmere. Brodalumab frarådes derfor til patienter med inflammatorisk tarmsygdom (se pkt. 4.8). Hvis en patient udvikler tegn og symptomer på inflammatorisk tarmsygdom eller oplever en forværring af eksisterende inflammatorisk tarmsygdom, bør behandlingen seponeres, og passende medicinsk behandling skal initieres.

Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd, herunder fuldført selvmord, er blevet rapporteret hos patienter behandlet med brodalumab. Størstedelen af de patienter, der udviste selvmordsadfærd, havde depression og/eller selvmordstanker eller -adfærd i anamnesen. Der er ikke fastlagt en årsagssammenhæng mellem behandling med brodalumab og øget risiko for selvmordstanker og -adfærd.

Risici og fordele ved behandling med brodalumab skal vurderes nøje for patienter med depression og/eller selvmordstanker eller -adfærd i anamnesen samt for patienter, som udvikler sådanne symptomer. Patienter, omsorgspersoner og pårørende skal informeres om, at de skal være opmærksomme på opståen eller forværring af depression, selvmordstanker, angst eller andre humørændringer, og at de skal kontakte lægen, hvis sådanne hændelser finder sted. Hvis en patient lider af nye eller forværrede symptomer på depression, og/eller der ses selvmordstanker eller -adfærd, anbefales det at seponere behandlingen.

Overfølsomhedsreaktioner

Sjældne tilfælde af anafylaktiske reaktioner er blevet rapporteret efter markedsføring. Administration af brodalumab skal seponeres og passende behandling påbegyndes, i tilfælde af at der opstår en anafylaktisk reaktion eller ved enhver anden alvorlig allergisk reaktion.

Infektioner

Brodalumab kan øge risikoen for infektioner.

I en 12-ugers placebokontrolleret klinisk forsøgsperiode hos patienter med psoriasis blev der observeret alvorlige infektioner hos 0,5 % af de patienter, der fik brodalumab (se pkt. 4.8).

Der bør udvises forsigtighed, når det overvejes at anvende brodalumab til patienter med en kronisk infektion eller tilbagevendende infektion i anamnesen. Patienterne skal instrueres i at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på en infektion. Hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, skal patienten monitoreres tæt, og brodalumab må ikke administreres, før infektionen er ophørt.

Brodalumab må ikke gives til patienter med aktiv tuberkulose. Behandling mod tuberkulose skal overvejes, inden behandlingen initieres hos patienter med latent tuberkulose.

Vaccinationer

Det anbefales, at patienterne bringes ajour med alle immuniseringer i henhold til de lokale immuniseringsretningslinjer, inden behandlingen initieres. Levende vacciner bør ikke gives sideløbende med brodalumab (se pkt. 4.5). Der foreligger ingen data om respons på levende vacciner eller risikoen for infektion eller overførsel af infektion efter indgivelsen af levende vacciner hos patienter, der får brodalumab.

Vaccination af spædbørn

Vaccination af spædbørn med levende vacciner efter eksponering for brodalumab i tredje trimester bør drøftes med en læge (se også pkt. 4.6).

Samtidig immunosuppressiv behandling

Sikkerhed og virkning af brodalumab i kombination med immunosuppressiver, herunder biologiske, eller lysbehandling er ikke blevet evalueret.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Levende vacciner bør ikke gives sideløbende med brodalumab (se pkt. 4.4).

Dannelsen af CYP450-enzymet kan påvirkes af øgede niveauer af visse cytokiner (f.eks. IL-1, IL-6, IL-10, TNF α og IFN) i forbindelse med kronisk inflammation. Selv om det ikke er rapporteret, at interleukin (IL)-17A og IL-17RA spiller en rolle i reguleringen af CYP450-enzymet, blev brodalumabs virkning på CYP3A4/3A5-aktiviteten evalueret i et sygdom-lægemiddel-lægemiddel-interaktionsstudie.

Hos patienter med moderat til svær plaque-psoriasis øgede en enkelt subkutan dosis på 210 mg brodalumab eksponeringen for midazolam, et CYP3A4/3A5-substrat, med 24 %. Baseret på størrelsen af ændringen i eksponeringen for midazolam er ingen dosisjustering af CYP3A4/3A5-substrater nødvendig, når de samtidig administreres med brodalumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraktion under behandlingen og i mindst 12 uger efter behandlingen.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af brodalumab til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Det er kendt, at humant IgG2 kan passere placentabarrieren, og brodalumab er et humant IgG2. Brodalumab kan derfor potentielt overføres fra moderen til fosteret under udvikling. For en sikkerheds skyld bør Kyntheum undgås under graviditeten.

Da brodalumabs metabolisme er ukendt hos spædbørn, bør fordele og risici ved spædbarnets eksponering for levende vacciner efter eksponering for Kyntheum i tredje trimester drøftes med en læge.

Amning

Det er ukendt, om brodalumab udskilles i modermælk. Brodalumab er et monoklonalt antistof og forventes at være til stede i den første mælk og i lave niveauer herefter.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Kyntheum skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om brodalumabs indvirkning på fertiliteten hos mennesker. Dyreforsøg viste ingen indvirkning på hanners og hunners forplantningsorganer eller på sædcellernes antal, motilitet og morfologi (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kyntheum påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er artralgi (4,6 %), hovedpine (4,3 %), træthed (2,6 %), diarré (2,2 %) og orofaryngeale smerter (2,1 %).

Skematisk liste over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske forsøg og erfaringer efter markedsføring (tabel 1) er anført efter MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed med de hyppigste bivirkninger anført først. Derudover er den tilsvarende hyppighedskategori for hver bivirkning baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighedsgrad.

Tabel 1: Liste over bivirkninger i kliniske forsøg og erfaringer efter markedsføring

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Influenza Tinea-infektioner (herunder tinea pedis, tinea versicolor og tinea cruris)
	Ikke almindelig	Candida-infektioner (herunder orale, genitale og øsofageale infektioner)
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Neutropeni
Immunsystemet	Sjælden	Anafylaktisk reaktion*
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Øjne	Ikke almindelig	Konjunktivitis
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Orofaryngeale smerter
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré Kvalme
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Artralgi Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed Reaktioner på injektionsstedet (herunder erytem på injektionsstedet, smerter, pruritus, blå mærker og hæmoragi)

* fra erfaringer efter markedsføring

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Inflammatorisk tarmsygdom

Tilfælde af ny eller forværret inflammatorisk tarmsygdom (herunder Crohns sygdom og colitis ulcerosa) er blevet rapporteret med IL-17-hæmmere (se pkt. 4.4.)

Infektioner

I en 12-ugers placebokontrolleret forsøgsperiode med plaque-psoriasis blev der rapporteret infektioner hos 28,2 % af de patienter, der blev behandlet med brodalumab, sammenlignet med 23,4 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Størstedelen af infektionerne omfattede nasofaryngitis, infektion i de øvre luftveje, faryngitis, urinvejsinfektioner, bronchitis, influenza og bihulebetændelse, som ikke krævede seponering af behandlingen. Alvorlige infektioner forekom hos 0,5 % af de patienter, der blev behandlet med brodalumab, og hos 0,1 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. Højere svampeinfektionsrater, primært ikke-alvorlige candida-infektioner i hud og slimhinder, blev observeret hos patienter behandlet med brodalumab sammenlignet med patienter behandlet med placebo, nemlig henholdsvis 2,5 % *versus* 1,0 %.

