

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kyntheum 210 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld spruta innehåller 210 mg brodalumab i 1,5 ml lösning.
1 ml lösning innehåller 140 mg brodalumab.

Brodalumab är en rekombinant, human, monoklonal antikropp som framställs i äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Lösningen är klar till svagt opaliserande, ofärgad till svagt gul och fri från partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kyntheum är avsett för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna patienter som behöver systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Kyntheum är avsett för användning under vägledning och överinseende av en läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av psoriasis.

Dosering

Rekommenderad dos är 210 mg administrerad som subkutan injektion vecka 0, 1 och 2, följt av 210 mg varannan vecka.

Hos patienter som inte svarat efter 12–16 veckors behandling, bör behandlingsavbrott övervägas. Vissa patienter som inledningsvis svarar partiellt kan senare förbättras med fortsatt behandling efter 16 veckor.

Särskilda populationer

Äldre (från 65 år)

Ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Kyntheum har inte studerats hos dessa patientpopulationer. Inga dosrekommendationer kan ges.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Kyntheum för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Kyntheum administreras som subkutan injektion. Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk. Kyntheum ska inte injiceras i områden på huden med blåmärken eller där huden är öm, röd, hård, tjock, fjällande eller drabbad av psoriasis. Den förfyllda sprutan får inte skakas.

Efter lämplig övning i subkutan injektionsteknik kan patienterna själva injicera Kyntheum när läkaren anser detta vara lämpligt. Patienterna ska instrueras att injicera hela mängden Kyntheum enligt anvisningarna i bipacksedeln. Detaljerade anvisningar om administrering finns i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv Crohns sjukdom.

Kliniskt betydelsefulla aktiva infektioner (t.ex. aktiv tuberkulos, se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Inflammatorisk tarmsjukdom (inklusive Crohns sjukdom och ulcerös kolit)

Fall av ny inflammatorisk tarmsjukdom eller skov av sådan har rapporterats med IL-17-hämmare. Därför rekommenderas inte Kyntheum till patienter med inflammatorisk tarmsjukdom (se avsnitt 4.8). Om en patient utvecklar tecken och symtom på inflammatorisk tarmsjukdom eller upplever skov av en befintlig inflammatorisk tarmsjukdom bör Kyntheum sättas ut och lämplig behandling ges.

Själv mordstankar och -beteende

Själv mordstankar och -beteende, inklusive fullbordat självmord, har rapporterats hos patienter som behandlats med Kyntheum. Majoriteten av patienter med självmordsbeteende hade anamnes på depression och/eller självmordstankar eller -beteende. Ett orsakssamband mellan behandling med Kyntheum och ökad risk för självmordstankar och -beteende har inte fastställts.

Risken och nyttan med behandling med Kyntheum ska noga övervägas för patienter med anamnes på depression och/eller självmordstankar eller -beteende, eller för patienter som utvecklar sådana symtom. Patienter, vårdare och familjer ska informeras om att de måste vara uppmärksamma på uppkomst eller försämring av depression, självmordstankar, ångest eller andra humörförändringar, och de ska kontakta deras vårdgivare om sådana händelser inträffar. Om en patient drabbas av nya eller förvärrade symtom på depression och/eller om självmordstankar eller -beteende identifieras rekommenderas det att behandlingen med Kyntheum avslutas.

Överkänslighetsreaktioner

Sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner har rapporterats efter det att läkemedlet godkänts. I händelse av en anafylaktisk reaktion, eller någon annan allvarlig allergisk reaktion, ska Kyntheum administreringen avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Infektioner

Kyntheum kan öka risken för infektioner.

Under 12-veckorsperioden i en placebokontrollerad klinisk prövning på patienter med psoriasis observerades allvarliga infektioner hos 0,5 % av patienterna som fick Kyntheum (se avsnitt 4.8).

Försiktighet ska iakttas när användning av Kyntheum övervägs för patienter med kronisk infektion eller anamnes på återkommande infektion. Patienter ska instrueras att uppsöka läkare vid tecken eller symtom som tyder på en infektion. Om en patient utvecklar en allvarlig infektion ska patienten övervakas noga och Kyntheum ska inte administreras förrän infektionen har återställts.

Inga fall av aktiv tuberkulos har rapporterats från kliniska prövningar. Kyntheum ska emellertid inte ges till patienter med aktiv tuberkulos. Behandling mot tuberkulos ska övervägas innan behandling med Kyntheum påbörjas för patienter med latent tuberkulos.

Vaccinationer

Det rekommenderas att patienter uppdateras med alla immuniseringar i enlighet med lokala immuniseringsriktlinjer innan behandling med Kyntheum påbörjas.

Levande vacciner ska inte ges samtidigt med Kyntheum (se avsnitt 4.5). Inga data finns tillgängliga om responsen på levande vacciner eller risken för infektion, eller överföring av infektion efter administrering av levande vacciner i patienter som får Kyntheum.

Vaccination av spädbarn

Vaccination av spädbarn med levande vacciner efter exponering för Kyntheum under tredje trimestern ska diskuteras med en läkare (se även avsnitt 4.6).

Samtidig immunsuppressiv behandling

Säkerheten och effekten för Kyntheum i kombination med immunsuppressiva medel, inklusive biologiska läkemedel och ljusbehandling har inte utvärderats.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande vacciner ska inte ges samtidigt med Kyntheum (se avsnitt 4.4).

Produktionen av CYP450-enzym kan förändras genom ökade nivåer av vissa cytokiner (t.ex. IL-1, IL-6, IL-10, TNF α , IFN) vid kronisk inflammation. Även om rollen för interleukin (IL)-17A och IL-17RA i regleringen av CYP450-enzym inte har rapporterats har effekten av brodalumab på CYP3A4/3A5-aktiviteten utvärderats i en sjukdom-läkemedel-läkemedel-interaktionsstudie.

Hos patienter med måttlig till svår plackpsoriasis ökade en subkutan dos på 210 mg brodalumab exponeringen av midazolam, ett CYP3A4/3A5-substrat, med 24 %. Baserat på storleken av ändringen för exponeringen av midazolam är ingen dosjustering av CYP3A4/3A5-substrat nödvändig vid samtidig administrering med Kyntheum.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandling och i minst 12 veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av brodalumab till gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Det är känt att humant IgG2 passerar placentabarriären och brodalumab är ett humant IgG2, därför kan brodalumab överföras från modern till fostret. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Kyntheum under graviditet.

Eftersom metabolismen av brodalumab är okänd hos spädbarn måste nyttan/risken med exponering av spädbarnet för levande vacciner under tredje trimestern efter exponering för Kyntheum diskuteras med en läkare.

