

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kyntheum 210 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 210 mg brodalumab i 1,5 ml oppløsning.
1 ml oppløsning inneholder 140 mg brodalumab.

Brodalumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff som er fremstilt i CHO-celler (ovarieceller fra kinesisk hamster).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Oppløsningen er klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul og fri for partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kyntheum er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter som er aktuelle for systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kyntheum er tiltenkt for bruk under veiledning og tilsyn av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av psoriasis.

Dosering

Anbefalt dose er 210 mg administrert ved subkutan injeksjon i ukene 0, 1 og 2 etterfulgt av 210 mg hver 2. uke.

Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 12 til 16 uker med behandling. Enkelte pasienter som har delvis respons i starten av behandlingen kan få ytterligere bedring ved behandling utover 16 uker.

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Ingen dosejustering anbefales hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Kyntheum er ikke undersøkt i disse pasientpopulasjonene. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Kyntheum hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kyntheum administreres som subkutan injeksjon. Hver ferdigfylte sprøyte er kun til engangsbruk. Kyntheum skal ikke injiseres i områder der huden er øm, har blåmerker eller er rød, hard, tykk, flassende eller er berørt av psoriasis. Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes.

Etter grundig opplæring i subkutan injeksjonsteknikk, og dersom en lege vurderer at det er hensiktsmessig, kan pasienten injisere Kyntheum selv. Pasienter skal instrueres til å injisere hele mengden av Kyntheum i henhold til instruksjonene i pakningsvedlegget. Omfattende instruksjoner for administrering gis i pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv Crohns sykdom.

Aktive infeksjoner av klinisk betydning (f.eks. aktiv tuberkulose, se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten av biologiske legemidler skal navnet på og produksjonsnummeret til det administrerte legemidlet tydelig registreres i pasientjournal.

Crohns sykdom

Det finnes begrenset med data hos pasienter med tidligere Crohns sykdom. Utvis forsiktighet ved foreskriving av Kyntheum til pasienter med tidligere Crohns sykdom. Pasienter med tidligere Crohns sykdom skal følges opp for tegn og symptomer på aktiv Crohns sykdom. Hvis pasienter utvikler aktiv Crohns sykdom, skal behandlingen seponeres permanent.

Selv mordstanker og suicidal atferd

Selv mordstanker og suicidal atferd, inkludert gjennomført selvmord, er blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med Kyntheum. Majoriteten av pasienter med suicidal atferd hadde tidligere hatt depresjon og/eller selvmordstanker eller suicidal atferd. Det er ikke påvist noen årsakssammenheng mellom behandling med Kyntheum og økt risiko for selvmordstanker og suicidal atferd.

Risiko og nytte ved behandling med Kyntheum skal nøye avveies for pasienter med tidligere depresjon og/eller selvmordstanker eller suicidal atferd, eller for pasienter som utvikler slike symptomer. Pasienter, omsorgspersoner og familie skal orienteres om behovet for å være oppmerksom på inntreden eller forverring av depresjon, selvmordstanker, angst eller andre humørsvingninger, og de bør kontakte helsepersonell hvis slike hendelser forekommer. Hvis en pasient opplever nye eller forverrede symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker eller suicidal atferd, anbefales det å seponere behandling med Kyntheum.

Infeksjoner

Kyntheum kan øke risikoen for infeksjoner.

I løpet av den 12-ukers placebokontrollerte perioden av en klinisk studie hos pasienter med psoriasis ble alvorlige infeksjoner observert hos 0,5 % av pasientene som fikk Kyntheum (se pkt. 4.8).

Det skal utvises forsiktighet ved vurdering av bruk av Kyntheum hos pasienter med en kronisk infeksjon eller tidligere tilbakevendende infeksjon. Pasienter skal instrueres til å søke medisinsk hjelp hvis det oppstår tegn eller symptomer som tyder på forekomst av en infeksjon. Hvis en pasient utvikler

en alvorlig infeksjon, skal pasienten følges opp nøye, og Kyntheum skal ikke administreres før infeksjonen er leget.

Ingen tilfeller av aktiv tuberkulose ble rapportert fra kliniske studier. Kyntheum skal imidlertid ikke gis til pasienter med aktiv tuberkulose. Behandling mot tuberkulose bør vurderes før start av behandling med Kyntheum hos personer med latent tuberkulose.

Redusert absolutt nøytrofiltall

I løpet av den 12-ukers placebokontrollerte perioden av en klinisk studie hos pasienter med psoriasis ble det observert en reduksjon av absolutt nøytrofiltall (ANC) hos 5,6 % av pasientene som fikk Kyntheum. Denne bivirkningen var generelt forbigående og reversibel. Grad 3 og 4 har i enkelte tilfeller vært observert. Ingen av tilfellene med grad 3- eller 4-reduksjon av ANC hos psoriasispatientene var forbundet med en alvorlig infeksjon (se også pkt. 4.8).

Vaksinasjoner

Det anbefales at pasienter bringes à jour med alle vaksiner i henhold til lokale vaksinasjonsretningslinjer før behandling med Kyntheum igangsettes. Levende vaksiner skal ikke gis samtidig med Kyntheum (se pkt. 4.5). Det finnes ingen tilgjengelige data for respons på levende vaksiner, risikoen for infeksjon eller overføring av infeksjon etter administrering av levende vaksiner hos pasienter som får Kyntheum.

Vaksinasjon av spedbarn

Vaksinasjon av spedbarn med levende vaksiner etter eksponering for Kyntheum i tredje trimester bør drøftes med en lege (se også pkt. 4.6).

Samtidig immunsuppressiv behandling

Sikkerheten og effekten av Kyntheum i kombinasjon med immunsuppressiver, inkludert biologiske legemidler eller lysbehandling har ikke blitt evaluert.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende vaksiner skal ikke gis samtidig med Kyntheum (se pkt. 4.4).

Dannelsen av CYP450-enzymmer kan endres ved økte nivåer av visse cytokiner (bl.a. IL-1, IL-6, IL-10, TNF α , IFN) under kronisk inflammasjon. Selv om det ikke er blitt rapportert noen rolle for interleukin (IL)-17A og IL-17RA i reguleringen av CYP450-enzymmer, ble effekten av brodalumab på CYP3A4/3A5-aktivitet evaluert i en sykdom-legemiddel-legemiddel-interaksjonsstudie.

Hos pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, økte én enkelt dose på 210 mg brodalumab eksponeringen for midazolam, et CYP3A4/3A5-substrat, med 24 %. Basert på størrelsen av endringen i eksponering for midazolam er ingen justering av dosen av CYP3A4/3A5-substrater nødvendig ved administrering samtidig med Kyntheum.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og minst 12 uker etter behandling.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av brodalumab hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Det er kjent at humant IgG2 krysser placentabarrieren. Brodalumab er et humant IgG2 og det er derfor mulig at brodalumab kan bli overført fra moren til fosteret som utvikler seg. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Kyntheum under graviditet.

Siden metabolismen til brodalumab er ukjent hos spedbarn, bør nytte/risiko ved eksponering av spedbarnet for levede vaksiner etter eksponering for Kyntheum i tredje trimester drøftes med en lege.