Ved uge 52 var hændelsesrater pr. 100 patientår for infektioner 134,7 for patienter behandlet med brodalumab og 124,1 for patienter behandlet med ustekinumab. Hændelsesrater pr. 100 patientår for alvorlige infektioner var 2,4 for patienter behandlet med brodalumab og 1,2 for patienter behandlet med ustekinumab. Der blev observeret ét alvorligt tilfælde af kryptokokmeningitis og ét alvorligt tilfælde af coccidioides-infektion i de kliniske forsøg (se pkt. 4.4).

Neutropeni

I den 12-ugers placebokontrollerede kliniske forsøgsperiode blev der observeret neutropeni hos 0,9 % af de patienter, der blev behandlet med brodalumab, sammenlignet med 0,5 % af de patienter, der blev behandlet med placebo. De fleste neutropenier associeret med brodalumab, var lette, forbigående og reversible.

Det blev rapporteret om neutropeni af grad 3 ($<1,0 \times 10^9/l$ til $0,5 \times 10^9/l$) hos 0,5 % af de patienter, der fik brodalumab, sammenlignet med ingen af de patienter, der fik ustekinumab eller placebo. Der blev ikke rapporteret om neutropeni grade 4 ($<0,5 \times 10^9/l$) hos patienter, der fik enten brodalumab eller placebo, men hos 0,2 % af patienterne, der fik ustekinumab. Ingen alvorlige infektioner var associeret med neutropeni.

Immunogenicitet

2,2 % (88/3.935) af de patienter, der blev behandlet med brodalumab i op til 52 uger i kliniske psoriasisforsøg, udviklede antistoffer over for brodalumab (0,3 % af patienterne havde anti-brodalumab-antistoffer ved baseline). Ingen af disse patienter havde neutraliserende antistoffer.

Ingen evidens for en ændret farmakokinetisk profil, klinisk respons eller sikkerhedsprofil blev associeret med udviklingen af anti-brodalumab-antistoffer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser på op til 700 mg er blevet administreret intravenøst i kliniske forsøg uden evidens for dosisbegrænsende toksicitet. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten monitoreres for tegn eller symptomer på bivirkninger, og at relevant symptomatisk behandling indledes omgående.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC12

Virkningsmekanisme

Brodalumab er et rekombinant fuldt humant monoklonalt immunoglobulin IgG2-antistof, der med høj affinitet binder sig til humant IL-17RA og blokerer den biologiske aktivitet i de proinflammatoriske cytokiner IL-17A, IL-17F, IL-17A/F heterodimer, IL-17C og IL-17E (også kendt som IL-25), hvilket hæmmer den inflammation og de kliniske symptomer, der er associeret med psoriasis. IL-17RA er et protein, der er udtrykt på celleoverfladen, og er en nødvendig komponent i de receptorkomplekser, som anvendes af en lang række cytokiner i IL-17-familien. Forhøjede niveauer af cytokiner i IL-17-familien er rapporteret i forbindelse med psoriasis. IL-17A, IL-17F og IL-17A/F heterodimer har pleiotropisk aktivitet, herunder induktion af proinflammatoriske mediatorer såsom IL-6, GRO α og G-CSF fra epitelceller, endotelceller og fibroblaster, som fremmer vævsinflammation. IL-17C har vist sig at inducere lignende responser i keratinocytterne som IL-17A og IL-17F. Ved at blokere IL-17RA hæmmes de IL-17-cytokininducerede responser, hvilket resulterer i en normalisering af inflammation i huden.

Farmakodynamisk virkning

Der er fundet forhøjede niveauer af IL-17A-, IL-17C- og IL-17F-genekspression i psoriasis-plaques. Der er ligeledes fundet forhøjede niveauer af IL-12B- og IL-23A-ekspression, som er generne for de to underenheder af IL-23, en forudgående aktivator for IL-17A- og IL-17F-ekspression. Det er påvist, at behandling med brodalumab hos psoriasispatienter sænker niveauerne af IL-17A og markører for celledeling og epidermal tykkelse i biopsier af læderet hud til samme niveauer som biopsier af ikke-læderet hud i op til 12 uger efter behandling.

Klinisk virkning og sikkerhed

Brodalumabs virkning og sikkerhed blev vurderet hos 4.373 voksne patienter med plaque-psoriasis i tre multinationale, randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske fase 3-forsøg (AMAGINE-1, AMAGINE-2 og AMAGINE-3). AMAGINE-2 og AMAGINE-3 var også aktiv komparator (ustekinumab)-kontrolleret. Alle tre forsøg omfattede en 12-ugers placebokontrolleret induktionsfase, en dobbeltblind varighed på 52 uger og et åbent langvarigt forlængelsesstudie.

De indrullerede patienter var kandidater til systemisk behandling, herunder lysbehandling samt biologisk og ikke-biologisk systemisk behandling. Ca. 21 % af forsøgspersonerne havde psoriasisarthritis i anamnesen. Ca. 30 % af patienterne havde tidligere fået et biologisk lægemiddel, og 13 % af patienterne havde ikke responderet på biologisk behandling.

Patienterne var hovedsagelig mænd (70 %) og kaukasiere (91 %) med en gennemsnitsalder på 45 år (18-86 år), hvoraf 6,4 % var ≥ 65 år, og 0,3 % var >75 år. På tværs af behandlingsgrupperne lå PASI-scoren (Psoriasis Area Severity Index) ved baseline mellem 9,4 og 72 (median: 17,4), og det berørte legemsoverfladeareal (BSA) ved baseline lå mellem 10 og 97 (median: 21). sPGA-score (static Physician Global Assessment) ved baseline gik fra "3 (moderat)" (58 %) til "5 (meget svær)" (5 %).

AMAGINE-1 blev gennemført med 661 patienter. Forsøget omfattede en 12-ugers dobbeltblind, placebokontrolleret induktionsfase efterfulgt af en dobbeltblind udtrædelses- og genbehandlingsfase på op til 52 uger. Patienter randomiseret til brodalumab fik 210 mg eller 140 mg ved uge 0 (dag 1), uge 1 og uge 2 efterfulgt af den samme dosis hver 2. uge. Ved uge 12 blev de patienter, der oprindeligt var randomiseret til brodalumab, og som opnåede en sPGA-succes (0 eller 1), genrandomiseret til enten at få placebo eller fortsætte med deres induktionsdosis af brodalumab. Patienter, der oprindeligt var randomiseret til placebo, og patienter, der ikke opfyldt kriterierne for genrandomisering, fik brodalumab 210 mg hver anden uge fra uge 12. Genbehandling var tilgængelig ved eller efter uge 16 for patienter med tilbagevendende sygdom, og nødbehandling var tilgængelig efter 12 ugers genbehandling.