Amning

Det är okänt om brodalumab utsöndras i bröstmjolk. Brodalumab är en monoklonal antikropp och förväntas förekomma i den första mjölken och i låga nivåer därefter.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Kyntheum efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga avseende effekten av brodalumab på human fertilitet. Djurstudier har inte visat några effekter på manliga eller kvinnliga reproduktionsorgan eller på spermiernas antal, rörlighet eller morfologi (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kyntheum har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos alla patienter som behandlats med Kyntheum var artralgi (4,6 %), huvudvärk (4,3 %), trötthet (2,6 %), diarré (2,2 %) och orofaryngeal smärta (2,1 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar och erfarenheter efter läkemedlets godkännande (Tabell 1) redovisas enligt MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC). För varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste reaktionerna först. Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad. Dessutom baseras frekvenskategorin för varje biverkning på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1: Lista över biverkningar i kliniska prövningar och efter godkännande för försäljning

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Influensa Tinea-infektioner (inkluderar tinea pedis, tinea versicolor, tinea cruris)
	Mindre vanliga	Candidainfektioner (inkluderar orala, genitala och esofageala infektioner)
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Neutropeni
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner*
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Ögon	Mindre vanliga	Konjunktivit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Orofaryngeal smärta
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré Illamående
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Artralgi Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet Reaktioner på injektionsstället (inkluderar erytem, smärta, klåda, blåmärken, blödning på injektionsstället)

* Efter godkännande för försäljning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Inflammatorisk tarmsjukdom

Fall av ny inflammatorisk tarmsjukdom eller skov av sådan (inklusive Crohns sjukdom och ulcerös kolit) har rapporterats med IL-17-hämmare (se avsnitt 4.4).

Infektioner

Under 12-veckorsperioden i en placebokontrollerad prövning av plackpsoriasis rapporterades infektioner hos 28,2% av patienterna som behandlades med Kyntheum jämfört med 23,4 % av patienterna som behandlades med placebo. De flesta infektionerna utgjordes av nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, faryngit, urinvägsinfektioner, bronkit, influensa och sinuit, som inte föranledde behandlingsavbrott. Allvarliga infektioner uppstod hos 0,5 % av patienterna som behandlades med Kyntheum och hos 0,1 % av patienterna som behandlades med placebo. Högre frekvenser av svampinfektioner, främst icke allvarliga candidainfektioner i hud och slemhinnor, observerades hos Kyntheum-patienter jämfört med placebopatienter, 2,5 % respektive 1,0 %.

Till och med vecka 52 var händelsefrekvenserna per 100 patientår för infektioner 134,7 för patienter som behandlats med Kyntheum och 124,1 för patienter som behandlats med ustekinumab. Händelsefrekvenserna per 100 patientår för allvarliga infektioner var 2,4 för patienter som behandlats med Kyntheum och 1,2 för patienter som behandlats med ustekinumab. Ett allvarligt fall av kryptokockmeningit och ett allvarligt fall av Coccidioides-infektion observerades i kliniska prövningar (se avsnitt 4.4).

Neutropeni

Under den 12-veckors placebokontrollerade perioden i kliniska prövningar rapporterades neutropeni hos 0,9 % av patienter som behandlats med Kyntheum jämfört med 0,5 % av patienter som behandlats med placebo. De flesta Kyntheum-associerade neutropenierna var lindriga, övergående och reversibla.

Neutropeni grad 3 ($<1,0 \times 10^9/L$ till $0,5 \times 10^9/L$) rapporterades hos 0,5 % av patienterna som fick Kyntheum jämfört med inga av patienterna som fick ustekinumab eller som fick placebo. Neutropeni grad 4 ($<0,5 \times 10^9/L$) rapporterades varken hos patienter som fick Kyntheum eller placebo, men hos

0,2 % av patienterna som fick ustekinumab. Inga allvarliga infektioner var associerade med neutropeni.

Immunogenicitet

Antikroppar mot brodalumab utvecklades hos 2,2 % (88/3 935) av patienterna som behandlats med Kyntheum i upp till 52 veckor i kliniska prövningar av psoriasis (0,3 % av patienterna hade antikroppar mot brodalumab vid baslinjen). Av dessa patienter hade ingen neutraliserande antikroppar.

Inga bevis på förändrad farmakokinetisk profil, klinisk respons eller säkerhetsprofil var associerade med utvecklingen av antikroppar mot brodalumab.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Doser på upp till 700 mg har administrerats intravenöst i kliniska prövningar utan bevis på dosbegränsande toxicitet. I händelse av överdosering rekommenderas att patienten övervakas avseende tecken eller symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling sätts in omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, interleukinhämmare, ATC-kod: L04AC12

Verkningsmekanism

Brodalumab är en rekombinant, helt human, monoklonal IgG2-immunglobulinantikropp som binder med hög affinitet till humant IL-17RA och blockerar de biologiska aktiviteterna hos de proinflammatoriska cytokinerna IL-17A, IL-17F, IL-17A/F heterodimer, IL-17C och IL-17E (också känd som IL-25), vilket resulterar i att inflammationen och de kliniska symtomen som är associerade med psoriasis hämmas. IL-17RA är ett protein som uttrycks på cellytan och är en nödvändig komponent i receptorkomplex som utnyttjas av flera cytokiner i IL-17-familjen. Det har rapporterats att cytokinnivåerna i IL-17-familjen är förhöjda vid psoriasis. IL-17A, IL-17F och IL-17A/F heterodimer har pleiotropiska effekter, bland annat induktion av proinflammatoriska mediatorer såsom IL-6, GRO α och G-CSF från epitelceller, endotelceller och fibroblaster som främjar vävnadsinflammation. IL-17C har visats inducera liknande respons som IL-17A och IL-17F i keratinocyter. Blockering av IL-17RA hämmar IL-17-cytokininducerade svar, vilket resulterar i normalisering av inflammation i huden.

Farmakodynamisk effekt

Förhöjda nivåer av IL-17A-, IL-17C- och IL-17F-genuttryck återfinns i psoriasisplack. Förhöjda nivåer av uttryck av IL-12B och IL-23A, generna för de två underenheterna av IL-23, en uppströmsaktivator av IL-17A- och IL-17F-uttryck, återfinns också i psoriasisplack. Behandling med Kyntheum hos psoriasispatienter har visats sänka nivåerna av IL-17A och markörer för cellproliferation och epidermal tjocklek i biopsier från hud med lesioner till nivåer i biopsier från lesionsfri hud upp till 12 veckor efter behandling.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för Kyntheum utvärderades hos 4 373 vuxna patienter med plackpsoriasis i tre multinationella, randomiserade, dubbelblinda, fas III, placebokontrollerade kliniska prövningar (AMAGINE-1, AMAGINE-2 och AMAGINE-3). AMAGINE-2 och AMAGINE-3 kontrollerades också mot en aktiv komparator (ustekinumab). Alla tre prövningarna innefattade en 12 veckor lång

placebokontrollerad induktionsfas, en dubbelblind period på 52 veckor och en öppen långsiktig förlängningsfas.

Patienter som inkluderades var aktuella för systemisk behandling, inklusive ljusbehandling, biologiska och icke-biologiska systemiska behandlingar. Cirka 21 % av patienterna hade anamnes på psoriasisartrit. Cirka 30 % av patienterna hade tidigare fått ett biologiskt läkemedel och 13 % av patienterna hade sviktat på biologisk behandling.

Patienterna var övervägande män (70 %) och vita (91 %), med en genomsnittsålder på 45 år (18 till 86 år), av dessa var 6,4 % \geq 65 år och 0,3 % var $>$ 75 år. I alla behandlingsgrupperna varierade PASI-poängen (Psoriasis Area Severity Index) vid baslinjen från 9,4 till 72 (medianvärde: 17,4) och kroppsytan (BSA) drabbad av psoriasis varierade mellan 10 och 97 (medianvärde: 21). sPGA-poängen (static Physician Global Assessment) vid baslinjen varierade från "3 (måttlig)" (58 %) till "5 (mycket allvarlig)" (5 %).

