

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kyntheum 210 mg, solution injectable en seringue préremplie.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque seringue préremplie contient 210 mg de brodalumab dans 1,5 mL de solution.  
1 mL de solution contient 140 mg de brodalumab.

Le brodalumab est un anticorps monoclonal humain produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune et exempte de particules.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Kyntheum est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Kyntheum est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis.

#### Posologie

La dose recommandée est de 210 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1 et 2, suivie de 210 mg toutes les deux semaines.

En l'absence de réponse après 12 à 16 semaines de traitement, un arrêt du traitement doit être envisagé. Certains patients présentant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

#### *Patients âgés (65 ans et plus)*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale et hépatique*

Kyntheum n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune posologie ne peut être recommandée.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Kyntheum chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Kyntheum est administré par injection sous-cutanée. Chaque seringue préremplie est à usage unique. Kyntheum ne doit pas être injecté dans des zones où la peau est sensible au toucher, rouge, indurée, épaissie, écailleuse, présente un hématome ou est atteinte de psoriasis. Ne pas agiter la seringue préremplie.

Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Kyntheum si un médecin estime que c'est approprié. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter tout le volume de Kyntheum conformément aux instructions figurant dans la notice. Des instructions détaillées concernant l'utilisation sont présentées à la fin de la notice.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Maladie de Crohn active.

Infections évolutives et cliniquement significatives (p. ex. tuberculose active, voir rubrique 4.4).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Maladie inflammatoire de l'intestin (incluant maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)

De nouveaux cas ou des exacerbations de maladie inflammatoire de l'intestin ont été rapportés avec les inhibiteurs de l'IL-17. Par conséquent, le brodalumab n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin (voir rubrique 4.8). Si un patient développe des signes et symptômes de maladie inflammatoire de l'intestin, ou en cas d'exacerbation d'une maladie inflammatoire de l'intestin pré-existante, le traitement doit être interrompu et une prise en charge médicale appropriée doit être mise en place.

#### Comportements et idées suicidaires

Des cas de comportements et d'idées suicidaires, comprenant des cas de suicide, ont été rapportés chez des patients traités par le brodalumab. La majorité des patients présentant un comportement suicidaire avait des antécédents de dépression et/ou de comportements ou d'idées suicidaires. Aucune relation de cause à effet n'a été établie entre le traitement par le brodalumab et le risque accru de comportements et d'idées suicidaires.

Les risques et les bénéfices du traitement par le brodalumab doivent être évalués attentivement chez les patients présentant des antécédents de dépression et/ou de comportements ou d'idées suicidaires ainsi que chez les patients qui développent ce type de symptômes. Les patients, soignants et proches doivent être informés de la nécessité d'être attentifs à l'apparition ou à l'exacerbation d'une dépression, d'idées suicidaires, d'anxiété ou d'autres changements d'humeur, et de contacter leur professionnel de santé le cas échéant. Si un patient présente de nouveaux symptômes de dépression et/ou des idées ou des comportements suicidaires, ou une aggravation de ceux-ci, il est recommandé d'arrêter le traitement.

## Réactions d'hypersensibilité

De rares cas de réactions anaphylactiques ont été signalés depuis la mise sur le marché du produit. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique, ou de toute autre réaction allergique grave, l'administration du brodalumab doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

## Infections

Le brodalumab peut augmenter le risque d'infections.

Au cours des 12 semaines de la phase contrôlée *versus* placebo des essais cliniques chez des patients atteints de psoriasis, des infections graves ont été observées chez 0,5 % des patients traités par le brodalumab (voir rubrique 4.8).

L'utilisation du brodalumab chez les patients ayant une infection chronique ou des antécédents d'infections récidivantes doit être envisagée avec précaution. Il convient d'informer les patients de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une infection. En cas d'infection grave, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et le brodalumab ne doit pas être administré avant guérison de l'infection.

Le brodalumab ne doit pas être administré aux patients ayant une tuberculose active. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant l'instauration du traitement chez les patients présentant une tuberculose latente.