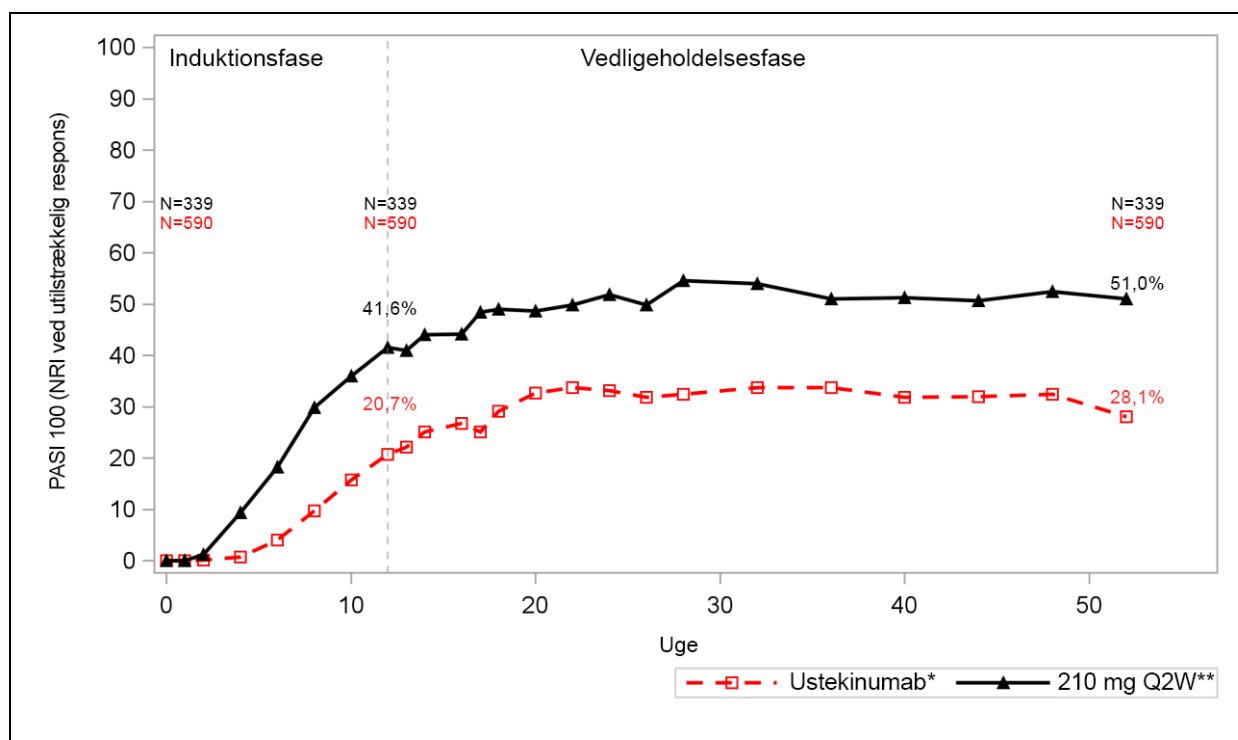
AMAGINE-2 og AMAGINE-3 var identiske placebo- og ustekinumab-kontrollerede forsøg gennemført med henholdsvis 1.831 og 1.881 patienter. Begge forsøg omfattede en 12-ugers dobbeltblind, placebo- og ustekinumab-kontrolleret induktionsfase efterfulgt af en dobbeltblind vedligeholdelsesfase på op til 52 uger. Patienter randomiseret til brodalumab i induktionsfasen fik 210 mg eller 140 mg ved uge 0 (dag 1), uge 1 og uge 2 efterfulgt af den samme dosis hver 2. uge. Patienter randomiseret til ustekinumab fik 45 mg for patienter ≤ 100 kg og 90 mg for patienter >100 kg ved uge 0, 4 og 16 efterfulgt af den samme dosis hver 12. uge. Ved uge 12 blev patienter, der oprindeligt var randomiseret til brodalumab, genrandomiseret til enten at få 210 mg hver 2. uge eller 140 mg hver 2. uge eller 140 mg hver 4. uge eller 140 mg hver 8. uge i vedligeholdelsesfasen. Patienter, der oprindeligt var randomiseret til placebo, fik brodalumab 210 mg hver 2. uge fra uge 12. Ved uge 12 fortsatte patienter i ustekinumab-gruppen med at få ustekinumab og blev herefter skiftet til brodalumab 210 mg hver 2. uge ved uge 52. Nødbehandling var tilgængelig ved eller efter uge 16 for patienter med utilstrækkelig respons i form af en enkelt sPGA ≥ 3 eller en vedvarende sPGA på 2 i løbet af en periode på mindst 4 uger.

Tabel 2: Oversigt over primære virkningsresultater

	AMAGINE-1		AMAGINE-2 og AMAGINE-3		
	Placebo	Brodalumab 210 mg Q2W	Placebo	Brodalumab 210 mg Q2W	Ustekinumab
n-randomiseret	220	222	624	1.236	613
n-fuldført uge 12	209	212	601	1.205	594
n-i vedligeholdelsesbehandling	84	83	Ikke relevant	339	590
n-fuldført uge 52	2	74	Ikke relevant	236	300
PASI					
PASI-score ved baseline (middel±SD)	19,7±7,7	19,4±6,6	20,2±8,4	20,3±8,3	20,0±8,4
PASI 75 uge 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PASI 75 uge 52 (%)	0	87*	Ikke relevant	65	48
sPGA (%)					
sPGA 0 eller 1 uge 12	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 eller 1 uge 52	0	83*	Ikke relevant	65	45
PSI					
PSI-score ved baseline (middel±SD)	19,0±6,7	18,9±6,7	18,8±6,9	18,7±7,0	18,8±6,9
PSI-responderer uge 12 (%)	4	61*	7	64*	54*
Q2W = hver 2. uge PSI = Psoriasis Symptom Inventory. PSI-responderer: samlet score ≤8 uden nogen score >1; SD: standardafvigelse.					
Non-responder imputation anvendes til at tilskrive manglende data. På grund af genrandomiseringen til andre undersøgte dosisregimer, er n-i vedligeholdelsesbehandling væsentligt lavere end n-randomiseret i flere arme. Vedligeholdelsesfasen i AMAGINE-2 og -3 omfattede ikke placebo. *p-værdi versus tilsvarende placebo, justeret for stratifikationsfaktorer <0,001					

PASI 75-responsen ved 2 uger lå mellem 20 % og 25 % i fase 3-forsøgene sammenlignet med placebo (0 % og 0,6 %) og ustekinumab (3 % og 3,5 %).

Figur 1: PASI 100 under induktions- og vedligeholdelsesfasen for brodalumab og ustekinumab (AMAGINE-2 og AMAGINE-3, puljet)



N = antal patienter præsenteret ved baseline, uge 12 og uge 52.

Q2W = hver 2. uge.

*Patienterne fik ustekinumab i induktionsfasen og fortsatte med ustekinumab i vedligeholdelsesfasen.

**Patienterne fik brodalumab 210 mg hver 2. uge i induktionsfasen og blev genrandomiseret til brodalumab 210 mg hver 2. uge i vedligeholdelsesfasen.

NRI = Non-responder imputation

I alle tre kliniske forsøg identificeredes der ved undersøgelsen af alder, køn, race, tidligere systemisk behandling eller lysbehandling, tidligere biologisk behandling og manglende respons på biologisk behandling ikke nogen forskelle i responsen på brodalumab blandt disse undergrupper for alle hovedendepunkters vedkommende [PASI 75, PASI 100, sPGA-succes (0 eller 1) og sPGA "clear" (0)].