AMAGINE-1 utfördes på 661 patienter. Prövningen innefattade en 12 veckor dubbelblind, placebokontrollerad induktionsfas följt av en dubbelblind utsättnings- och återbehandlingsfas i upp till 52 veckor. Patienterna som randomiserades till Kyntheum fick 210 mg eller 140 mg vecka 0 (dag 1), vecka 1 och vecka 2, följt av samma dos varannan vecka. I vecka 12 fick patienter som ursprungligen randomiserats till Kyntheum, som uppnått sPGA-framgång (0 eller 1) randomisering till att få antingen placebo eller fortsätta med Kyntheum med induktionsdosen. Patienter som ursprungligen randomiserats till placebo och de som inte uppfyllde kriterierna för ny randomisering fick Kyntheum 210 mg varannan vecka med start vecka 12. Återbehandling fanns tillgänglig under eller efter vecka 16 för patienter med sjukdomsåterfall och tilläggsbehandling ("rescue") fanns tillgänglig efter 12 veckorsåterbehandling.

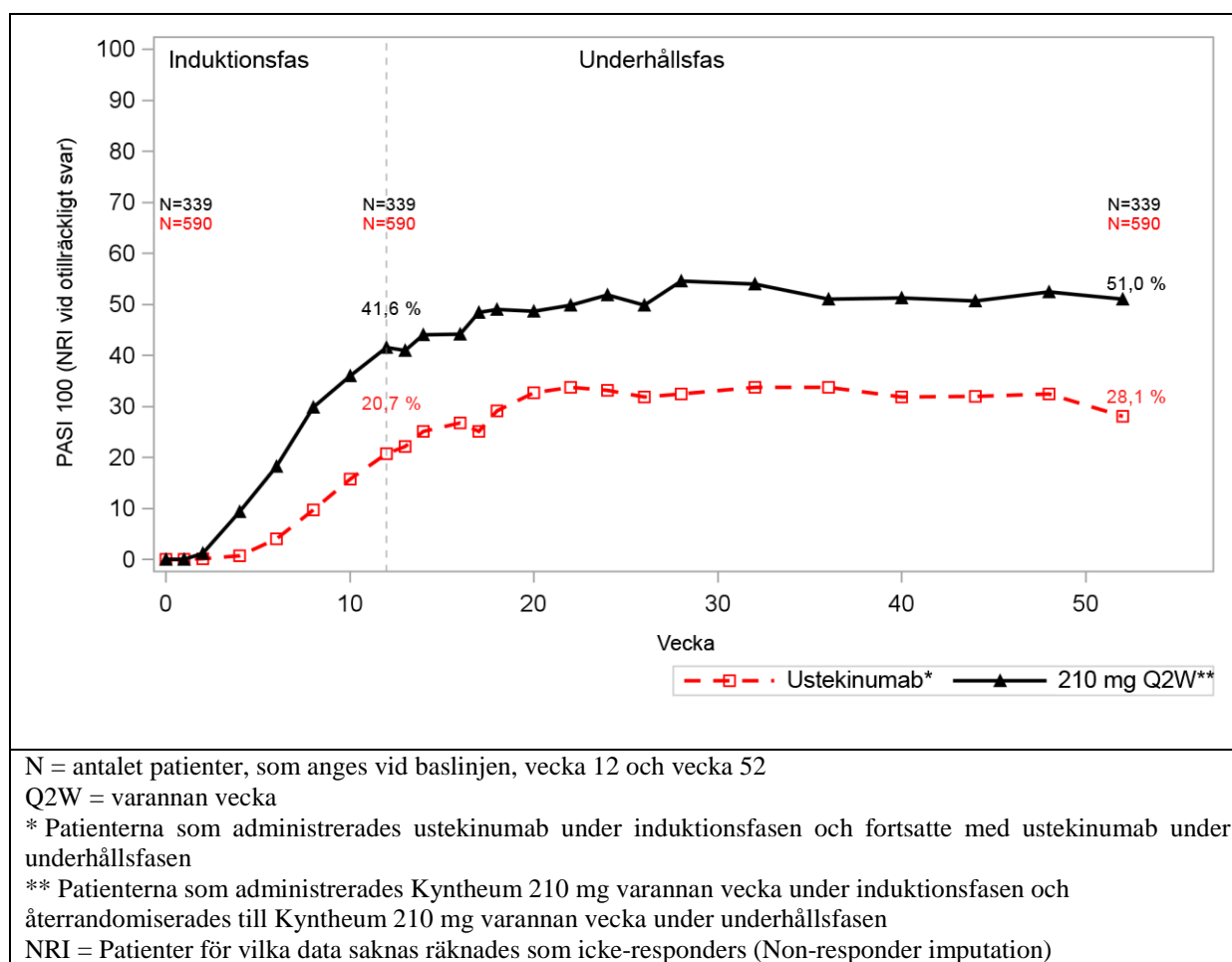
AMAGINE-2 och AMAGINE-3 var identiska placebo- och ustekinumab-kontrollerade prövningar som genomfördes på 1 831 respektive 1 881 patienter. Båda prövningarna innefattade en 12 veckors dubbelblind, placebo- och ustekinumab-kontrollerad induktionsfas följt av en dubbelblind underhållsfas upp till 52 veckor. Patienterna som randomiserats till Kyntheum i induktionsfasen fick 210 mg eller 140 mg vecka 0 (dag 1), vecka 1 och vecka 2, följt av samma dos varannan vecka. Patienter som randomiserades till ustekinumab fick 45 mg för patienter \leq 100 kg och 90 mg för patienter $>$ 100 kg vid vecka 0, 4 och 16 följt av samma dos var 12:e vecka. I vecka 12 fick patienter som ursprungligen randomiserats till Kyntheum en ny randomisering till att få antingen 210 mg varannan vecka, 140 mg varannan vecka, 140 mg var 4:e vecka eller 140 mg var 8:e vecka under underhållsfasen. Patienter som ursprungligen randomiserats till placebo fick Kyntheum 210 mg varannan vecka med början vecka 12. I vecka 12 fortsatte patienter i ustekinumab-gruppen att få ustekinumab och därefter fick de byta till Kyntheum 210 mg varannan vecka i vecka 52. Tilläggsbehandling fanns tillgänglig under eller efter vecka 16 för patienter med otillräcklig respons med enstaka sPGA \geq 3 eller ihållande sPGA på 2 under minst en fyraveckorsperiod.