## Vaccinations

Avant l'instauration du traitement, il est recommandé de s'assurer que les patients sont à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations vaccinales locales. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés en même temps que le brodalumab (voir rubrique 4.5). On ne dispose d'aucune donnée sur la réponse à des vaccins vivants, sur le risque d'infection, ni sur la transmission d'infections après l'administration de vaccins vivants chez les patients traités par le brodalumab.

### *Vaccination de nourrissons*

La vaccination de nourrissons exposés au brodalumab pendant le troisième trimestre de la grossesse avec des vaccins vivants doit faire l'objet d'une discussion avec un médecin (voir aussi rubrique 4.6).

## Traitement immunosuppresseur concomitant

La sécurité et l'efficacité du brodalumab associé à des immunosuppresseurs, incluant les traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés en même temps que le brodalumab (voir rubrique 4.4).

La formation d'enzymes du CYP450 peut être altérée par l'augmentation des taux de certaines cytokines (p. ex. IL-1, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN) au cours d'une inflammation chronique. Bien que l'interleukine (IL)-17A et IL-17RA ne semblent pas jouer de rôle dans la régulation des enzymes du CYP450, l'effet du brodalumab sur l'activité du CYP3A4/3A5 a été évalué lors d'une étude d'interaction.

Chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, une dose unique de 210 mg de brodalumab en injection sous-cutanée a augmenté de 24 % l'exposition au midazolam, un substrat du CYP3A4/3A5. Compte tenu de la marge thérapeutique du midazolam, aucun ajustement posologique des substrats du CYP3A4/3A5 n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le brodalumab.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 12 semaines après la fin du traitement.

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du brodalumab chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'IgG2 humaine est connue pour traverser la barrière placentaire. Le brodalumab étant une IgG2 humaine, il peut donc être transmis de la mère au fœtus. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Kyntheum pendant la grossesse.

Le métabolisme du brodalumab chez le nourrisson étant inconnu, le rapport bénéfice/risque de l'exposition du nourrisson à des vaccins vivants après une exposition à Kyntheum pendant le troisième trimestre de la grossesse doit être évalué avec un médecin.

### Allaitement

On ne sait pas si le brodalumab est excrété dans le lait maternel. Le brodalumab est un anticorps monoclonal, il est probable qu'il soit présent dans le colostrum (premier lait) et à de faibles concentrations par la suite.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Kyntheum doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du brodalumab sur la fertilité chez l'homme. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur les organes reproducteurs mâles et femelles, ni sur le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Kyntheum n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : arthralgie (4,6 %), céphalée (4,3 %), fatigue (2,6 %), diarrhée (2,2 %) et douleur oropharyngée (2,1 %).

## Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les essais cliniques et déclarés depuis la mise sur le marché du produit (Tableau 1) sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) selon la classification MedDRA. Au sein de chaque SOC, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. De plus, la catégorie de fréquence correspondante à chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1: Liste des effets indésirables observés dans les essais cliniques et déclarés depuis la mise sur le marché du produit**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Grippe Dermatophytoses [infections à Tinea incluant pied d'athlète (Tinea pedis), pityriasis versicolor, eczéma marginé de Hebra/Tinea cruris]
	Peu fréquent	Candidoses (y compris infections buccales, génitales et œsophagiennes)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie
Affections du système immunitaire	Rare	Réaction anaphylactique*
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
Affections oculaires	Peu fréquent	Conjonctivite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée Nausées
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgie Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue Réactions au site d'injection (y compris érythème, douleur, prurit, ecchymose, hémorragie)

\*déclaré depuis la mise sur le marché du produit

## Description de certains effets indésirables

### *Maladie inflammatoire de l'intestin*

De nouveaux cas ou des exacerbations de maladie inflammatoire de l'intestin (incluant maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) ont été rapportés avec les inhibiteurs de l'IL-17 (voir rubrique 4.4).