Foruden de primære effektendepunkter blev der observeret klinisk signifikante forbedringer i PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index) ved uge 12 (AMAGINE-1) og i NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) ved uge 12 og 52 (AMAGINE-1, -2 og -3).

Livskvalitet/patientrapporterede resultater

Andelen af patienter, som fik en PSI-score (Psoriasis Symptom Inventory) på 0 (slet ingen) eller 1 (let) for hvert punkt (kløe, brænden, svie, smerter, rødme, afskalning, revnedannelse og flagedannelse) i uge 12, er vist i tabel 2.

Procentdelen af patienter, der i uge 12 opnåede en DLQI-score (Dermatology Life Quality Index) på 0 eller 1, var 56 %, 61 %, 59 % i brodalumab 210 mg-gruppen og 5 %, 5 %, 7 % i placebogruppen i henholdsvis AMAGINE-1, -2 og -3 (justeret p-værdi <0,001) og 44 % i ustekinumab-grupperne (AMAGINE-2 og -3).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med brodalumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved plaque-psoriasis (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Populationsfarmakokinetiske modeller viste, at den estimerede akkumulationsratio efter 20 ugers dosering var 2,5 gange. Hos patienter med moderat til svær plaque-psoriasis var den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration (C_{\max}) 13,4 $\mu\text{g/ml}$ (standardafvigelse [SD] = 7,29 $\mu\text{g/ml}$) efter en enkelt subkutan administration af brodalumab 210 mg. Den gennemsnitlige tid til maksimal koncentration (T_{\max}) var 3,0 dage (område: 2,0 til 4,0 dage), og det gennemsnitlige areal under kurven til den sidst målbare koncentration (AUC_{last}) var 111 $\mu\text{g}\cdot\text{dag/ml}$ (SD = 64,4 $\mu\text{g}\cdot\text{dag/ml}$). Den subkutane biotilgængelighed af brodalumab estimeret efter populationsfarmakokinetiske modeller var 55 %.

De observerede farmakokinetiske parametre ved steady state (uge 10-12) var: det gennemsnitlige steady state-areal under kurven over doseringsintervallet (AUC_{tau}) var 227,4 $\mu\text{g}\cdot\text{dag/ml}$ (SD = 191,7 $\mu\text{g}\cdot\text{dag/ml}$) svarende til den gennemsnitlige koncentration ($C_{\text{av,ss}}$) på 16,2 $\mu\text{g/ml}$, gennemsnitlig C_{\max} var 20,9 $\mu\text{g/ml}$ (SD = 17,0 $\mu\text{g/ml}$), og gennemsnitlig minimal plasmakoncentration (C_{trough}) ved uge 12 var 9,8 $\mu\text{g/ml}$ (SD = 11,2 $\mu\text{g/ml}$).

Fordeling

Populationsfarmakokinetiske modeller viste, at brodalumabs estimerede gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady state var ca. 7,24 l.

Biotransformation

Da brodalumab er et humant monoklonalt IgG2-antistof, forventes det at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via katabolisering på samme måde som endogent IgG.

Elimination

Efter subkutan administration af 210 mg udviser brodalumab en ikke-lineær farmakokinetik, der er typisk for et monoklonalt antistof, som er genstand for en mål-medieret lægemiddelfordeling.

Brodalumabs clearance falder med en stigende dosis, og eksponeringen øges i et forhold, der er større end dosen. Når dosen af subkutan brodalumab blev øget 3 gange fra 70 til 210 mg, steg C_{\max} og AUC_{0-t} for plasmakoncentrationen af brodalumab ved steady state med henholdsvis ca. 18 og 25 gange.

Efter en enkelt subkutan administration af brodalumab 210 mg til patienter med plaque-psoriasis var den tilsyneladende clearance (CL/F) 2,95 l/dag.

Populationsfarmakokinetiske modeller viste, at plasmakoncentrationerne af brodalumab faldt til under kvantificeringsgrænsen (0,05 $\mu\text{g/ml}$) 63 dage efter ophør med steady state-dosering af brodalumab 210 mg administreret hver 2. uge hos 95 % af patienterne. Brodalumab-koncentrationer under LLOQ (nedre kvantificeringsgrænse) var dog forbundet med en IL-17-receptorbinding på op til 81 %.

Populationsfarmakokinetiske modeller viste, at brodalumabs estimerede halveringstid var 10,9 dage ved steady state efter en subkutan dosis på 210 mg hver anden uge.

Vægtens indflydelse på farmakokinetikken

Populationsfarmakokinetiske modeller viste, at eksponeringen falder, når vægten øges. Dosisjustering anbefales ikke.

Ældre patienter

Farmakokinetiske populationsmodeller viste, at alder ikke havde nogen indvirkning på brodalumabs farmakokinetik. Dette var samlet set baseret på 259 (6 %) patienter i alderen 65-75 år og på 14 (0,3 %) patienter i alderen ≥ 75 år inden for en samlet PK-population på 4.271 patienter med plaque-psoriasis.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der foreligger ingen farmakokinetiske data for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Den renale elimination af uomdannet brodalumab, et monoklonalt IgG-antistof, forventes at være lav og af ringe betydning. Det forventes, at brodalumab hovedsagelig elimineres via katabolisme, og nedsat leverfunktion forventes ikke at påvirke clearance.

Andre populationer

Brodalumabs farmakokinetik var den samme for japanske og ikke-japanske psoriasispatienter.

Populationsfarmakokinetiske analyser viste, at kønnet ikke havde nogen indvirkning på brodalumabs farmakokinetik.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

En populationsfarmakokinetisk/-farmakodynamisk model udviklet ved hjælp af alle tilgængelige data viste, at ved en dosis på 210 mg hver 2. uge ville 90 % af alle patienterne kunne fastholde en dalkoncentration, der var større end den estimerede IC_{90} -værdi på 1,51 $\mu\text{g/ml}$. På baggrund af en eksploratorisk deskriptiv analyse blev der ikke observeret nogen forbindelse mellem eksponering og incidens af alvorlige infektioner og parasitære sygdomme, candida-infektioner, virusinfektioner samt selvmordstanker og -adfærd. En eksponerings-respons-analyse viser, at højere brodalumab-koncentrationer er forbundet med bedre PASI- og sPGA-respons.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser (herunder sikkerhedsfarmakologiske endepunkter og vurdering af fertilitetsrelaterede endepunkter) samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med brodalumab. Der sås dog ingen proliferative forandringer hos cynomolgusaber, som fik ugentlige subkutane doser af brodalumab på 90 mg/kg i 6 måneder (en AUC-eksponering, som var 47 gange højere end hos de patienter, der fik brodalumab 210 mg hver 2. uge). Brodalumabs mutagene potentiale er ikke blevet undersøgt, men monoklonale antistoffer forventes ikke at ændre DNA eller kromosomer.

Hos cynomolgusaber sås der ingen virkninger på hanners og hunners forplantningsorganer eller på sædcellernes antal, motilitet og morfologi efter administration af brodalumab i dosisniveauer på op til 90 mg/kg én gang om ugen i 6 måneder (en AUC-eksponering, som var op til 47 gange højere end hos de patienter, der fik brodalumab 210 mg hver 2. uge).