Tabell 2: Översikt över de viktigaste effektresultaten

	AMAGINE-1		AMAGINE-2 och AMAGINE-3		
	Placebo	Kyntheum 210 mg Q2W	Placebo	Kyntheum 210 mg Q2W	Ustekinumab
n-randomiserat	220	222	624	1 236	613
n-slutfört vecka 12	209	212	601	1 205	594
n-i underhållsfasen	84	83	e/t	339	590
n-slutfört vecka 52	2	74	e/t	236	300
PASI					
PASI baslinjepoäng (medelvärde ± SD)	19,7 ± 7,7	19,4 ± 6,6	20,2 ± 8,4	20,3 ± 8,3	20,0 ± 8,4
PASI 75 vecka 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PASI 75 vecka 52 (%)	0	87*	e/t	65	48
sPGA (%)					
sPGA 0 eller 1 vecka 12	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 eller 1 vecka 52	0	83*	e/t	65	45
PSI					
PSI-baslinjepoäng (medelvärde ± SD)	19,0 ± 6,7	18,9 ± 6,7	18,8 ± 6,9	18,7 ± 7,0	18,8 ± 6,9
PSI-responder vecka 12 (%)	4	61*	7	64*	54*
Q2W = varannan vecka PSI = Psoriasis Symptom Inventory. PSI-responder: total poäng ≤ 8 och inga objekt-poäng > 1, SD: standardavvikelse. Patienter för vilka data saknas räknades som icke-responders. På grund av återrandomiseringen till andra undersökta dosregimer är n-i underhållsfasen betydligt lägre än n-randomiserad i flera armar. Underhållsfasen i AMAGINE-2 och -3 innefattade inte placebo. *p-värde jämfört med motsvarande placebo, justerat för stratifieringsfaktorer < 0,001					

PASI 75-svar i vecka 2 varierade mellan 20 % och 25 % i fas III-prövningarna jämfört med placebo (0 % till 0,6 %) och ustekinumab (3 % till 3,5 %).

Figur 1: PASI 100 under induktions- och underhållsfasen för Kyntheum och ustekinumab (AMAGINE-2 och AMAGINE-3, poolade)



I alla tre kliniska prövningar vid undersökning av ålder, kön, etnicitet, tidigare användning av systemisk eller ljusbehandling, användning av biologiska läkemedel och sviktande biologisk behandling identifierades inga skillnader i respons enligt alla huvudeffektmåten [PASI 75, PASI 100, sPGA-framgång (0 eller 1) och sPGA-läkt (0)] på Kyntheum i dessa undergrupper.

Tillsammans med de primära effektmåten observerades kliniskt betydelsefulla förbättringar enligt Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) i vecka 12 (AMAGINE-1) och enligt Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) i vecka 12 och 52 (AMAGINE-1, -2 och -3).

Livskvalitet/patientrapporterade resultat

Andelen patienter som uppnådde en PSI-poäng (Psoriasis Symptom Inventory) på 0 (inga symtom alls) eller 1 (lindriga) på varje punkt (klåda, sveda, stickningar, smärta, rodnad, fjällning, sprickbildning och flagnig) vid vecka 12 visas i Tabell 2.

Andelen patienter som uppnådde en DLQI-poäng (Dermatology Life Quality Index) på 0 eller 1 vid vecka 12 var 56 %, 61 %, 59 % i gruppen som fick Kyntheum 210 mg och 5 %, 5 %, 7 % i placebogruppen i AMAGINE-1, -2 respektive -3 (justerat p-värde < 0,001) och 44 % i grupperna som fick ustekinumab (AMAGINE-2 och -3).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in prövningsresultat för Kyntheum vid plackpsoriasis för en eller flera grupper av den pediatrika populationen (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering är den uppskattade ackumuleringskvoten efter 20 veckors dosering 2,5. I patienter med måttlig till svår plackpsoriasis efter en subkutan engångsadministrering av Kyntheum 210 mg var den genomsnittliga maximala serumkoncentrationen (C_{max}) 13,4 mikrogram/ml (standardavvikelse [SD] = 7,29 mikrogram/ml). Mediantiden till maximal koncentration (T_{max}) var 3,0 dagar (intervall: 2,0 till 4,0 dagar) och tidkurvan för den genomsnittliga ytan under koncentrationen till den senast mätbara koncentrationen (AUC_{last}) var 111 mikrogram*dag/ml (SD = 64,4 mikrogram*dag/ml). Den subkutana biotillgängligheten för brodalumab beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering var 55 %.

De observerade farmakokinetiska parametrarna under steady state (vecka 10–12) var: tidkurvan för genomsnittlig yta under koncentration för steady state under doseringsintervallet (AUC_{tau}) var 227,4 mikrogram*dag/ml (SD = 191,7 mikrogram*dag/ml) motsvarande en medelkoncentration ($C_{av,ss}$) på 16,2 mikrogram/ml, genomsnittligt C_{max} var 20,9 mikrogram/ml (SD = 17,0 mikrogram/ml) och genomsnittlig lägsta serumkoncentration vecka 12 (C_{trough}) var 9,8 mikrogram/ml (SD = 11,2 mikrogram/ml).

Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering var den uppskattade genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state för brodalumab cirka 7,24 l.

Metabolism

Som en human monoklonal IgG2-antikropp förväntas brodalumab brytas ned till små peptider och aminosyror genom katabola processer, på liknande sätt som endogent IgG.

Eliminering

Efter subkutana administreringar av 210 mg uppvisar brodalumab icke-linjär farmakokinetik som är typisk för en monoklonal antikropp som genomgår målmedierad läkemedelsdisposition.

Clearance av brodalumab minskar med ökande dos och exponeringen ökar mer än dosproportionellt. Vid en trefaldig ökning av den subkutana dosen brodalumab från 70 till 210 mg i steady-state brodalumab serum C_{max} och AUC_{0-t} ökade cirka 18 respektive 25 gånger.

Efter en subkutan engångsadministrering av brodalumab 210 mg till patienter med plackpsoriasis är skenbar clearance (CL/F) 2,95 l/dag.

Vid populationsfarmakokinetisk modellering beräknades att serumkoncentrationerna av brodalumab skulle sjunka under kvantifieringsgränsen (0,05 mikrogram/ml) 63 dagar efter utsättning av steady-state-dosering av brodalumab 210 mg administrerad varannan vecka hos 95 % av patienterna. Koncentrationerna av brodalumab under LLOQ (nedre kvantifieringsgräns) var emellertid associerade med IL-17-receptorockupans upp till 81 %.

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering var den uppskattade halveringstiden av brodalumab 10,9 dagar vid steady-state efter subkutan dos på 210 mg varannan vecka.

Inverkan av kroppsvikt på farmakokinetiken

Populationsfarmakokinetisk modellering indikerade att exponeringen minskade vid ökad kroppsvikt. Ingen dosjustering rekommenderad.

Äldre patienter

Populationsfarmakokinetisk modellering indikerade att ålder inte hade någon effekt på farmakokinetiken hos brodalumab, vilket baserades på 259 patienter (6 %) i åldern 65–74 år och 14 patienter (0,3 %) i åldern ≥ 75 år, i en total PK-population på 4 271 patienter med plackpsoriasis.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Det finns inga tillgängliga farmakokinetiska data för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Renal eliminering av oförändrat brodalumab, en monoklonal IgG-antikropp, förväntas vara låg och av mindre betydelse. Brodalumab förväntas huvudsakligen elimineras via katabolism och nedsatt leverfunktion förväntas inte påverka clearance.

Andra populationer

Farmakokinetiken hos brodalumab var liknande hos japanska och icke-japanska patienter med psoriasis.

Populationsfarmakokinetisk analys indikerade att kön inte hade någon effekt på farmakokinetiken hos brodalumab.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

En populationsfarmakokinetisk/-farmakodynamisk modell, som utvecklats med hjälp av alla tillgängliga data, indikerade att vid en dos på 210 mg varannan vecka skulle 90 % av alla patienter förväntas upprätthålla en koncentration över det uppskattade IC₉₀-värdet på 1,51 mikrogram/ml. Baserat på en explorativ deskriptiv analys observerades inget förhållande mellan exponering och incidens av allvarliga infektioner och infestationer, candidainfektioner, virusinfektioner och händelser av självmordstankar och -beteenden. Analys av exponering-respons indikerar att högre koncentrationer av brodalumab är relaterade till bättre PASI- och sPGA-respons.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende toxicitet vid upprepad dosering (inkluderar effektmått för säkerhetsfarmakologi och bedömning av fertilitetsrelaterade effektmått), och toxicitet på reproduktion och utveckling.