### *Infections*

Au cours des 12 semaines de la phase contrôlée *versus* placebo des essais cliniques menés dans le traitement du psoriasis en plaques, des infections ont été rapportées chez 28,2 % des patients traités par le brodalumab, contre 23,4 % des patients recevant le placebo. La majorité des infections concernait des cas de rhinopharyngite, d'infection des voies aériennes supérieures, de pharyngite, d'infections de l'appareil urinaire, de bronchite, grippe et sinusite, qui n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Des infections graves ont été observées chez 0,5 % des patients traités par le brodalumab et chez 0,1 % des patients recevant le placebo. Un nombre élevé d'infections fongiques, notamment de candidoses cutanées et des muqueuses non graves, a été observé dans le groupe recevant le brodalumab comparé au groupe recevant le placebo (2,5 % contre 1,0 %, respectivement).

Jusqu'à la semaine 52, le taux d'événements par 100 patients-années pour les infections était de 134,7 dans le groupe recevant le brodalumab et de 124,1 dans le groupe recevant l'ustékinumab. Le taux d'événements par 100 patients-années pour les infections graves était de 2,4 dans le groupe recevant le brodalumab et de 1,2 dans le groupe recevant l'ustékinumab.

Un cas grave de méningite à cryptocoque et un cas grave d'infection à coccidioïdes ont été observés dans les essais cliniques (voir rubrique 4.4).

#### *Neutropénie*

Au cours des 12 semaines de la phase contrôlée *versus* placebo des essais cliniques, des cas de neutropénie ont été rapportés chez 0,9 % des patients traités par le brodalumab, contre 0,5 % des patients recevant le placebo. La plupart des cas de neutropénie associée au brodalumab étaient d'intensité légère, transitoire et réversible.

Des cas de neutropénie de grade 3 ( $< 1,0 \times 10^9/L$  à  $0,5 \times 10^9/L$ ) ont été rapportés chez 0,5 % des patients recevant le brodalumab, contre aucun des patients recevant l'ustékinumab ou le placebo. Aucun cas de neutropénie de grade 4 ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ) n'a été rapporté chez les patients recevant le brodalumab ou le placebo contre 0,2 % des patients recevant l'ustékinumab.

Aucune infection grave n'a été associée à ces neutropénies.

#### *Immunogénicité*

Des anticorps dirigés contre le brodalumab sont apparus chez 2,2 % (88/3935) des patients traités par le brodalumab jusqu'à 52 semaines au cours des essais cliniques dans le psoriasis (0,3 % des patients présentaient des anticorps anti-brodalumab à l'inclusion). Parmi ces patients, aucun ne présentait d'anticorps neutralisants.

Aucune preuve de modification du profil pharmacocinétique, de la réponse clinique ni du profil de sécurité n'a été associée au développement d'anticorps anti-brodalumab.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Des doses jusqu'à 700 mg ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre des essais cliniques sans preuve de toxicité dose-limitante. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller l'apparition de signes ou de symptômes d'effets indésirables et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine, Code ATC : L04AC12

#### Mécanisme d'action

Le brodalumab est un anticorps IgG2 monoclonal recombinant entièrement humain qui se lie avec une affinité élevée à l'IL-17RA humaine et bloque l'activité biologique des cytokines pro-inflammatoires IL-17A, IL-17F, hétérodimère IL-17A/F, IL-17C et IL-17E (aussi appelée IL-25), ce qui entraîne l'inhibition de l'inflammation et des symptômes cliniques associés au psoriasis. L'IL-17RA, une protéine exprimée à la surface de la cellule, est un composant indispensable des complexes de récepteurs utilisés par plusieurs cytokines de la famille IL-17. On a rapporté une augmentation des

taux de cytokines de la famille IL-17 en cas de psoriasis. L'IL-17A, l'IL-17F et l'hétérodimère IL-17A/F ont des activités pléiotropiques, notamment l'induction de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-6, le GRO $\alpha$  et le G-CSF dans les cellules épithéliales, endothéliales et les fibroblastes, qui favorisent l'inflammation tissulaire. Il a été démontré que l'IL-17C induisait des réponses similaires à celles de l'IL-17A et l'IL-17F dans les kératinocytes. La neutralisation de l'IL-17RA inhibe les réponses induites par les cytokines IL-17, ce qui normalise l'inflammation cutanée.