Der blev ikke observeret nogen virkninger på den embryoføtale eller postnatale udvikling (op til en alder på 6 måneder) hos cynomolgusaber, når brodalumab blev doseret subkutan under drægtigheden med eksponeringsniveauer, der var op til 27 gange højere end hos de patienter, der fik brodalumab 210 mg hver 2. uge, baseret på arealet under kurven (AUC). Plasmakoncentrationer hos spæde aber og hos kaniner på fosterstadiet viste, at brodalumab i betydelig grad passerer fra moderen til fosteret ved drægtighedens slutning.

Efter en ugentlig subkutan dosering af brodalumab med dosisniveauer på op til 90 mg/kg i 6 måneder hos cynomolgusaber var de brodalumab-relaterede virkninger begrænset til reaktioner på injektionsstedet og mucokutan inflammation, som var konsistent med den farmakologiske modulation

af værtsovervågning til kommensal mikroflora. Der sås ingen virkninger på immunfænotypning af perifert blod og analysen af den T-celleafhængige antistofrespons. I en lokal tolerancetest hos kaniner blev der observeret moderate til svære ødemer efter subkutan injektion af en formulering, der indeholdt brodalumab i en klinisk koncentration på 140 mg/ml.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Prolin
Glutamat
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kyntheum kan opbevares ved stuetemperatur (højst 25 °C) én gang i den ydre karton i en enkelt periode på højst 14 dage. Når Kyntheum er taget ud af køleskabet og har fået stuetemperatur (højst 25 °C), skal det enten anvendes inden for 14 dage eller bortskaffes.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1,5 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte af type I-glas med en 27G x ½” nål af rustfrit stål, som er påsat en elastomerisk nålehætte.

Kyntheum fås i enkeltpakninger med 2 fyldte injektionssprøjter og i multipakninger med 6 (3 pakninger med 2) fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

For at undgå ubehag på injektionsstedet skal du vente mindst 30 minutter, så den fyldte injektionssprøjte får stuetemperatur inden injektionen. Den fyldte injektionssprøjte må ikke varmes op på nogen anden måde. Den fyldte injektionssprøjte må ikke rystes. Den nålehætte på den fyldte injektionssprøjte må ikke fjernes, mens du venter på, at den får stuetemperatur.

Kyntheum skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Brug ikke dette lægemiddel, hvis opløsningen er uklar eller misfarvet eller indeholder klumper, flager eller partikler.

Den fyldte injektionssprøjte må ikke anvendes, hvis den har været tabt på en hård overflade.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1155/001
EU/1/16/1155/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. juli 2017
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE
ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way, West Greenwich,
Rhode Island, 02817
USA

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Laboratoires LEO
39 route de Chartres
28500 Vernouillet
Frankrig

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danmark

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON FOR ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kyntheum 210 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte brodalumab.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 210 mg brodalumab. i 1,5 ml opløsning (140 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: prolin, glutamat, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

2 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

Kun til engangsbrug

Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1155/001 Pakning indeholder 2 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kyntheum 210 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON FOR MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kyntheum 210 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte brodalumab.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 210 mg brodalumab. i 1,5 ml opløsning (140 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: prolin, glutamat, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 6 (3 pakninger med 2) fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

Kun til engangsbrug

Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1155/002 Multipakning indeholder 6 (3 × 2) fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Kyntheum 210 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**DELPÅKNING AF MULTIPÅKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kyntheum 210 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte brodalumab.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 210 mg brodalumab. i 1,5 ml opløsning (140 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: prolin, glutamat, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

2 fyldte injektionssprøjter. Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

Kun til engangsbrug

Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1155/002 Multipakning indeholder 6 (3 × 2) fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kyntheum 210 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kyntheum 210 mg inj.
brodalumab.
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Kyntheum 210 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte brodalumab (brodalumab.)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Kyntheum
3. Sådan skal du bruge Kyntheum
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kyntheum indeholder det aktive stof brodalumab. Brodalumab er et monoklonalt antistof, en specialiseret type protein, der genkender og binder sig specifikt til bestemte proteiner i kroppen.

Brodalumab tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes interleukin-hæmmere (IL-hæmmere). Dette lægemiddel virker ved at modvirke aktiviteten af IL-17-proteiner, der findes i øgede mængder ved sygdomme som psoriasis.

Kyntheum anvendes til at behandle en hudsygdom, der kaldes "plaque-psoriasis", som forårsager betændelse og dannelse af skællende pletter på huden. Kyntheum anvendes til voksne med moderat til svær plaque-psoriasis, som påvirker store dele af kroppen.

Brug af Kyntheum vil gavne dig ved at forbedre hudens tilstand og mindske tegn og symptomer på psoriasis, såsom kløe, rødme, afskalning, brændende og stikkende fornemmelse, revnedannelse, flagedannelse og smerter.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Kyntheum

Brug ikke Kyntheum

- hvis du er allergisk over for brodalumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kyntheum (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at du kan være allergisk, spørg lægen til råds, inden du bruger Kyntheum
- hvis du har aktiv Crohns sygdom.
- hvis du har en infektion, som efter din læges vurdering er af betydning (for eksempel aktiv tuberkulose).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Kyntheum:

- hvis du har en betændelsessygdom i tarmen, som kaldes Crohns sygdom
- hvis du har en form for betændelse i tyktarmen, som kaldes colitis ulcerosa
- hvis du har eller nogensinde har haft selvmordstanker (eller har forsøgt selvmord), depression, angst eller humørproblemer
- hvis du har en infektion nu, eller hvis du tit får infektioner
- hvis du har en langvarig (kronisk) infektion
- hvis du har tuberkulose (TB), har haft en positiv TB-test eller har været i tæt kontakt med nogen, der har TB. Du skal måske behandles med et andet lægemiddel for TB, før du begynder behandlingen med Kyntheum
- hvis du er blevet vaccineret for nylig, eller hvis det er planlagt, at du skal vaccineres. Du må ikke få visse typer vacciner (kaldet "levende vacciner"), når du behandles med Kyntheum
- hvis du har brugt Kyntheum i de sidste tre måneder af graviditeten, skal du kontakte lægen, før dit barn får en vaccination
- hvis du får anden behandling mod psoriasis, f.eks. et andet lægemiddel, der undertrykker dit immunsystem, eller lysbehandling med ultraviolet (UV) lys.

Når du er startet på behandlingen med Kyntheum, skal du straks fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet:

- hvis du har fået at vide af lægen, at du har udviklet Crohns sygdom
- hvis du føler dig deprimeret, har angst eller selvmordstanker, eller hvis der sker usædvanlige ændringer i dit humør
- hvis du har en infektion eller nogen af de tegn på infektion, der er nævnt i punkt 4 om bivirkninger
- hvis du har fået at vide, at du har tuberkulose.

Inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller colitis ulcerosa)

Du skal stoppe med at bruge Kyntheum og fortælle det til lægen eller søge lægehjælp straks, hvis du oplever mavekrampe og -smerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (eventuelle tegn på tarmproblemer).

Vær opmærksom på allergiske reaktioner

Kyntheum kan potentielt medføre alvorlige bivirkninger, inklusive allergiske reaktioner. Du skal derfor være opmærksom på tegn på allergi, mens du bruger Kyntheum.

Stop med at tage Kyntheum og tal med lægen eller opsøg øjeblikkelig lægehjælp, hvis du oplever nogen tegn der tyder på en allergisk reaktion. Disse tegn er anført under "Alvorlige bivirkninger" i punkt 4.