Det har inte utförts några karcinogenitetsstudier med brodalumab. Det förekom dock inga proliferativa förändringar hos cynomolgusapor som fick subkutana doser på 90 mg/kg brodalumab varje vecka under 6 månader (AUC-exponering 47 gånger högre än hos mänskliga patienter som får 210 mg Kyntheum varannan vecka). Den mutagena potentialen hos brodalumab utvärderades inte, men monoklonala antikroppar förväntas inte ändra DNA eller kromosomer.

Hos cynomolgusapor förekom inga effekter på manliga eller kvinnliga reproduktionsorgan, eller på spermernas antal, rörlighet eller morfologi efter administrering av brodalumab med dosnivåer upp till 90 mg/kg en gång i veckan under 6 månader (AUC-exponering upp till 47 gånger högre än hos mänskliga patienter som får Kyntheum 210 mg varannan vecka).

Hos cynomolgusapor observerades inga effekter på embryofetal eller postnatal (upp till 6 månaders ålder) utveckling när brodalumab doserades subkutant under hela graviditeten vid exponeringsnivåer upp till 27 gånger högre än de doser som uppnås hos mänskliga patienter som får Kyntheum 210 mg varannan vecka baserat på ytan under koncentrationskurvan (AUC). Serumkoncentrationer hos apungar och kaninfoster tydde på en betydande övergång av brodalumab från modern till fostret i slutet av graviditeten.

Efter subkutan dosering av brodalumab, varje vecka, till cynomolgusapor vid dosnivåer upp till 90 mg/kg under 6 månader var brodalumab-relaterade effekter begränsade till reaktioner på injektionsstället och mukokutan inflammation i enlighet med farmakologisk modulering av världens övervakning av kommensal mikroflora. Det fanns inga effekter på immunfenotypning av perifert blod och analys av T-cellsberoende antikroppssvar. I ett lokalt toleranstest på kaniner observerades måttligt till svårt ödem efter subkutan injektion av en formulering som innehöll brodalumab med den kliniska koncentrationen 140 mg/ml.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Prolin
Glutamat
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Kyntheum kan förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) en gång, i ytterkartongen, under en sammanhängande period på högst 14 dagar. När Kyntheum har tagits ut ur kylskåpet och uppnått rumstemperatur (upp till 25 °C) måste den antingen användas inom 14 dagar eller kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,5 ml lösning i en typ I-glas förfylld spruta med 27 G x ½” nål av rostfritt stål, täckt med ett elastomeriskt nålskydd.

Kyntheum finns i förpackningar innehållande 2 förfyllda sprutor och i multipack innehållande 6 (3 förpackningar om 2) förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kyntheum är en steril injektionsvätska, lösning i förfylld spruta. Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk. Detaljerade anvisningar om administrering av Kyntheum finns i ”Bruksanvisningen”.

För att undvika obehag på injektionsstället, vänta minst 30 minuter så att den förfyllda sprutan når rumstemperatur före injicering. Den förfyllda sprutan ska inte värmas på något annat sätt. Den förfyllda sprutan får inte skakas. Ta inte av nålskyddet på den förfyllda sprutan medan du väntar på att den ska uppnå rumstemperatur.

Kyntheum ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering. Kyntheum är en klar till svagt opaliserande, ofärgad till svagt gul lösning, fri från partiklar. Detta läkemedel ska inte användas om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller klumpar, flagor eller partiklar.

Den förfyllda sprutan ska inte användas om den har tappats på en hård yta.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LEO Pharma A/S

Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1155/001

EU/1/16/1155/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 17 juli 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

Laboratoires LEO
39 route de Chartres
28500 Vernouillet
Frankrike

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings-satsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Kyntheum 210 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
brodalumab.

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje förfylld spruta innehåller 210 mg brodalumab. i 1,5 ml lösning (140 mg/1 ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: prolin, glutamat, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

2 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning
Endast för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får inte skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1155/001 Förpackning innehållande 2 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kyntheum 210 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK (INKLUSIVE BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Kyntheum 210 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
brodalumab.

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje förfylld spruta innehåller 210 mg brodalumab. i 1,5 ml lösning (140 mg/1 ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: prolin, glutamat, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Multipack: 6 (3 förpackningar om 2) förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning
Endast för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får inte skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1155/002

Multipack innehållande 6 (3 x 2) förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kyntheum 210 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG FÖR MULTIPACK (UTAN BLUE BOX)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Kyntheum 210 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
brodalumab.

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje förfylld spruta innehåller 210 mg brodalumab. i 1,5 ml lösning (140 mg/1 ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: prolin, glutamat, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

2 förfyllda sprutor. Del av multipack. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning
Endast för engångsbruk

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får inte skakas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1155/002

Multipack innehållande 6 (3 x 2) förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kyntheum 210 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ FÖRFYLLED SPRUTA**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kyntheum 210 mg inj.
brodalumab.
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Kyntheum 210 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta brodalumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kyntheum är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Kyntheum
3. Hur du använder Kyntheum
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kyntheum ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kyntheum är och vad det används för

Kyntheum är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen brodalumab. Brodalumab är en monoklonal antikropp, en speciell typ av protein som känner igen och fäster vid vissa proteiner i kroppen.

Brodalumab hör till en grupp läkemedel som kallas interleukin-(IL)-hämmare. Detta läkemedel verkar genom att blockera aktiviteten hos IL-17-proteiner, som förekommer i förhöjda nivåer vid sjukdomar som psoriasis.

Kyntheum används för att behandla en hudsjukdom som kallas plackpsoriasis, som orsakar inflammation och fjällande plackbildning i huden. Kyntheum används till vuxna med måttlig till svår plackpsoriasis som drabbar stora områden av kroppen.

Användning av Kyntheum kommer att förbättra hudläkningen och minska tecken och symtom på psoriasis, såsom klåda, rodnad, fjällning, sveda, stickningar, sprickbildning, flagning och smärta.

2. Vad du behöver veta innan du använder Kyntheum

Använd inte Kyntheum

- om du är allergisk mot brodalumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk, fråga läkare om råd innan du använder Kyntheum
- om du har aktiv Crohns sjukdom
- om du har en infektion som din läkare anser vara av betydelse (till exempel aktiv tuberkulos).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Kyntheum:

- om du har en inflammatorisk sjukdom i mag-tarmkanalen som heter Crohns sjukdom
- om du har en inflammation i tjocktarmen som heter ulcerös kolit
- om du någonsin har haft eller har självmordstankar, depression, ångest eller humörproblem eller har utfört självmordshandlingar
- om du har en pågående infektion eller om du ofta får infektioner
- om du har en långvarig (kronisk) infektion
- om du har tuberkulos, har testats positivt för tuberkulos eller har varit i nära kontakt med någon som har tuberkulos. Du kan behöva behandlas med ett annat läkemedel för tuberkulos innan du påbörjar behandling med Kyntheum
- om du nyligen har fått eller har en inplanerad vaccination. Du ska inte ges vissa typer av vacciner (så kallade ”levande vacciner”) medan du behandlas med Kyntheum.
- om du har använt Kyntheum under de sista tre månaderna av graviditeten ska du tala med läkare innan du vaccinerar ditt spädbarn
- om du får någon annan behandling för psoriasis, som ett annat immunhämmande läkemedel eller ljusbehandling med ultraviolett (UV) ljus.