### Effets pharmacodynamiques

Des taux élevés d'expression génique de l'IL-17A, de l'IL-17C et de l'IL-17F sont observés dans les plaques de psoriasis. Des taux élevés d'expression de l'IL-12B et de l'IL-23A, les gènes correspondant aux deux sous-unités de l'IL-23 (un activateur en amont de l'expression de l'IL-17A et de l'IL-17F), sont également présents dans les plaques de psoriasis. Le traitement par le brodalumab chez les patients atteints de psoriasis a diminué les taux d'IL-17A et des marqueurs de prolifération cellulaire et d'épaisseur épidermique dans les biopsies de peau lésionnelle, en les ramenant aux taux retrouvés dans une biopsie de peau non lésionnelle jusqu'à 12 semaines après le traitement.

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du brodalumab ont été évaluées chez 4 373 patients adultes atteints de psoriasis en plaques au cours de trois essais cliniques de phase 3 multinationaux, randomisés, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo (AMAGINE-1, AMAGINE-2 et AMAGINE-3). AMAGINE-2 et AMAGINE-3 étaient également contrôlés *versus* un comparateur actif (l'ustékinumab). Les trois essais comportaient une phase d'induction de 12 semaines contrôlée *versus* placebo, une phase en double aveugle de 52 semaines et une phase d'extension en ouvert à long terme.

Les patients recrutés nécessitaient un traitement systémique, incluant notamment la photothérapie, et des traitements systémiques biologiques et non biologiques. Environ 21 % des patients présentaient des antécédents de rhumatisme psoriasique. Près de 30 % des patients avaient précédemment reçu un traitement biologique et 13 % étaient en échec à un traitement biologique.

Les patients étaient pour la plupart des hommes (70 %) et des caucasiens (91 %), âgés en moyenne de 45 ans (entre 18 et 86 ans), dont 6,4 % avaient 65 ans ou plus et 0,3 % plus de 75 ans. Parmi les groupes de traitement, le score PASI (Psoriasis Area Severity Index) à l'inclusion variait entre 9,4 et 72 (médiane : 17,4) et la surface corporelle atteinte à l'inclusion était comprise entre 10 et 97 (médiane : 21). Le score d'évaluation globale du médecin sPGA (static Physician Global Assessment) à l'inclusion variait entre « 3 (modéré) » (58 %) et « 5 (très sévère) » (5 %).

L'essai AMAGINE-1 portait sur 661 patients. Il comprenait une phase d'induction de 12 semaines en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, suivie d'une phase d'interruption du traitement et de retraitement en double aveugle jusqu'à 52 semaines. Les patients randomisés dans le groupe brodalumab ont reçu une dose de 210 mg ou 140 mg aux semaines 0 (jour 1), 1 et 2, suivie d'une dose identique toutes les deux semaines. À la semaine 12, les patients initialement randomisés dans le groupe brodalumab et présentant un score sPGA considéré comme un succès thérapeutique (0 ou 1) ont été à nouveau randomisés soit dans le groupe recevant le placebo soit dans celui de poursuite du traitement par le brodalumab à la dose d'induction. Les patients initialement randomisés dans le groupe recevant le placebo et ceux ne répondant pas aux critères de re-randomisation ont reçu 210 mg de brodalumab toutes les deux semaines à partir de la semaine 12. Un retraitement était possible à la semaine 16 ou ultérieurement chez les patients présentant une récurrence de la maladie et un traitement de secours était disponible après 12 semaines de retraitement.

Les essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3 étaient des essais identiques contrôlés *versus* placebo et *versus* l'ustékinumab portant sur 1 831 et 1 881 patients, respectivement. Les deux essais comprenaient une phase d'induction de 12 semaines en double aveugle, contrôlée *versus* placebo et *versus* l'ustékinumab, suivie d'une phase d'entretien en double aveugle jusqu'à 52 semaines. Les patients randomisés dans le groupe brodalumab pendant la phase d'induction ont reçu une dose de 210 mg ou 140 mg aux semaines 0 (jour 1), 1 et 2, suivie d'une dose identique toutes les deux