Amming

Det er ukjent om brodalumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Brodalumab er et monoklonalt antistoff, og det forventes at det er til stede i den første melken og i lave nivåer etter dette.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Kyntheum skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data for effekten av brodalumab på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viste ingen effekter på kjønnsorganer hos hanner og hunner og på antall, motilitet og morfologi hos spermier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kyntheum har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos alle pasienter som ble behandlet med Kyntheum, var artralgi (4,6 %), hodepine (4,3 %), fatigue (2,6 %), diaré (2,2 %) og orofaryngeal smerte (2,1 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger fra kliniske studier (tabell 1) er listet opp etter MedDRA-organklassesystemet. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1: Liste over bivirkninger i kliniske studier

| Organklassesystem | Frekvens | Bivirkning |
|---|----------------|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Vanlige | Influenza Tineainfeksjoner (inkludert tinea pedis, tinea versicolor, tinea cruris) |
| | Mindre vanlige | Candidainfeksjoner (inkludert orale, genitale og øsofageale infeksjoner) |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Vanlige | Nøytropeni |
| Nevrologiske sykdommer | Vanlige | Hodepine |
| Øyesykdommer | Mindre vanlige | Konjunktivitt |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Vanlige | Orofaryngeal smerte |
| Gastrointestinale sykdommer | Vanlige | Diaré Kvalme |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Vanlige | Artralgi Myalgi |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Vanlige | Fatigue Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert erytem, smerte, pruritus, blåmerker og blødning på injeksjonsstedet) |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

I løpet av den 12-ukers placebokontrollerte perioden av en studie på plakkpsoriasis ble infeksjoner rapportert hos 25,4 % av pasientene som ble behandlet med Kyntheum sammenlignet med 23,4 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Hoveddelen av infeksjonene bestod av nasofaryngitt, infeksjon i øvre luftveier, faryngitt, urinveisinfeksjoner, bronkitt og influensa, som ikke krevde seponering av behandlingen. Alvorlige infeksjoner forekom hos 0,5 % av pasientene som ble behandlet med Kyntheum og hos 0,2 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Høyere frekvens av soppinfeksjoner, primært mindre alvorlige candidainfeksjoner i hud og slimhinner, ble observert hos Kyntheum-pasienter sammenlignet med placebopasienter, henholdsvis 1,8 % vs. 0,9 %. Ett alvorlig tilfelle av kryptokokkmeningitt og ett alvorlig tilfelle av coccidioidesinfeksjon ble observert i kliniske studier (se pkt. 4.4).

Til og med uke 52 var de eksponeringsjusterte hendelsesratene (per 100 pasientår) for infeksjoner 114,6 for pasienter behandlet med Kyntheum og 118,1 for pasienter behandlet med ustekinumab. De eksponeringsjusterte hendelsesratene (per 100 pasientår) for alvorlige infeksjoner var 1,3 for pasienter behandlet med Kyntheum og 1,0 for pasienter behandlet med ustekinumab.

Nøytropeni

I løpet av den 12-ukers placebokontrollerte perioden av en klinisk studie ble nøytropeni rapportert hos 0,8 % av pasientene som ble behandlet med Kyntheum, sammenlignet med 0,5 % hos pasientene som fikk placebo. De fleste observerte bivirkninger med Kyntheum-relatert nøytropeni var milde, forbigående og reversible.

Nøytropeni grad 3 og 4 ble rapportert hos 0,4 % av pasientene som fikk Kyntheum, sammenlignet med 0,2 % av pasientene som fikk ustekinumab, og hos ingen pasienter som fikk placebo. Ingen alvorlige infeksjoner var forbundet med nøytropeni.

Immungenisitet

Antistoffer mot brodalumab ble utviklet hos 2,7 % (122/4461) av pasientene som ble behandlet med Kyntheum i opptil 52 uker i kliniske studier på psoriasis (0,3 % av disse pasientene hadde antistoffer mot brodalumab ved baseline). Blant disse pasientene hadde ingen nøytraliserende antistoffer.

Ingen tegn på endret farmakokinetisk profil, klinisk respons eller sikkerhetsprofil ble forbundet med utvikling av antistoffer mot brodalumab.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Doser på opptil 700 mg har blitt administrert intravenøst i kliniske studier uten tegn på dosebegrensende toksisitet. Ved overdose anbefales det at pasienten overvåkes for tegn og symptomer på bivirkninger, og at hensiktsmessig symptomatisk behandling startes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere, ATC-kode: L04 AC12

Virkningsmekanisme

Brodalumab er et rekombinant fullstendig humant monoklonalt immunoglobulin IgG2-antistoff som bindes med høy affinitet til humant IL-17RA og blokkerer de biologiske aktivitetene til de proinflammatoriske cytokinene IL-17A, IL-17F, IL-17A/F heterodimer og IL-25, noe som fører til hemming av inflammasjon og kliniske symptomer forbundet med psoriasis. IL-17RA er et protein som uttrykkes på celleoverflaten og er en nødvendig komponent i reseptorkomplekser som benyttes av flere cytokiner i IL-17-familien. Det er rapportert at konsentrasjonen av cytokiner i IL-17-familien er økt ved psoriasis. IL-17A, IL-17F og IL-17A/F heterodimer har pleiotropiske virkninger, inkludert induksjon av proinflammatoriske mediatorer som IL-6, GRO α og G-CSF fra epitelceller, endotelceller og fibroblaster som stimulerer vevsinflammasjon. Ved blokkering av IL-17RA hemmes IL-17-cytokin-induserte responser, noe som fører til normalisering av inflammasjonen i huden.

Farmakodynamiske effekter

Forhøyede nivåer av IL-17A-, IL-17C- og IL-17F-uttrykk er funnet i psoriasisplakk. Forhøyede nivåer av uttrykk av IL-12B og IL-23A, genene for de to underenhetene av IL-23, en oppstrømsaktivator for IL-17A- og IL-17F-uttrykk, er også funnet i psoriasisplakk. Det er vist at behandling med Kyntheum hos psoriasispatienter reduserer nivåene av IL-17A og markører for celleproliferasjon samt epidermistykkelse i biopsier av hudlesjoner til nivåene i biopsier av hud uten lesjoner opptil 12 uker etter behandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av Kyntheum ble evaluert hos 4373 voksne plakkpsoriasispatienter i tre multinasjonale, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, kliniske fase 3-studier (AMAGINE-1, AMAGINE-2 og AMAGINE-3). AMAGINE-2 og AMAGINE-3 ble også kontrollert med aktiv komparator (ustekinumab). Alle tre studier omfattet en 12-ukers placebokontrollert induksjonsfase, en dobbeltblindet del med varighet 52 uker og en langsiktig åpen forlengelse.

Inkluderte pasienter var kandidater for systemisk behandling, inkludert lysbehandling samt biologisk og ikke-biologisk systemisk behandling. Omtrent 21 % av forsøkspersonene hadde tidligere hatt psoriasisartritt. Omtrent 30 % av pasientene hadde tidligere fått et biologisk legemiddel, og 12 % av pasientene hadde hatt mislykket behandling med biologiske legemidler.

Pasientene var overveiende menn (69 %) og hvite (91 %) med en gjennomsnittsalder på 45 år (18 til 86 år), og av disse var 6,1 % > 65 år og 0,3 % var > 75 år. På tvers av behandlingsgruppene var

baseline-PASI-skår (Psoriasis Area Severity Index) i området 9,4 til 72 (median: 17,4) og Baseline-BSA (Body Surface Area) var i området 10 til 97 (median: 21). Baseline sPGA-skår (static Physician Global Assessment) var i området fra "3 (moderat)" (58 %) til "5 (svært alvorlig)" (5 %).