Efter att du påbörjat behandling med Kyntheum ska du omedelbart tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska:

- om din läkare talar om för dig att du utvecklat Crohns sjukdom
- om du känner dig deprimerad, orolig eller har självmordstankar, eller har ovanliga humörförändringar
- om du får en infektion eller får några tecken på infektion som anges i avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”
- om du får veta att du har tuberkulos.

Inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit)

Sluta använda IL-17-hämmare, som Kyntheum, och kontakta läkare eller uppsök sjukvård omedelbart om du får kramper och smärta i magen, diarré, viktminskning eller blod i avföringen (tecken på tarmbesvär).

Var uppmärksam på allergiska reaktioner

Kyntheum kan eventuellt orsaka allvarliga biverkningar, inkluderat allergiska reaktioner. Var uppmärksam på tecken på dessa tillstånd medan du använder Kyntheum.

Sluta använd Kyntheum och kontakta läkare eller uppsök sjukvård omedelbart om du märker av tecken på allergisk reaktion. Exempel på sådana tecken finns listade under ”Allvarliga biverkningar” i avsnitt 4.

Barn och ungdomar

Kyntheum rekommenderas inte till barn och ungdomar (under 18 år) eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Kyntheum

Tala om för läkare eller apotekspersonal:

- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel
- om du nyligen har vaccinerats eller om du eller ditt spädbarn snart ska vaccineras, se ”Varningar och försiktighet” i avsnitt ”2. Vad du behöver veta innan du använder Kyntheum”.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Kyntheum har inte testats på gravida kvinnor och det är inte känt om detta läkemedel kan skada ditt ofödda barn. Det är därför bäst att undvika att använda Kyntheum under graviditet. Om du är kvinna i fertil ålder ska du undvika att bli gravid och

måste använda effektivt preventivmedel under behandlingen med Kyntheum och i minst 12 veckor efter den sista dosen Kyntheum.

Det är inte känt om brodalumab övergår i bröstmjolk. Tala om för läkaren om du ammar eller planerar att amma. Läkaren hjälper dig då att avgöra om du ska sluta amma eller sluta använda Kyntheum. Tillsammans kommer ni att överväga nyttan med amning för barnet och nyttan med Kyntheum för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Kyntheum har ingen effekt på din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

3. Hur du använder Kyntheum

Kyntheum ska ordinerats till dig av en läkare med erfarenhet av att ställa diagnosen och behandla psoriasis.

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket Kyntheum som ges

- Läkaren avgör hur mycket Kyntheum du behöver och under hur lång tid. Rekommenderad dos är 210 mg (en injektion).
- Efter den första dosen behöver du få en veckovis injektion vecka 1 (en vecka efter den första dosen) och vecka 2 (två veckor efter den första dosen). Därefter behöver du få en injektion varannan vecka.
- Kyntheum är avsett för långtidsbehandling. Läkaren kommer att regelbundet kontrollera ditt tillstånd för att försäkra sig om att behandlingen har önskad effekt. Prata med din läkare om du inte tycker att dina tecken och symtom på psoriasis förbättras efter att du har fått Kyntheum.

Hur Kyntheum ges

Kyntheum ges som en injektion under huden (det kallas subkutan injektion).

Anvisningar om hur du ger dig själv läkemedlet

Se den detaljerade ”Bruksanvisningen” som medföljer detta läkemedel för information om hur du förvarar, förbereder och ger injektionerna på rätt sätt i hemmet.

- Om läkaren bestämmer att du eller en vårdare kan ge injektionerna i hemmet ska du eller vårdaren få utbildning i rätt sätt att förbereda och injicera Kyntheum. Försök inte injicera Kyntheum förrän läkaren eller sjuksköterskan har visat dig eller din vårdare hur Kyntheum ska injiceras.
- Skaka inte den förfyllda sprutan före användning.
- Kyntheum injiceras i övre delen av benen (låren) eller magen (buken) av dig eller en vårdare. En vårdare kan också ge dig en injektion i överarmens utsida.
- Injicera inte i ett område med blåmärken eller där huden är öm, röd, hård eller i ett hudområde med psoriasis.

Om du har använt för stor mängd av Kyntheum

Om du har använt större mängd av detta läkemedel än vad som ordinerats eller om du har tagit dosen tidigare än som krävs ska du tala om det för din läkare.

Om du har glömt att använda Kyntheum

Om du har glömt att injicera en dos av Kyntheum ska du injicera nästa dos så snart du kan. Kontakta sedan läkaren för att diskutera när du ska injicera nästa dos. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Kyntheum

Du ska inte sluta använda Kyntheum utan att först tala med läkaren. Om du avbryter behandlingen kan dina psoriasisymtom komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Sluta använd Kyntheum och kontakta läkare eller uppsök sjukvård omedelbart om du får några av följande biverkningar. Din läkare kommer att bestämma om och när du kan återuppta behandlingen.

Allvarlig allergisk reaktion (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer), tecken på detta kan vara:

- svårt att andas eller svälja
- lågt blodtryck, som kan orsaka yrsel eller svimningskänsla
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals
- svår hudklåda med röda utslag eller upphöjda bulor.

Eventuella allvarliga infektioner (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer), tecken på detta kan vara:

- feber, influensaliknande symtom, nattliga svettningar
- trötthet eller andfåddhet, hosta som inte går över
- varm, röd och smärtande hud, eller smärtsamt hudutslag med blåsor.

Andra biverkningar som har rapporterats

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- diarré
- illamående
- rodnad, smärta, klåda, blåmärken eller blödning på injektionsstället
- trötthet
- smärta i mun eller svalg
- svampinfektion (tinea) i huden (inklusive på fötter och i ljumskar)
- influensa
- huvudvärk
- ledvärk
- muskelvärk.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- svampinfektion (candida) i munnen, halsen eller genitalierna
- rinnande ögon med klåda, rodnad och svullnad (konjunktivit)
- lågt antal vita blodkroppar.

De flesta av dessa biverkningar är lindriga till måttliga. Om någon av dessa biverkningar blir allvarlig ska du tala om det för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Kramper och smärta i magen, diarré, viktninskning och blod i avföringen (tecken på tarmbesvär) har också rapporterats med IL-17-hämmare, som Kyntheum.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar

direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kyntheum ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och etiketten på den förfyllda sprutan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Kyntheum kan förvaras i rumstemperatur upp till 25 °C i ytterkartongen i 14 dagar. Kasta Kyntheum om den inte använts inom 14 dagars förvaring i rumstemperatur.

Använd inte detta läkemedel om lösningen är grumlig eller missfärgad eller innehåller klumpar, flagor eller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är brodalumab. Varje förfylld spruta innehåller 210 mg brodalumab i 1,5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är prolin, glutamat, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kyntheum är en injektionsvätska, lösning som är en klar till svagt pärlglänsande, färglös till svagt gul vätska, utan partiklar.