Børn og unge

Kyntheum anbefales ikke til børn og unge (under 18 år), da det ikke er blevet undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Kyntheum

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet:

- hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.
- hvis du for nylig har fået en vaccination, eller du eller dit barn skal have en vaccination, skal du se "Advarsler og forsigtighedsregler" i afsnit 2 "Det skal du vide, før du begynder at bruge Kyntheum".

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel. Kyntheum er ikke blevet testet hos gravide kvinder, og det vides ikke, om lægemidlet kan skade dit ufødte barn. Du bør

derfor undgå brugen af Kyntheum under graviditeten. Hvis du er en kvinde, i den fødedygtige alder, bør du undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du er i behandling med Kyntheum og i mindst 12 uger efter den sidste dosis Kyntheum.

Det vides ikke, om brodalumab udskilles i modermælken. Fortæl det til din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Din læge vil så hjælpe dig med at beslutte, om du skal holde op med at amme eller holde op med at bruge Kyntheum. I skal sammen overveje de fordele, som amning giver barnet, og de fordele, som Kyntheum giver dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Kyntheum påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

3. Sådan skal du bruge Kyntheum

Kyntheum skal udskrives til dig af en læge med erfaring i at stille diagnosen og behandle psoriasis.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvor meget Kyntheum gives der

- Din læge vil beslutte, hvor meget Kyntheum du skal have, og hvor længe du skal have det. Den anbefalede dosis er 210 mg (én injektion).
- Efter den første dosis skal du have en ugentlig injektion i uge 1 (en uge efter den første dosis) og uge 2 (to uger efter den første dosis). Herefter skal du have en injektion hver anden uge.
- Kyntheum er til langtidsbehandling. Din læge vil løbende holde øje med din tilstand for at kontrollere, at behandlingen har den ønskede virkning. Fortæl det til lægen, hvis du synes, at dine psoriasis tegn og symptomer ikke mindskes efter brug af Kyntheum.

Sådan gives Kyntheum

Kyntheum gives som en injektion under huden (også kaldet subkutan injektion).

Selvindgivelsesvejledning

Se den detaljerede "**Brugervejledning**", som følger med dette lægemiddel, for at få oplysninger om, hvordan du opbevarer, klargør og tager dine injektioner hjemme.

- Hvis din læge beslutter, at du eller en omsorgsperson kan give injektionerne hjemme, skal du eller din omsorgsperson oplæres i, hvordan man klargør og injicerer Kyntheum. Forsøg ikke at injicere Kyntheum, før du eller din omsorgsperson er blevet oplært i, hvordan Kyntheum skal injiceres.
- Du må ikke ryste den fyldte injektionssprøjte inden brug.
- Du eller din omsorgsperson skal injicere Kyntheum i den øvre del af dine ben (lårerne) eller i maveområdet (abdomen). Din omsorgsperson kan også give dig en injektion bag på overarmen.
- Der må ikke injiceres i et område, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød eller hård, eller i et område, hvor huden er ramt af psoriasis.

Hvis du har brugt for meget Kyntheum

Hvis du har brugt for meget af dette lægemiddel eller har fået din dosis tidligere end nødvendigt, skal du fortælle det til din læge.

Hvis du har glemt at bruge Kyntheum

Hvis du har glemt at injicere en dosis Kyntheum, skal du injicere den næste dosis hurtigst muligt efter den glemte dosis. Herefter skal du spørge din læge, hvornår du skal injicere den efterfølgende dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Kyntheum

Du må ikke holde op med at bruge Kyntheum uden at have talt med din læge først. Hvis du stopper behandlingen, kan symptomerne på psoriasis komme tilbage.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at bruge Kyntheum og fortæl straks lægen eller søg øjeblikkelig lægehjælp, hvis du oplever nogen af de anførte bivirkninger. Din læge vil beslutte, om og hvornår du kan genoptage din behandling:

Alvorlig allergisk reaktion (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer); tegnene kan omfatte:

- vejrtræknings- eller synkebesvær
- lavt blodtryk, som kan medføre svimmelhed eller uklarhed
- hævelse af ansigt, læber, tungen eller halsen
- alvorlig hudkløe, med rødt udslæt eller røde knopper.

Mulige alvorlige infektioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer); tegnene kan omfatte:

- feber, influenzalignende symptomer, nattesved
- en følelse af træthed eller åndenød, hoste, som ikke vil gå væk
- varm, rød og smertefuld hud eller et smertefuldt hududslæt med blærer.

Andre bivirkninger

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- diarré
- kvalme
- rødme, smerter, kløe, blå mærker eller blødning på injektionsstedet
- træthed
- ondt i munden eller halsen
- svampeinfektioner (tinea-infektioner), herunder på fødder og i skridtet
- influenza
- hovedpine
- ledsmerter
- muskelsmerter.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- svampeinfektion (Candida-infektion) i mund, hals eller på kønsorganerne
- udflåd fra øjnene med kløe, rødme og hævelse (konjunktivitis)
- lavt antal hvide blodlegemer.

De fleste af disse bivirkninger er lette til moderate. Hvis nogen af disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til din læge, sygeplejerske eller apoteket.

Mavekramper og -smerter, diarré, vægttab eller blod i afføringen (tegn på tarmproblemer) er også blevet rapporteret med IL-17-hæmmere som f.eks. Kyntheum.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den fyldte injektionssprøjtes ydre karton og etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Kyntheum kan opbevares ved stuetemperatur (højst 25 °C) i den ydre karton i 14 dage. Kyntheum skal bortskaffes, hvis det ikke er anvendt efter 14 dages opbevaring ved stuetemperatur.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at opløsningen er uklar eller misfarvet, eller at den indeholder klumper, flager eller partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kyntheum indeholder:

- Aktivt stof: brodalumab. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 210 mg brodalumab i 1,5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: prolin, glutamat, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Kyntheum er en klar til let perlemorsagtig, farveløs til svagt gul injektionsvæske, opløsning uden partikler.

Kyntheum fås i enkeltpakninger med 2 fyldte injektionssprøjter og i multipakninger med 3 kartoner, som hver indeholder 2 fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danmark

Fremstiller

Laboratoires LEO
39 route de Chartres
28500 Vernouillet
Frankrig

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danmark

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

España

Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ireland

LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

LEO Pharma S.p.A
Tel: +39 06 52625500

Lietuva

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

LEO Pharma N.V./S.A
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Malta

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 244 18 40

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Suomi/Finland

LEO Pharma Oy
Puh/Tel: +358 20 721 8440

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Latvija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

United Kingdom (Northern Ireland)

LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**Brugervejledning:
Kyntheum 210 mg
injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
brodalumab**