AMAGINE-1 ble gjennomført med 661 pasienter. Studien omfattet en 12-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert induksjonsfase etterfulgt av en dobbeltblindet fase med seponering og fornyet behandling på opptil 52 uker. Pasienter som ble randomisert til Kyntheum fikk 210 mg eller 140 mg i uke 0 (dag 1), uke 1 og uke 2 etterfulgt av samme dose hver 2. uke. I uke 12, ble pasienter som opprinnelig ble randomisert til Kyntheum, og som oppnådde sPGA-suksess (0 eller 1), re-randomisert til å få enten placebo eller fortsatt Kyntheum i sin induksjonsdose. Pasienter som opprinnelig ble randomisert til placebo, og de som ikke oppfylte kriteriene for re-randomisering, fikk Kyntheum 210 mg hver annen uke med start i uke 12. Fornyet behandling var tilgjengelig i eller etter uke 16 for pasienter med tilbakevendende sykdom, og «rescue»-behandling var tilgjengelig etter 12 uker med fornyet behandling.

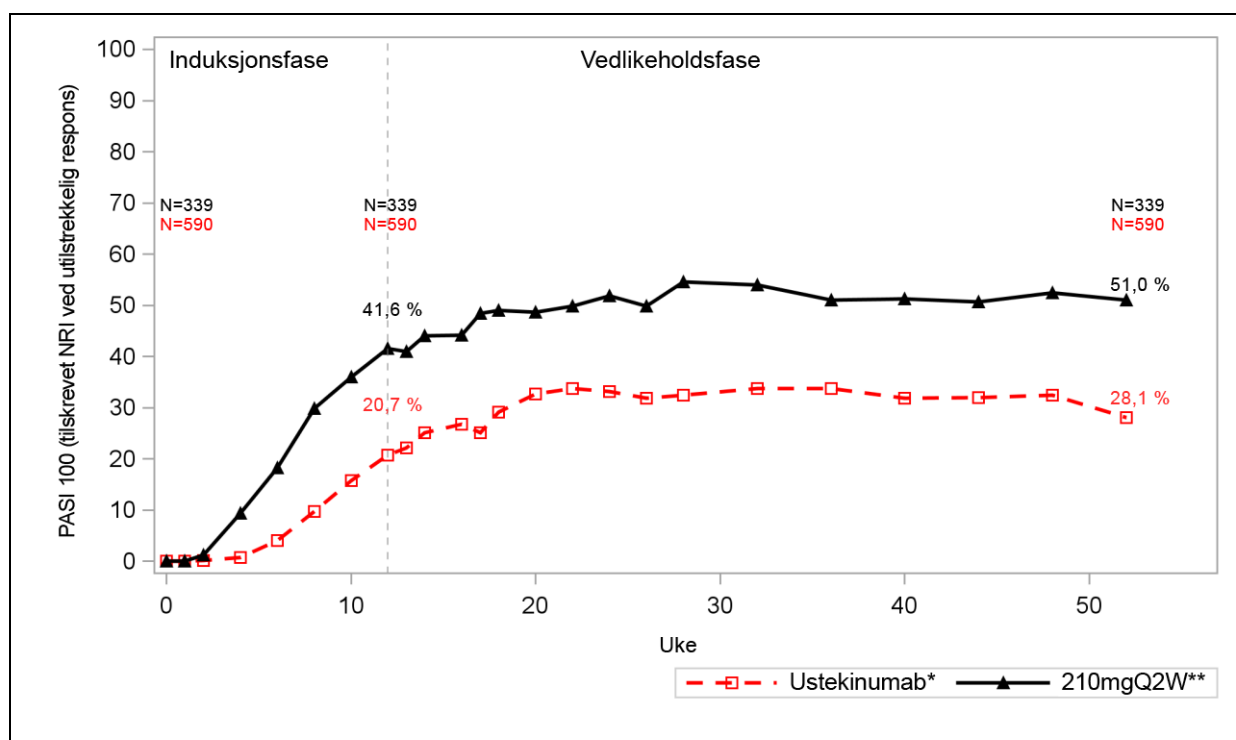
AMAGINE-2 og AMAGINE-3 var identiske placebo- og ustekinumab-kontrollerte studier med henholdsvis 1831 og 1881 pasienter. Begge studiene omfattet en 12-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert og ustekinumab-kontrollert induksjonsfase etterfulgt av en dobbeltblindet vedlikeholdsfasen på opptil 52 uker. Pasienter som ble randomisert til Kyntheum i induksjonsfasen fikk 210 mg eller 140 mg i uke 0 (dag 1), uke 1 og uke 2 etterfulgt av samme dose hver 2. uke. Pasienter som ble randomisert til ustekinumab fikk 45 mg for pasienter ≤ 100 kg og 90 mg for pasienter > 100 kg i uke 0, 4 og 16 etterfulgt av samme dose hver 12. uke. I uke 12 ble pasienter som opprinnelig ble randomisert til Kyntheum, re-randomisert til å få enten 210 mg hver 2. uke eller 140 mg hver 2. uke eller 140 mg hver 4. uke eller 140 mg hver 8. uke i vedlikeholdsfasen. Pasienter som opprinnelig ble randomisert til placebo fikk Kyntheum 210 mg hver 2. uke med start i uke 12. I uke 12 fikk pasienter i ustekinumab-gruppen fortsatt ustekinumab, og ble deretter overført til Kyntheum 210 mg hver 2. uke i uke 52. «Rescue» -behandling var tilgjengelig i eller etter uke 16 for pasienter med utilfredsstillende respons i form av en enkelt sPGA ≥ 3 eller vedvarende sPGA på 2 i en periode på minst 4 uker.

Tabell 2: Oversikt over de viktigste effektresultater

| | AMAGINE-1 | | AMAGINE-2 og AMAGINE-3 | | |
|---|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------|
| | Placebo | Kyntheum 210 mg Q2W | Placebo | Kyntheum 210 mg Q2W | Ustekinumab |
| n-randomisert | 220 | 222 | 624 | 1236 | 613 |
| n-fullført uke 12 | 209 | 212 | 601 | 1205 | 594 |
| n-i vedlikehold | 84 | 83 | Ikke relevant | 339 | 590 |
| n-fullført uke 52 | 2 | 74 | Ikke relevant | 236 | 300 |
| PASI | | | | | |
| PASI _{baselineskår} (gj. snitt±SD) | 19,7±7,7 | 19,4±6,6 | 20,2±8,4 | 20,3±8,3 | 20,0±8,4 |
| PASI 75 uke 12 (%) | 3 | 83* | 7 | 86* | 70* |
| PASI 75 uke 52 (%) | 0 | 87* | Ikke relevant | 65 | 48 |
| sPGA (%) | | | | | |
| sPGA 0 eller 1 uke 12 | 1 | 76* | 4 | 79* | 59* |
| sPGA 0 eller 1 uke 52 | 0 | 83* | Ikke relevant | 65 | 45 |
| PSI | | | | | |
| PSI _{baselineskår} (gj.snitt ±SD) | 19,0±6,7 | 18,9±6,7 | 18,8±6,9 | 18,7±7,0 | 18,8±6,9 |
| PSI _{responder} uke 12 (%) | 4 | 61* | 7 | 64* | 54* |
| Q2W = hver 2. uke. PSI = Psoriasis Symptom Inventory. PSI-responder: totalskår ≤ 8 med ingen elementskår >1; SD: standardavvik. "Non-responder imputation" er brukt ved manglende data. På grunn av re-randomisering til andre undersøkte doseregimer, er n i vedlikehold vesentlig lavere enn n randomisert i flere av armene. Vedlikeholdsfasen i AMAGINE-2 og -3 omfattet ikke placebo. *p-verdi vs. tilsvarende placebo, justert for stratifiseringsfaktorer < 0,001 | | | | | |

PASI 75-respons ved uke 2 varierte mellom 20 % og 25 % i fase 3-studiene sammenlignet med placebo (0 % til 0,6 %) og ustekinumab (3 % til 3,5 %).