Kyntheum finns i förpackningar innehållande 2 förfyllda sprutor och i multipack innehållande 6 (3 förpackningar om 2) förfyllda sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Laboratoires LEO
39 route de Chartres
28500 Vernouillet
Frankrike

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

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

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

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.

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
Tel: +36 1 888 0525

Malta

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

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 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

Τηλ: +357 2537 1056

Tel: +46 40 3522 00

Latvija

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

**Bruksanvisning:
Kyntheum (brodalumab)
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta**

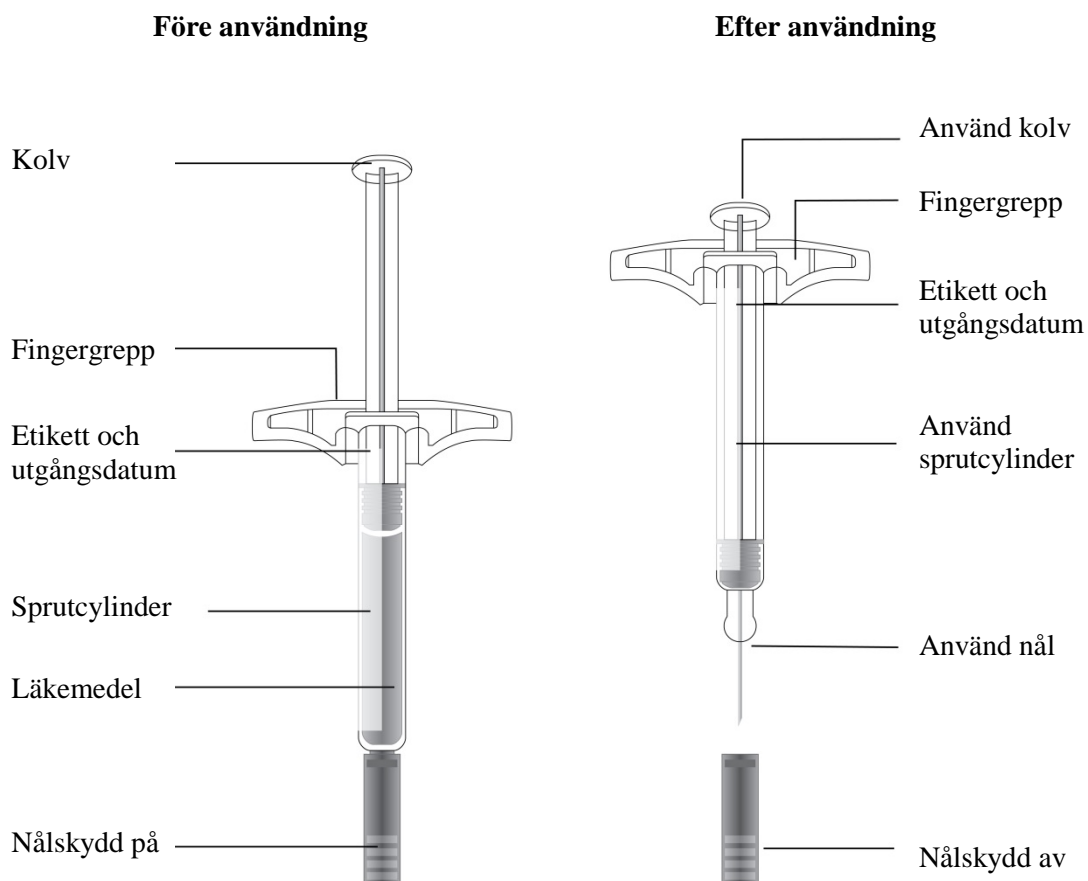
För subkutan användning

Kyntheum finns tillgänglig som en förfylld spruta för engångsbruk. Varje spruta innehåller en 210 mg dos av Kyntheum. Läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska kommer att tala om för dig hur ofta du ska injicera läkemedlet. **Varje förfylld spruta med Kyntheum får bara användas en gång.**

Om läkaren bestämmer att du eller en vårdare kan ge injektionerna i hemmet ska ni få utbildning i rätt sätt att förbereda och injicera Kyntheum. Försök inte att själv injicera förrän din vårdgivare har visat dig hur du ger injektionerna på rätt sätt.

Läs hela bruksanvisningen innan du använder den förfyllda sprutan med Kyntheum. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du eller din vårdare har några frågor om hur Kyntheum ska injiceras.

Guide till sprutans delar



Viktigt! Nålen är inuti

Viktigt

Innan du använder Kyntheum förfylld spruta ska du läsa följande viktiga information:

Förvaringen av Kyntheum förfyllda sprutor

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt. Ska skyddas mot fysisk skada.
- Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).
- Vid behov kan du förvara Kyntheum förfylld spruta i rumstemperatur upp till 25 °C i upp till 14 dagar. Kasta Kyntheum som har förvarats i rumstemperatur längre än 14 dagar.
- **Får ej** frysas.

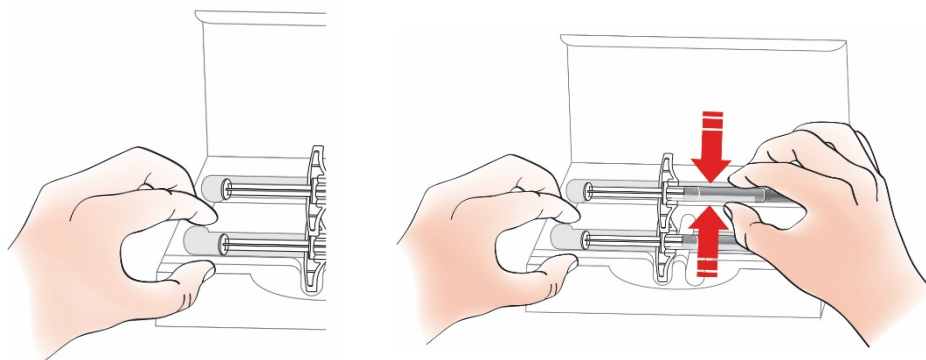
Användning av Kyntheum förfylld spruta

- **Får inte** användas efter utgångsdatumet på etiketten.
- **Får inte** skakas.
- **Ta inte** av nålskyddet förrän du är klar att injicera.
- **Använd inte Kyntheum** förfylld spruta om den har tappats på en hård yta. Sprutan kan ha gått sönder.

Steg 1: Förberedelse

A. Ta ut Kyntheum förfylld spruta ur kartongen

Ta tag i sprutcyllindern och ta ut sprutan från insatsen.



Placera ett finger eller tummen på insatsens kant för att hålla den på plats medan du tar ut sprutan.

Ta tag här

Lägg tillbaka kartongen med eventuella oanvända sprutor i kylskåpet.