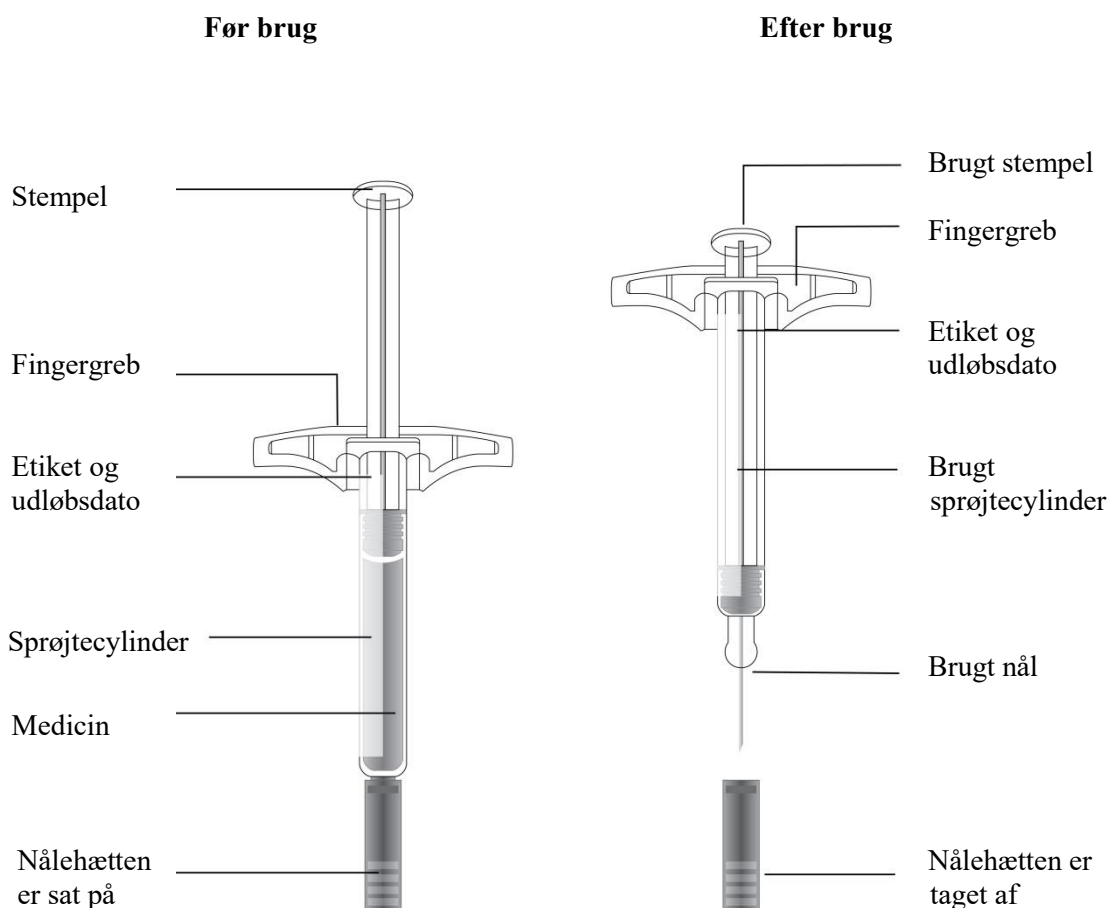
Til subkutan anvendelse

Kyntheum findes som fyldt injektionssprøjte til engangsbrug. Hver injektionssprøjte indeholder en dosis på 210 mg Kyntheum. Lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken vil fortælle dig, hvor tit du skal injicere lægemidlet. **Hver fyldt injektionssprøjte med Kyntheum kan kun bruges én gang.**

Hvis din læge beslutter, at du eller en omsorgsperson kan give injektionerne hjemme, skal du oplæres i, hvordan man klargør og injicerer Kyntheum. Forsøg ikke at injicere selv, før din læge har vist dig, hvordan injektionerne skal gives.

Du bedes læse hele vejledningen igennem, inden du bruger den fyldte injektionssprøjte med Kyntheum. Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller din omsorgsperson har nogen spørgsmål til, hvordan Kyntheum skal injiceres.

Beskrivelse af injektionssprøjten



Vigtigt: Nålen er indeni

Før du bruger en fyldt injektionssprøjte med Kyntheum, bedes du læse denne vigtige information:

Sådan opbevarer du dine fyldte injektionssprøjter med Kyntheum

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale karton for at beskytte mod lys eller fysisk skade.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Hvis det er nødvendigt, kan fyldte injektionssprøjter med Kyntheum opbevares ved stuetemperatur (højest 25 °C) i op til 14 dage. Kyntheum, som er blevet opbevaret ved stuetemperatur i over 14 dage, skal bortskaffes.
- **Må ikke** nedfryses.

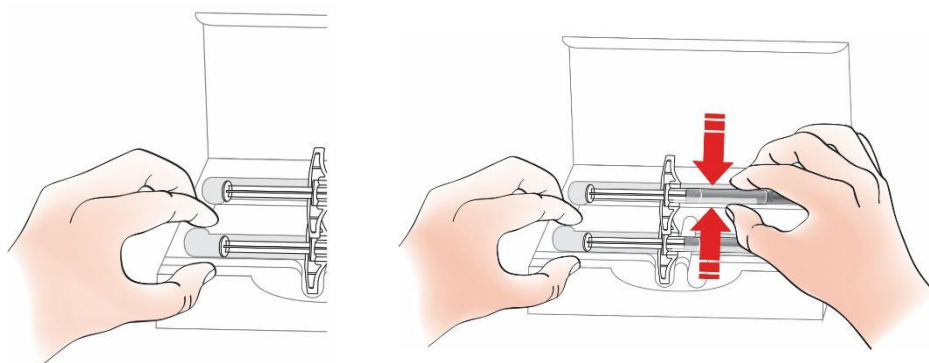
Sådan bruger du din fyldte injektionssprøjte med Kyntheum

- **Må ikke** anvendes efter udløbsdatoen på etiketten.
- **Må ikke** omrystes.
- **Fjern ikke** nålehætten, før du er klar til at injicere.
- **Brug ikke** en fyldt injektionssprøjte med Kyntheum, hvis den har været tabt på en hård overflade. Dette skyldes, at injektionssprøjten kan være i stykker.

Trin 1: Klargøring

A. Tag den fyldte injektionssprøjte med Kyntheum ud af æsken

Tag fat i sprøjtecyklinderen for at fjerne injektionssprøjten fra bakken.



Placer en finger eller din tommelfinger på bakkens hjørne for at holde den fast, mens du tager injektionssprøjten ud.

Tag fat her

Læg æsken med ubrugte injektionssprøjter tilbage i køleskabet.

Sikkerhedsforanstaltninger:

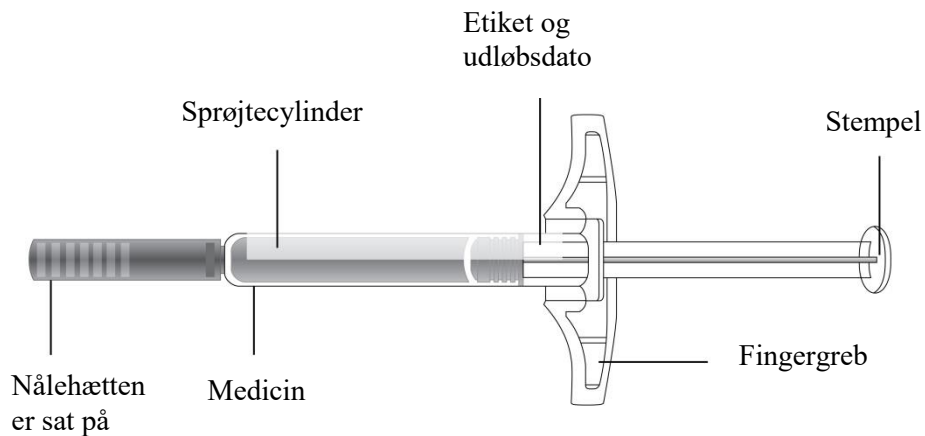
- **Hold ikke** ved stemplet.
- **Tag ikke** fat i nålehætten.
- **Fjern ikke** nålehætten, før du er klar til at injicere.
- **Fjern ikke** fingergrebene. De er en del af injektionssprøjten.