Figur 1: PASI 100 i induksjons- og vedlikeholdsfase for Kyntheum og ustekinumab (AMAGINE-2 og AMAGINE-3, sammenslått)



N = antall pasienter, ved baseline, uke 12 og uke 52.

Q2W = hver 2. uke.

*Pasienter fikk administrert ustekinumab i induksjonsfasen og fortsatte med ustekinumab i vedlikeholdsfasen.

**Pasienter fikk administrert 210 mg hver 2. uke i induksjonsfasen og ble re-randomisert til Kyntheum 210 mg hver 2. uke i vedlikeholdsfasen.

NRI = "non-responder imputation".

I ingen av de tre kliniske studiene ble det identifisert noen forskjeller i respons på Kyntheum for noe hovedendepunkt [PASI 75, PASI 100, sPGA-suksess (0 eller 1) og sPGA tilhelet (0)] ved undersøkelse av undergruppene alder, kjønn, rase, tidligere bruk av systemisk behandling eller lysbehandling, tidligere bruk av biologiske legemidler og tidligere mislykket behandling med biologiske legemidler.

I tillegg til primære effektendepunkter ble det observert klinisk viktige forbedringer i PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index) ved uke 12 (AMAGINE-1) og i NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) ved uke 12 og 52 (AMAGINE-1, -2 og -3).

Livskvalitet / pasientrapporterte utfall

Andelen pasienter som oppnådde en PSI-skår (Psoriasis Symptom Inventory) på 0 (ingen) eller 1 (mild) for hvert element (kløe, svie, stikking, smerte, rødhet, flassing, oppsprekking og avskalling) ved uke 12 er vist i tabell 2.

Prosentandelen pasienter som ved uke 12 hadde en DLQI-skår (Dermatology Life Quality Index) på 0 eller 1 var 56 %, 61 %, 59 % i gruppen som fikk Kyntheum 210 mg, og 5 %, 5 %, 7 % i placebo-gruppen, i henholdsvis AMAGINE-1, -2 og -3 (justert p-verdi < 0,001), og 44 % i ustekinumab-gruppene (AMAGINE-2 og -3).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Kyntheum i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering er det anslåtte akkumuleringsforholdet på 2,5 etter 20 uker med dosering. Etter én enkelt subkutan administrasjon av Kyntheum 210 mg hos pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) 13,4 mikrogram/ml (standardavvik [SD] = 7,29 mikrogram/ml). Mediantid til maksimal konsentrasjon (T_{max}) var 3,0 dager (område: 2,0 til 4,0 dager), og gjennomsnittlig areal under konsentrasjon-tid-kurven til den siste målbare konsentrasjonen (AUC_{last}) var 111 mikrogram*dag/ml (SD = 64,4 mikrogram*dag/ml). Den subkutane biotilgjengeligheten av brodalumab anslått ved populasjonsfarmakokinetisk modellering var 54,7 % (relativ standardfeil [RSE] = 4,25 %).

De observerte farmakokinetiske parameterne under steady state (ukene 10 – 12): gjennomsnittlig areal under konsentrasjon-tid-kurven ved steady state i doseringsintervallet (AUC_{tau}) var 227,4 mikrogram*dag/ml (SD = 191,7 mikrogram*dag/ml); tilsvarende en gjennomsnittlig konsentrasjon ($C_{av,ss}$) på 16,2 mikrogram/ml, gjennomsnittlig C_{max} var 20,9 mikrogram/ml (SD = 17,0 mikrogram/ml) og gjennomsnittlig minimum serumkonsentrasjon ved uke 12 (C_{trough}) var 9,8 mikrogram/ml (SD = 11,2 mikrogram/ml).

Distribusjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering var anslått gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state for brodalumab ca. 7,24 l.

Biotransformasjon

Siden det er et humant monoklonalt IgG2-antistoff, forventes det at brodalumab brytes ned til små peptider og aminosyrer via katabolske prosesser på samme måte som endogent IgG.

Eliminasjon

Etter subkutan administrasjon av 210 mg, viser brodalumab ikke-lineær farmakokinetikk som er typisk for et monoklonalt antistoff som utsettes for mål-mediert legemiddelfordeling

Clearance av brodalumab synker med økende dose, og eksponeringen øker mer enn proporsjonalt med dosen. Ved en 3 gangers økning i subkutan dose av brodalumab fra 70 til 210 mg økte steady state-serumverdien av C_{max} og AUC_{0-t} for brodalumab med henholdsvis ca. 18 og 25 ganger.

Etter én enkelt subkutan administrasjon av brodalumab 210 mg hos plakkpsoriasispatienter er tilsynelatende clearance (CL/F) 2,95 l/dag.

Populasjonsfarmakokinetisk modellering predikerte at brodalumab-konsentrasjoner i serum ville falle under kvantifikasjonsgrensen (0,05 mikrogram/ml) hos 95 % av pasientene 63 dager etter seponering av steady state-dosering med brodalumab 210 mg administrert hver 2. uke. Brodalumab-konsentrasjoner under LLOQ (Lower Limit of Quantification) var imidlertid forbundet med IL-17-reseptorbinding (occupancy) opp til 81 %.

Basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering var den anslåtte halveringstiden til brodalumab 10,9 dager ved steady state etter en subkutan dose på 210 mg annenhver uke.

Virkning av vekt på farmakokinetikk

Populasjonsfarmakokinetisk modellering indikerte at eksponeringen blir redusert med økende kroppsvekt. Ingen dosejustering er anbefalt.

Eldre pasienter

Populasjonsfarmakokinetisk modellering indikerte at alder ikke hadde noen virkning på farmakokinetikken til brodalumab, noe som var basert på 259 (6 %) pasienter i alderen 65 – 74 år og 14 (0,3 %) pasienter \geq 75 år, innenfor en total PK-populasjon på 4271 plakkpsoriasispatienter.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Renal eliminering av intakt brodalumab, et monoklonalt IgG-antistoff, forventes å være lav og ha ubetydelige konsekvenser. Brodalumab forventes å bli eliminert hovedsakelig via katabolisme, og nedsatt leverfunksjon forventes ikke å påvirke clearance.

Andre populasjoner

Farmakokinetikken til brodalumab var lik hos japanske og ikke-japanske pasienter med psoriasis.

Populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerte at kjønn ikke hadde noen virkning på farmakokinetikken til brodalumab.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

En populasjonsfarmakokinetisk/farmakodynamisk modell som ble utviklet ved bruk av alle tilgjengelige data, indikerte at det ved en dose på 210 mg hver 2. uke, kunne predikeres at 90 % av alle pasienter ville opprettholde en bunnkonsentrasjon som var større enn den anslåtte IC₉₀-verdien på 1,51 mikrogram/ml. Basert på en eksplorativ deskriptiv analyse ble det ikke observert noen relasjon mellom eksponering og insidens av alvorlige infeksjoner og parasittære sykdommer, candidainfeksjoner, virusinfeksjoner og selvmordstanker og suicidal atferd. Eksponering-respons-analyse indikerer at høyere konsentrasjoner av brodalumab er forbundet med bedre PASI- og sPGA-respons.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dose (inkludert sikkerhetsfarmakologiske endepunkter og evaluering av fertilitetsrelaterte endepunkter) og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Det er ikke utført karsinogenisitetstudier med brodalumab. Det var imidlertid ingen proliferative endringer hos cynomolgusaper som fikk administrert ukentlige subkutane doser av brodalumab på 90 mg/kg i 6 måneder (AUC-eksponering 47 ganger høyere enn hos humane pasienter som fikk Kyntheum 210 mg hver 2. uke). Mutagent potensial av brodalumab ble ikke evaluert, men det forventes ikke at monoklonale antistoffer endrer DNA eller kromosomer.

Hos cynomolgusaper var det ingen effekt på kjønnsorganer hos hanner og hunner og på spermienes antall, motilitet og morfologi etter administrasjon av brodalumab med dosenivåer opptil 90 mg/kg én gang per uke i 6 måneder (AUC-eksponering opptil 47 ganger høyere enn hos humane pasienter som fikk Kyntheum 210 mg hver 2. uke).

Hos cynomolgusaper ble det ikke observert effekter på embryo-føtal eller postnatal (opptil 6 måneders alder) utvikling når brodalumab ble dosert subkutan i drektighetsperioden med eksponeringsnivåer opptil 27 ganger høyere enn dem som ble oppnådd hos humane pasienter som fikk Kyntheum 210 mg hver 2. uke basert på arealet under konsentrasjonskurven (AUC). Serumkonsentrasjoner hos nylig fødte apeunger og hos kaninfostre indikerte betydelig overføring av brodalumab fra moren til fosteret ved slutten av drektigheten.

Etter ukentlig subkutan dosering av brodalumab hos cynomolgusaper med dosenivåer opptil 90 mg/kg i 6 måneder var brodalumab-relaterte effekter begrenset til reaksjoner på injeksjonsstedet og mukokutan inflammasjon som var forenlig med farmakologisk modulering av vertsinnteraksjon på kommensal mikroflora. Det var ingen effekter på immunfenotyping i perifert blod og T-celleavhengig antistoffresponsanalyse. I en lokal toleransetest hos kaniner ble det observert moderat til alvorlig ødem etter subkutan injeksjon av en formulering som inneholdt brodalumab med en klinisk konsentrasjon på 140 mg/ml.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Prolin
Glutamat
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C)

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kyntheum kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) én gang, i ytteremballasjen, i én enkelt periode på maksimalt 14 dager. Så snart Kyntheum er tatt ut av kjøleskapet og har oppnådd romtemperatur (opptil 25 °C), må det enten brukes innen 14 dager eller kastes.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1,5 ml oppløsning i en ferdigfylt sprøyte av type I-glass med 27 G x ½" nål av rustfritt stål, dekket med en nålehette av elastomer.

Kyntheum er tilgjengelig i enkeltpakninger som inneholder 2 ferdigfylte sprøyter og i multipakninger som inneholder 6 (3 pakninger med 2) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kyntheum er en steril injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte. Hver ferdigfylte sprøyte er kun til engangsbruk. Se "Bruksanvisning" for detaljerte instruksjoner for administrering av Kyntheum.

For å unngå ubehag på injeksjonsstedet skal den ferdigfylte sprøyten gis 30 minutter til å oppnå romtemperatur før injeksjon. Den ferdigfylte sprøyten skal ikke varmes opp på annen måte. Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes. Den grå nålehette skal ikke fjernes fra den ferdigfylte sprøyten mens den oppnår romtemperatur.

Kyntheum skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Kyntheum er en klar til lett opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning fri for partikler. Dette legemidlet skal ikke brukes hvis oppløsningen er uklart eller misfarget eller inneholder klumper, flak eller partikler.

Den ferdigfylte sprøyten skal ikke brukes hvis den er blitt sluppet ned på en hard overflate.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55

DK-2750 Ballerup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juli 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)
<http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Laboratoires LEO
39 route de Chartres
28500 Vernouillet
Frankrike

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG TIL ENKELTPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kyntheum 210 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
brodalumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 210 mg brodalumab i 1,5 ml oppløsning (140 mg/1 ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: prolin, glutamat, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

2 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1155/001 Pakning som inneholder 2 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kyntheum 210 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG TIL MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kyntheum 210 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
brodalumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 210 mg brodalumab i 1,5 ml oppløsning (140 mg/1 ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: prolin, glutamat, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 6 (3 pakninger med 2) ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1155/002 Multipakning som inneholder 6 (3 x 2) ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kyntheum 210 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kyntheum 210 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
brodalumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 210 mg brodalumab i 1,5 ml oppløsning (140 mg/1 ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: prolin, glutamat, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

2 ferdigfylte sprøyter. Del av en multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1155/002 Multipakning som inneholder 6 (3 x 2) ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kyntheum 210 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kyntheum 210 mg injeksjonsvæske
brodalumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Kyntheum 210 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte brodalumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kyntheum er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kyntheum
3. Hvordan du bruker Kyntheum
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kyntheum
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kyntheum er og hva det brukes mot

Kyntheum er et legemiddel som inneholder virkestoffet brodalumab. Brodalumab er et monoklonalt antistoff, en spesialisert type proteiner som gjenkjenner og fester seg spesifikt til bestemte proteiner i kroppen.

Brodalumab tilhører en gruppe legemidler som kalles interleukinhemmere (IL-hemmere). Dette legemidlet virker ved å blokkere aktiviteten til IL-17-proteiner, som finnes i økte mengder ved sykdommer som psoriasis.

Kyntheum brukes til å behandle en hudsykdom som kalles "plakkpsoriasis", som forårsaker betennelse og dannelse av flassende plakk på huden. Kyntheum brukes hos voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som påvirker store områder av kroppen.

Bruk av Kyntheum vil være nyttig for deg ved å føre til bedring av hudtilheling og reduksjon av tegn og symptomer på psoriasis, som kløe, rødhet, flassing, svie, stikking, oppsprekking, avskalling og smerte.