Av säkerhetsskäl:

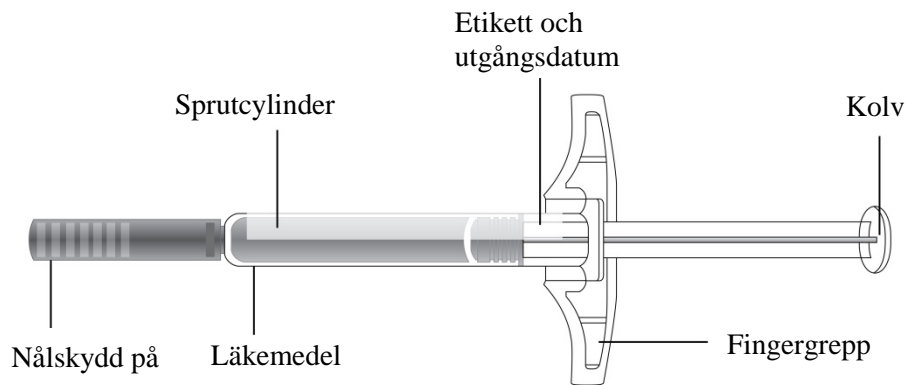
- Håll **inte** i kolven.
- Ta **inte** tag i nålskyddet.
- Ta **inte** av nålskyddet förrän du är klar att injicera.
- Ta **inte** av fingregreppen. De är en del av sprutan.

Låt sprutan ligga i rumstemperatur i minst **30** minuter före injicering.

- Lägg **inte** tillbaka sprutan i kylskåpet när den har uppnått rumstemperatur.
- Försök **inte** värma upp sprutan med en värmekälla såsom varmt vatten eller en mikrovågsugn.
- Låt **inte** sprutan ligga i direkt solljus.
- Skaka **inte** sprutan.

Viktigt! Håll alltid den förfyllda sprutan i sprutcyllindern.

B. Kontrollera Kyntheum förfylld spruta



Håll alltid sprutan i sprutcylindern.

Försäkra dig om att läkemedlet i sprutan är klart till svagt pärllänsande och färglöst till svagt gult.

- Använd **inte** sprutan om:
 - läkemedlet är grumligt eller missfärgat eller innehåller flagor eller partiklar
 - någon del verkar vara sprucken eller trasig.

C. Samla ihop allt material du behöver

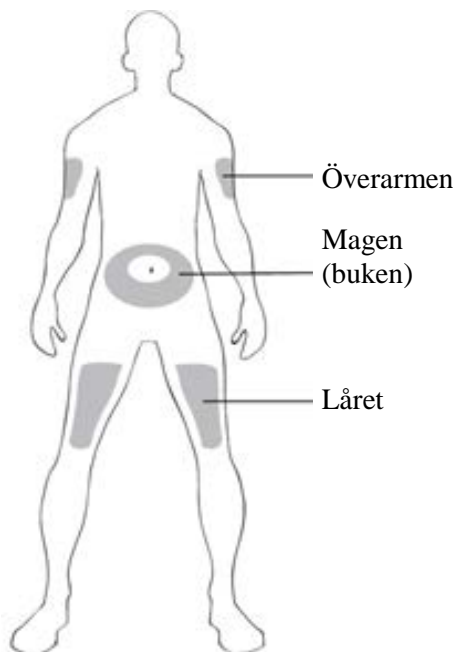
Tvätta händerna noga med tvål och vatten.

På en ren, väl upplyst arbetsyta placerar du:

- en ny spruta
- spritkompresser
- bomullstuss eller kompress
- plåster
- behållare för vassa föremål (färgen och utseendet på behållaren kan skilja sig beroende på nationella krav).



D. Förbered och rengör ytan där du ska injicera



Du eller vårdaren kan använda:

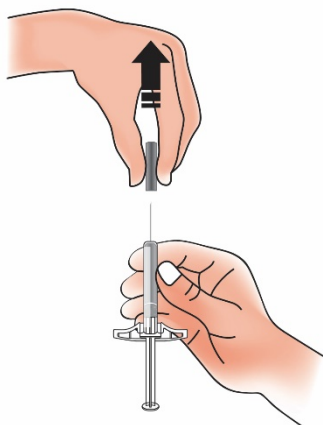
- ditt lår
- din mage (buk), utom ett 5 centimeter stort område runt naveln.

Bara vårdaren kan använda:

- utsidan av din överarm.
- Injicera **inte** i områden där huden är öm, röd, hård eller där det finns blåmärken.
- Undvik att injicera i områden med ärr eller bristningar.
- Undvik att injicera direkt i upphöjda, tjocka, röda eller fjällande hudfläckar eller skadad hud.
- Rengör området där du tänker injicera med en spritkompress. Låt huden torka.
- Vidrör **inte** området igen innan du injicerar.
- Om du vill använda samma injektionsområde varje gång ska du se till att det inte är exakt samma ställe som du använde för en tidigare injektion.

Steg 2: Gör dig klar för att injicera

E. När du är klar att injicera drar du nålskyddet rakt ut och bort från kroppen

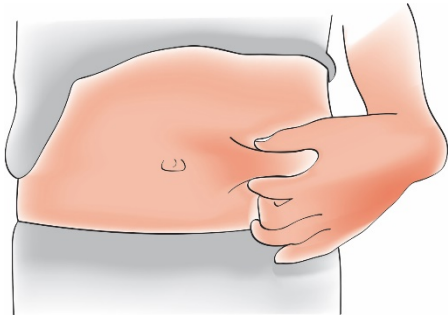


Kasta nålskyddet i behållaren för vassa föremål.

- Vrid eller böj **inte** nålskyddet.
- Sätt **inte** tillbaka nålskyddet på sprutan.

Du kan notera en liten luftbubbla i sprutan eller en droppe vätska i nålens ände. Detta är normalt och behöver inte avlägsnas.

F. Nyp tag i huden för att skapa en fast yta



Håll huden stadigt mellan tummen och fingrarna, så att ett cirka 5 centimeter brett område skapas.

Viktigt! Fortsätt att hålla huden hopklämd tills du är klar med injektionen.

Steg 3: Injicera

G. Håll huden hopklämd. För in sprutan i huden med nålskyddet avtaget, någonstans mellan 45 och 90 graders vinkel

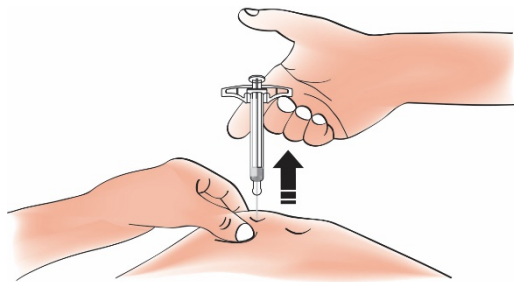


Håll **inte** fingret på kolven medan du för in nålen.

H. Tryck in kolven med ett långsamt och konstant tryck hela vägen ner tills den slutar röra sig



I. Släpp tummen när du är klar. Avlägsna sedan försiktigt sprutan från huden



Viktigt! Om det ser ut som att det finns läkemedel kvar i sprutcyllindern när du tar bort sprutan betyder det att du inte har fått en hel dos. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska omedelbart.

Steg 4: Avsluta

J. Kasta den använda sprutan



- Lägg den använda förfyllda sprutan i en punkteringssäker behållare för vassa föremål direkt efter användning.
- Återanvänd **inte** sprutan.
- Återvinn **inte** sprutan eller behållaren för vassa föremål och kasta dem inte bland hushållsavfall.

Viktigt! Förvara alltid behållaren för vassa föremål utom syn- och räckhåll för barn.

K. Kontrollera injektionsstället

Om det kommer blod, tryck en bomullstuss eller kompress mot injektionsstället. Gnugga **inte** på injektionsstället. Sätt på ett plåster om det behövs.