Lad injektionssprøjten ligge i stuetemperatur i mindst **30** minutter, før du injicerer.

- **Læg ikke** injektionssprøjten tilbage i køleskabet, når den først har fået stuetemperatur.
- **Forsøg ikke** at opvarme injektionssprøjten ved at bruge en varmekilde såsom varmt vand eller en mikrobølgeovn.
- **Lad ikke** injektionssprøjten ligge i direkte sollys.
- **Omryst ikke** injektionssprøjten.

Vigtigt: Hold altid ved den fyldte injektionssprøjtes sprøjtecyklinder.

B. Kontrollér den fyldte injektionssprøjte med Kyntheum



Kontrollér, at medicinen i injektionssprøjten er klar til let perlemorsagtig og farveløs til svagt gul.

- **Brug ikke** injektionssprøjten, hvis:
 - medicinen er uklar eller misfarvet, eller den indeholder flager eller partikler
 - nogen af delene har revner eller er i stykker.

C. Find alle de ting frem, du skal bruge

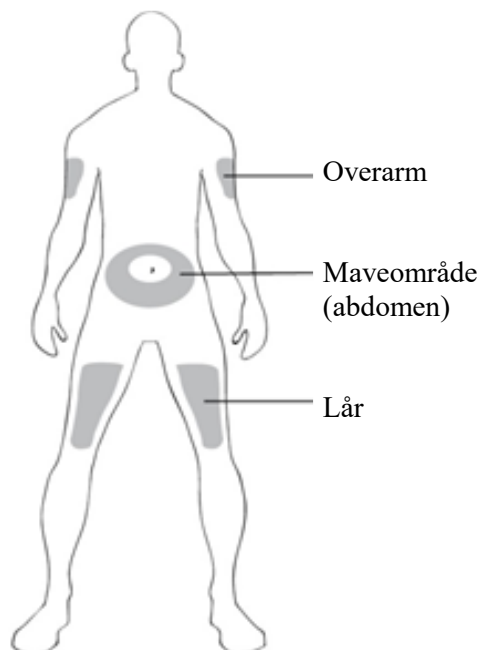
Vask hænderne grundigt med vand og sæbe.

Placér følgende på en ren arbejdsflade med god belysning:

- ny injektionssprøjte
- alkoholservietter
- et stykke vat eller gaze
- plaster
- kanyleboks (boksens farve og udseende kan variere afhængigt af de nationale krav).



D. Klargør og rens det område, hvor du vil injicere



Du eller din omsorgsperson kan bruge:

- dit lår
- dit maveområde (abdomen), undtagen de 5 cm lige rundt om navlen.

Kun din omsorgsperson kan bruge:

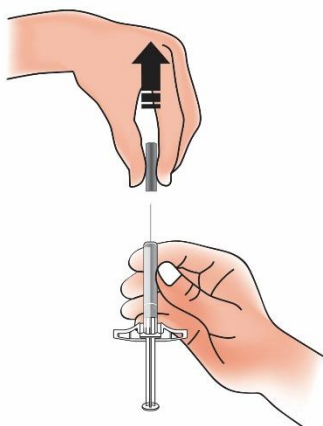
- bagsiden af din overarm.

Om injektionsområdet:

- **Du må ikke** injicere i områder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød eller hård.
- Undgå at injicere i områder med ar eller strækmærker.
- Undgå at injicere direkte i forhøjede, tykke, røde eller skællende pletter eller læsioner på huden.
- Rens det område, hvor du ønsker at injicere, med en alkoholserviet. Lad huden tørre.
- **Rør ikke** ved dette område igen inden injektionen.
- Hvis du vil bruge det samme injektionsområde hver gang, skal du sørge for, at det ikke er præcis samme sted som den tidligere injektion.

Trin 2: Forberedelse af injektionen

E. Når du er klar til at injicere, trækker du nålehætten af (lige op og væk fra kroppen)

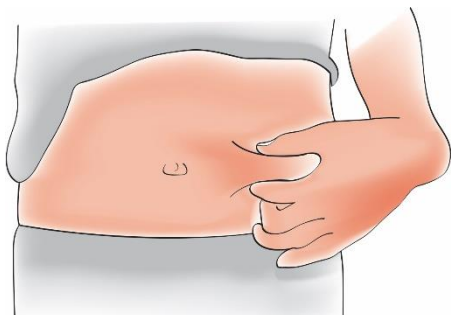


Læg nålehætten i den dertil beregnede kanyleboks.

- **Du må ikke** dreje eller bøje nålehætten.
- **Sæt ikke** nålehætten tilbage på injektionssprøjten.

Du vil muligvis se en lille luftboble i sprøjten eller en dråbe væske på nålespidsen. Begge dele er normale og behøves ikke at blive fjernet.

F. Knib huden sammen for at skabe en fast overflade



Knib huden fast sammen mellem din tommelfinger og de andre fingre, så der dannes et område, som er ca. 5 cm bredt.

Vigtigt: Bliv ved med at knibe huden sammen, indtil du er færdig med injektionen.

Trin 3: Injektion

G. Hold fast i den sammenknøbne hud. Stik injektionssprøjten (hvor nålehætten er taget af) ind i huden med en vinkel på mellem 45 og 90 grader



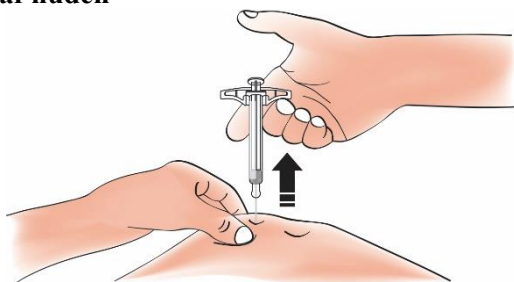
Sæt ikke fingeren på stemplet, mens du stikker nålen ind.

H. Skub stemplet helt i bund med et langsomt og konstant tryk, indtil det holder op med at bevæge sig



I. Slip med tommelfingeren, når du er færdig, og træk så forsigtigt injektionssprøjten ud

af huden



Vigtigt: Hvis det ser ud, som om der stadig er medicin i sprøjtecyllinderen, når du fjerner injektionssprøjten, betyder det, at du ikke har fået den fulde dosis. Kontakt straks lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Trin 4: Afslutning

J. Bortskaf den brugte injektionssprøjte



- Læg din brugte fyldte injektionssprøjte i en stikfast kanyleboks umiddelbart efter brug.
- **Genbrug ikke** injektionssprøjten.
- **Du må ikke** lade injektionssprøjten og kanyleboksen gå til genbrug eller bortskaffe dem sammen med husholdningsaffaldet.

Vigtigt: Opbevar altid kanyleboksen utilgængeligt for børn.

K. Kontrollér injektionsstedet

Hvis det bløder, skal du presse et stykke vat eller gaze mod injektionsstedet. **Gnid ikke** på injektionsstedet. Sæt om nødvendigt et plaster på.