2. Hva du må vite før du bruker Kyntheum

Bruk ikke Kyntheum:

- dersom du er allergisk overfor brodalumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har aktiv Crohns sykdom.
- dersom du har en infeksjon som legen din mener er viktig (f.eks. aktiv tuberkulose).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Kyntheum:

- hvis du har hatt Crohns sykdom.
- hvis du har hatt eller har selvmordstanker eller -handlinger, depresjon, angst eller humørproblemer.
- hvis du har en infeksjon for øyeblikket eller får infeksjoner ofte.
- hvis du har en langvarig (kronisk) infeksjon.
- hvis du har tuberkulose, har hatt en positiv tuberkulosestest eller har vært i nær kontakt med noen med tuberkulose. Det kan hende du skal behandles med et annet legemiddel mot tuberkulose før du starter behandling med Kyntheum.
- hvis du nylig har fått eller du har avtalt å få en vaksinasjon. Du skal ikke få visse typer av vaksiner (kalt "levende vaksiner") mens du blir behandlet med Kyntheum.
- hvis du har brukt Kyntheum i løpet av de siste tre månedene av svangerskapet, skal du rådføre deg med lege før du vaksinerer babyen.
- hvis du får en annen behandling mot psoriasis, for eksempel et annet immundempende legemiddel eller lysbehandling med ultrafiolett lys (UV).

Etter å ha begynt med Kyntheum, må du straks orientere lege, apotek eller sykepleier:

- hvis legen din forteller deg at du har utviklet Crohns sykdom.
- hvis du er deprimert, har angst eller har selvmordstanker eller har uvanlige humørsvingninger.
- hvis du har en infeksjon eller tegn på infeksjon som er oppgitt i avsnitt 4 "Mulige bivirkninger".
- hvis du har fått vite at du har tuberkulose.

Barn og ungdom

Kyntheum er ikke anbefalt for barn og ungdom (under 18 år) fordi det ikke er blitt studert hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Kyntheum

Rådfør deg med lege eller apotek

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har fått eller du eller babyen din skal få en vaksinasjon, se "Advarsler og forsiktighetsregler" under avsnitt 2 "Hva du må vite før du bruker Kyntheum".

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kyntheum er ikke blitt testet hos gravide kvinner, og det er ikke kjent om legemidlet kan skade fosteret. Det er derfor best å unngå å bruke Kyntheum under svangerskapet. Det er anbefalt at du ikke blir gravid dersom du er en fertil kvinne, og at du bruker sikker prevensjon mens du bruker Kyntheum og i minst 12 uker etter den siste dosen med Kyntheum.

Det er ikke kjent om brodalumab går over i morsmelk. Rådfør deg med legen din hvis du ammer eller planlegger å amme. Legen din vil da hjelpe deg med å avgjøre om du skal slutte å amme eller slutte å bruke Kyntheum. Sammen vil dere vurdere fordelene av ammingen for barnet og fordelene av Kyntheum for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Kyntheum har ingen påvirkning på evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Kyntheum

Kyntheum skal foreskrives til deg av en lege som har erfaring innen diagnostisering og behandling av psoriasis.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye Kyntheum som blir gitt

- Legen din vil avgjøre hvor mye Kyntheum du trenger og hvor lenge. Den anbefalte dosen er 210 mg (én injeksjon).
- Etter første dose trenger du en ukentlig injeksjon i uke 1 (én uke etter den første dosen) og i uke 2 (to uker etter den første dosen). Etter dette trenger du en injeksjon annenhver uke.
- Kyntheum er beregnet for langsiktig behandling. Legen din vil overvåke tilstanden din regelmessig for å kontrollere at behandlingen har den ønskede virkningen. Rådfør deg med legen din hvis du synes dine tegn og symptomer på psoriasis ikke bedres etter at du har brukt Kyntheum.

Hvordan Kyntheum blir gitt

Kyntheum gis som en injeksjon under huden (kalt en subkutan injeksjon).

Instruksjoner for selvadministrering

Se detaljert "Bruksanvisning" som følger med dette legemidlet, for riktig fremgangsmåte for oppbevaring, klargjøring og injisering hjemme.

- Hvis legen din bestemmer at du eller en omsorgsperson kan gi injeksjoner hjemme, skal du eller omsorgspersonen få opplæring i riktig måte å klargjøre og injisere Kyntheum på. Ikke prøv å injisere Kyntheum før legen har vist deg eller omsorgspersonen hvordan Kyntheum skal injiseres.
- Ikke rist den ferdigfylte sprøyten før bruk.
- Du eller omsorgspersonen injiserer Kyntheum i lårene eller magen. En omsorgsperson kan også gi en injeksjon på utsiden av overarmen.
- Ikke injiser i et område der huden er øm, har blåmerker eller er rød eller hard eller i et område av huden som er berørt av psoriasis.

Dersom du tar for mye av Kyntheum

Rådfør deg med legen din hvis du bruker mer av dette legemidlet enn foreskrevet eller tar dosen tidligere enn nødvendig.

Dersom du har glemt å ta Kyntheum

Hvis du har glemt å injisere en dose av Kyntheum, injiserer du neste dose så snart du kan etter den glemte dosen. Drøft deretter med legen din når du bør injisere neste dose. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Kyntheum

Du bør ikke slutte å bruke Kyntheum uten å drøfte det med legen din først. Hvis du avslutter behandlingen, kan symptomer på psoriasis vende tilbake.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Fortell umiddelbart legen din eller søk medisinsk hjelp hvis du oppdager tegn på en alvorlig infeksjon.

Mulige alvorlige infeksjoner (kan berøre opptil 1 av 100 personer), tegnene kan omfatte:

- feber, influensalignende symptomer, svetting om natten
- tretthet eller kortpustethet, hoste som ikke går over

- varm, rød og smertefull hud eller smertefullt hudutslett med blemmer

Andre bivirkninger som er blitt rapportert

Vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 10 personer):

- diaré
- kvalme
- rødhet, smerte, kløe, blåmerker eller blødning på injeksjonsstedet.
- tretthet
- smerter i munnen eller halsen
- lavt antall hvite blodceller
- tineinfeksjoner (sopp) i huden (inkludert på føtter og i lysken)
- influensa
- hodepine
- leddsmerter
- muskelsmerter

Mindre vanlige bivirkninger (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- candidainfeksjoner (sopp) i munnen, halsen eller kjønnsorganene
- utsondring fra øyet med kløe, rødhet og hevelse (konjunktivitt).

De fleste av disse bivirkningene er milde til moderate. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier hvis noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kyntheum

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteremballasjen og etiketten på den ferdigfylte sprøyten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Kyntheum kan oppbevares ved romtemperatur opptil 25 °C i ytteremballasjen i 14 dager. Kast Kyntheum som ikke er brukt innen 14 dagers oppbevaring ved romtemperatur.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er uklar eller misfarget eller inneholder klumper, flak eller partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kyntheum

- Virkestoff er brodalumab. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 210 mg brodalumab i 1,5 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er prolin, glutamat, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Kyntheum ser ut og innholdet i pakningen

Kyntheum er en injeksjonsvæske, oppløsning som er en klar til lett perlelignende og fargeløs til lett gul væske uten partikler.

Kyntheum er tilgjengelig i enkeltpakninger som inneholder 2 ferdigfylte sprøyter og i multipakninger som inneholder 6 (3 pakninger med 2) ferdigfylte sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Laboratoires LEO
39 route de Chartres
28500 Vernouillet
Frankrike

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 225 992 272

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

E.J. Busuttil Ltd
Tel: +356 2144 7184

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

Österreich

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

España

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

France

LEO Pharma
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

Remedia d.o.o
Tel: +385 1 3778 770

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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 Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

PHARMAGAN d.o.o.
Tel: +386 4 2366 700

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 5939 6236

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning:
Kyntheum (brodalumab)
Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

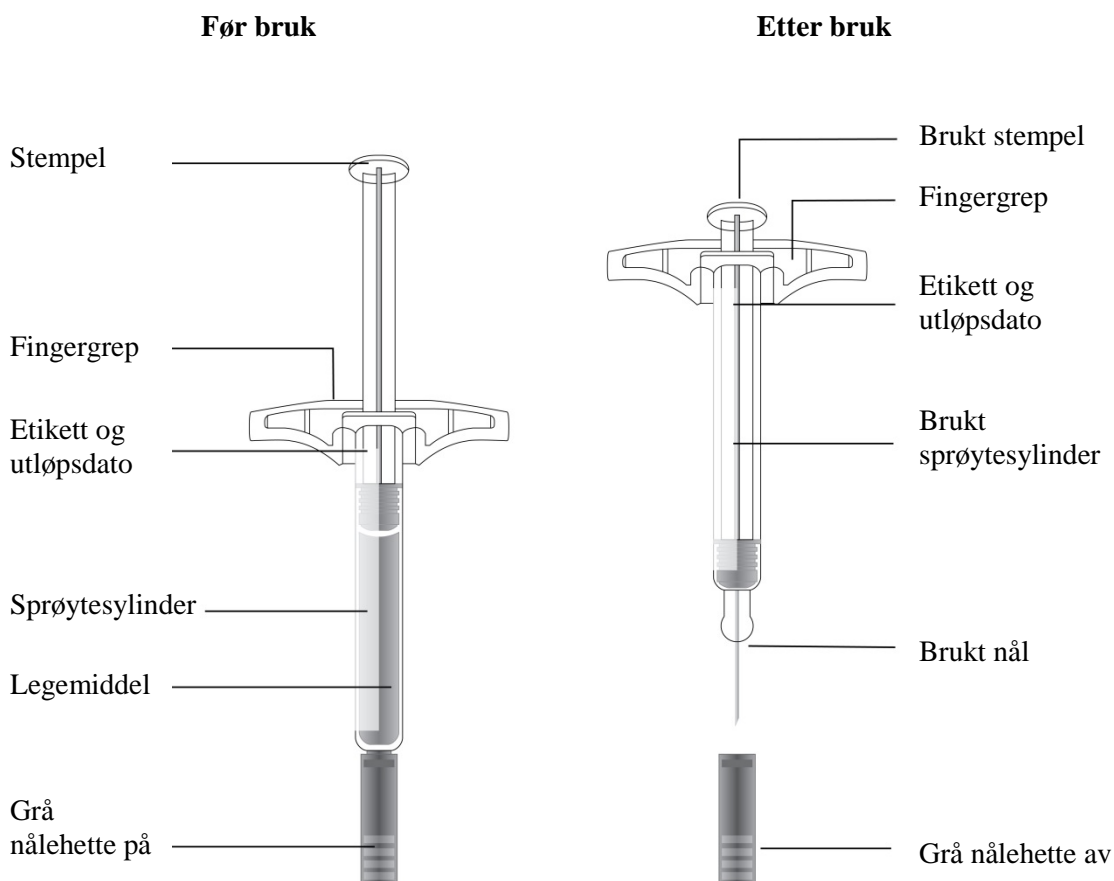
Til subkutan bruk

Kyntheum er tilgjengelig som en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk. Hver sprøyte inneholder én dose på 210 mg av Kyntheum. Lege, apotek eller sykepleier vil fortelle deg hvor ofte du skal injisere legemidlet. **Hver ferdigfylte sprøyte med Kyntheum kan bare brukes én gang.**

Hvis legen din avgjør at du eller en omsorgsperson kan gi injeksjoner hjemme, skal dere få opplæring i riktig måte å klargjøre og injisere Kyntheum på. Ikke prøv å injisere i deg selv før helsepersonell har vist deg riktig måte å injisere på.

Les alle instruksjonene før du bruker den ferdigfylte sprøyten med Kyntheum. Ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier hvis du eller omsorgspersonen har spørsmål om korrekt måte å injisere Kyntheum på.

Oversikt over deler



Viktig: Nålen er inni

Viktig

Før du bruker en ferdigfylt sprøyte med Kyntheum, må du lese denne viktige informasjonen:

Oppbevaring av de ferdigfylte sprøytene dine med Kyntheum

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
- Ved behov kan du oppbevare Kyntheum i ferdigfylt sprøyte ved romtemperatur opptil 25 °C i opptil 14 dager. Kast Kyntheum som har blitt oppbevart ved romtemperatur lenger enn 14 dager.
- **Skal ikke** fryses.

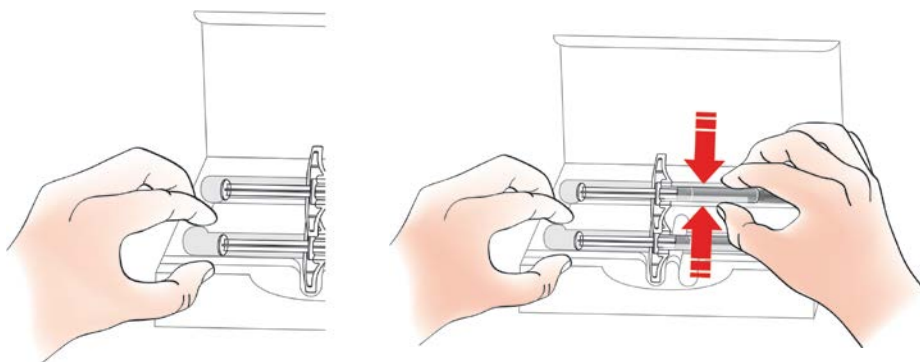
Bruke den ferdigfylte sprøyten din med Kyntheum

- **Skal ikke** brukes etter utløpsdatoen på etiketten.
- **Skal ikke** ristes.
- **Ikke** fjern den grå nåleheten før du er klar til å injisere.
- **Ikke** bruk en ferdigfylt sprøyte med Kyntheum hvis den er blitt sluppet ned på en hard overflate. Sprøyten kan være skadet.

Trinn 1: Klargjøre

A. Ta den ferdigfylte sprøyten med Kyntheum ut av esken

Hold i sprøytesylinderen for å fjerne sprøyten fra brettet.



Sett en finger på kanten av brettet for å støtte det mens du tar ut sprøyten.

Hold her

Sett esken med eventuelle ubrukte sprøyter tilbake i kjøleskapet.

Av sikkerhetsgrunner:

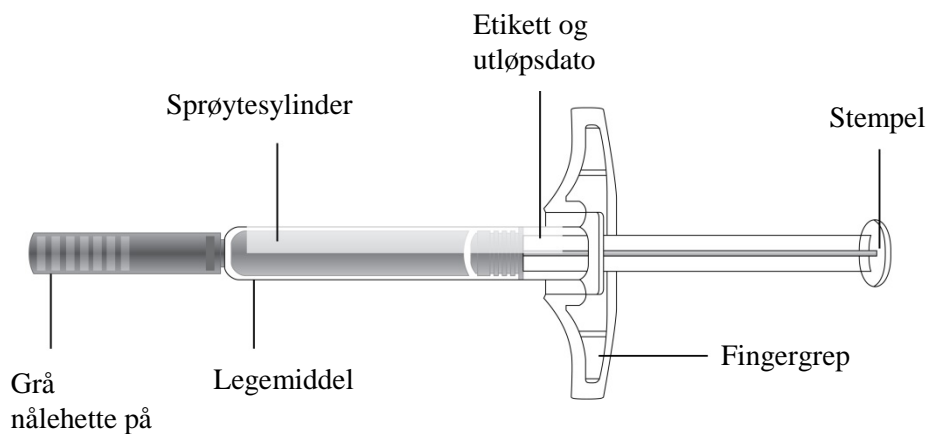
- **Ikke** hold i stempelet.
- **Ikke** hold i den grå nåleheten.
- **Ikke** fjern den grå nåleheten før du er klar til å injisere.
- **Ikke** fjern fingergrepene. De er en del av sprøyten.

La sprøyten ligge i romtemperatur i minst **30** minutter før injisering.

- **Ikke** legg sprøyten tilbake i kjøleskapet når den har nådd romtemperatur.
- **Ikke** prøv å varme sprøyten ved å bruke en varmekilde, for eksempel varmt vann eller en mikrobølgeovn.
- **Ikke** la sprøyten ligge i direkte sollys.
- **Ikke** rist sprøyten.

Viktig: Hold alltid den ferdigfylte sprøyten i sprøytesylindren.

B. Kontroller den ferdigfylte sprøyten med Kyntheum



Hold alltid sprøyten i sprøytesylindren.

Forsikre deg om at legemidlet i sprøyten er klart til lett perlelignende og fargeløst til lett gult.

- **Ikke** bruk sprøyten hvis:
 - legemidlet er uklart eller misfarget eller inneholder flak eller partikler.
 - noen del ser ut til å være sprukket eller skadet.

C. Samle sammen alle materialene du trenger

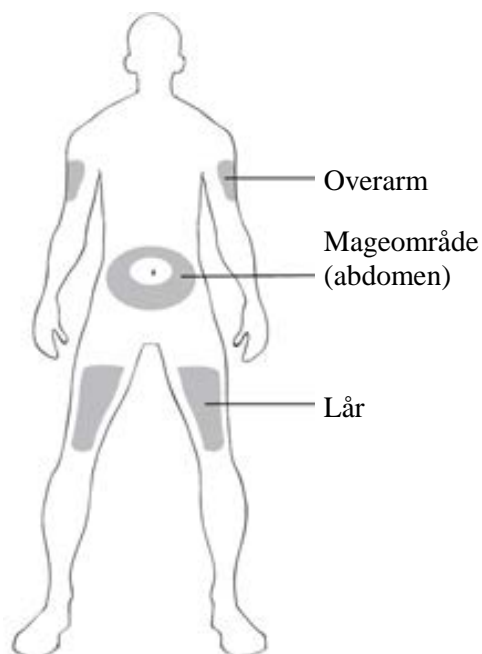
Vask hendene grundig med såpe og vann.

Plasser følgende på en ren overflate med godt lys:

- ny sprøyte
- alkoholservietter
- bomullsdott eller gaskompress
- plaster
- avfallsbeholder for skarpe gjenstander (fargen og utseendet til beholderen kan variere avhengig av nasjonale krav)



D. Klargjør og rengjør området der du vil injisere



Du eller omsorgspersonen kan bruke:

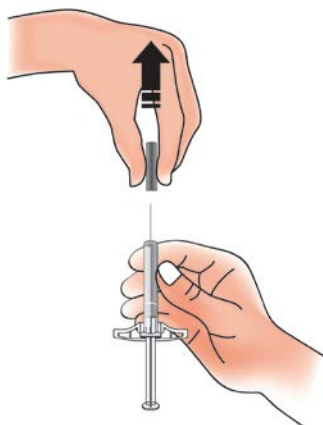
- låret ditt.
- mageområdet ditt, bortsett fra et område på 5 cm rundt navlen.

Bare omsorgspersonen kan bruke:

- den ytre delen av overarmen din.
- **Ikke** injiser i et område der huden er øm, har blåmerker eller er rød eller hard.
- Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.
- Unngå å injisere direkte inn i hevede, tykke, røde eller flassende hudområder eller i skadet hud.
- Rengjør området der du planlegger å injisere, med en alkoholserviett. La huden tørke.
- **Ikke** berør dette området igjen før injeksjonen.
- Hvis du vil bruke det samme injeksjonsområdet hver gang, må du passe på at det ikke er nøyaktig samme punkt som du brukte til en tidligere injeksjon.

Trinn 2: Klargjøre for injeksjon

E. Når du er klar til å injisere, trekker du den grå nåleheten rett ut og bort fra kroppen



Kast nåleheten i avfallsbeholderen for skarpe gjenstander, som følger med.

- **Ikke** vri eller bøy den grå nåleheten.

- **Ikke** sett den grå nålehetten tilbake på sprøyten.

Det er normalt å se en dråpe væske på enden av nålen.

F. Klem sammen huden for å danne en fast overflate



Klem huden fast mellom tommelen og de andre fingrene så det dannes et område som er omtrent 5 centimeter bredt.

Viktig: Hold huden sammenklemt til du er ferdig med injeksjonen.

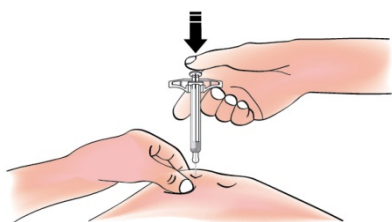
Trinn 3: Injisere

G. Hold den sammenklemt huden. Når den grå nålehetten er tatt av setter du sprøyten inn i huden i en vinkel på mellom 45 og 90 grader

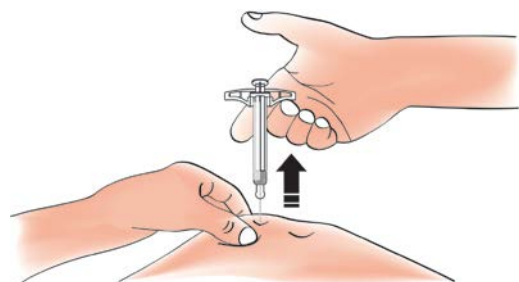


Ikke hold fingeren på stempelet mens du setter inn nålen.

H. Skyv stempelet, langsomt og med konstant trykk, helt ned til det stopper



I. Slipp med tommelen når du er ferdig, og fjern deretter sprøyten forsiktig fra huden



Viktig: Hvis det, når du fjerner sprøyten, ser ut til at det fremdeles er legemiddel i sprøytesylindren, betyr det at du ikke har fått en full dose. Ta umiddelbart kontakt med lege, apotek eller sykepleier.

Trinn 4: Avslutte

J. Kast den brukte sprøyten



- Legg den brukte ferdigfylte sprøyten i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk.
- **Ikke** bruk sprøyten på nytt.
- **Ikke** resirkuler sprøyten eller beholderen for skarpe gjenstander, og ikke kast dem i husholdningsavfallet.

Viktig: Oppbevar alltid avfallsbeholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.

K. Kontroller injeksjonsstedet

Hvis det er blod, trykker du en bomullsdott eller en gaskompress mot injeksjonsstedet. **Ikke** gni injeksjonsstedet. Dekk det om nødvendig med plaster.