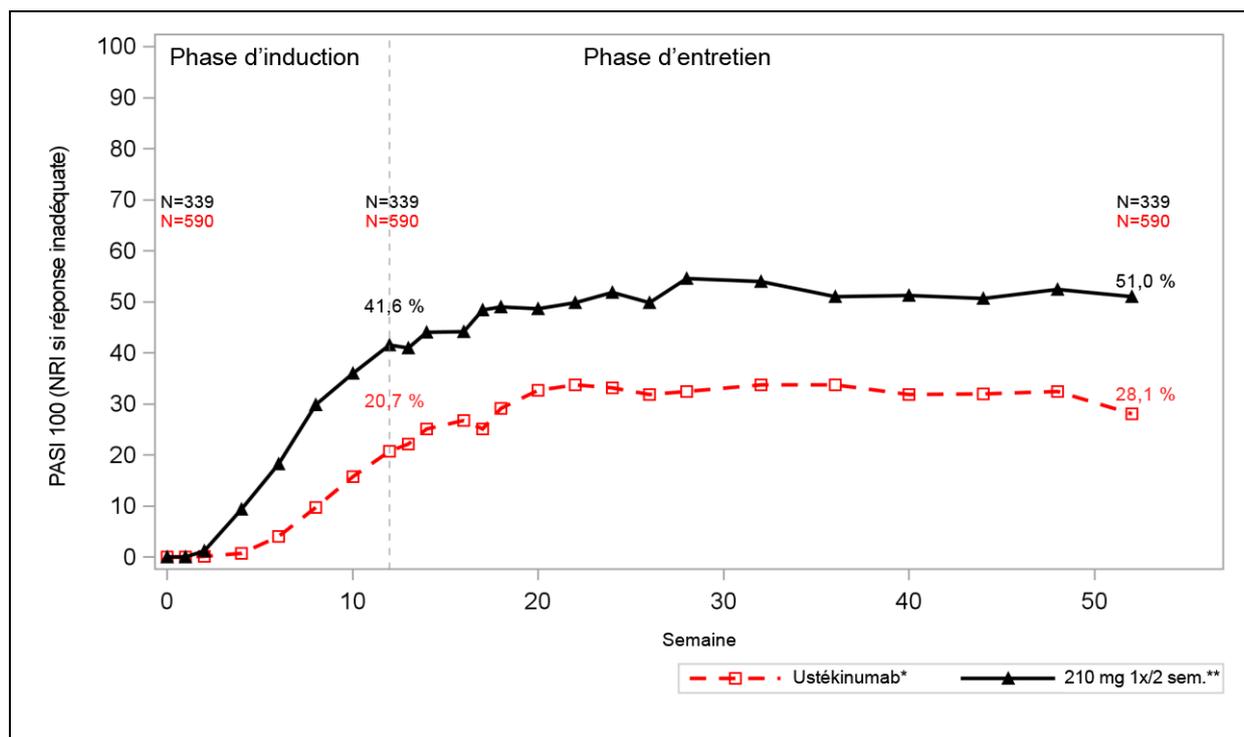
semaines. Les patients randomisés dans le groupe recevant l'ustékinumab ont reçu une dose de 45 mg (patients ≤ 100 kg) ou 90 mg (patients > 100 kg) aux semaines 0, 4 et 16, suivie de la même dose toutes les 12 semaines. À la semaine 12, les patients initialement randomisés dans le groupe brodalumab ont été de nouveau randomisés de manière à recevoir 210 mg toutes les 2 semaines, ou 140 mg toutes les 2 semaines, ou 140 mg toutes les 4 semaines, ou 140 mg toutes les 8 semaines pendant la phase d'entretien. Les patients initialement randomisés dans le groupe recevant le placebo ont reçu 210 mg de brodalumab toutes les deux semaines à partir de la semaine 12. À la semaine 12, les patients du groupe recevant l'ustékinumab continuaient à recevoir de l'ustékinumab avant de passer à 210 mg de brodalumab toutes les deux semaines à la semaine 52. Un traitement de secours était disponible à la semaine 16 ou ultérieurement pour les patients présentant un score sPGA unique supérieur ou égal à 3 (réponse inadéquate) ou un score sPGA de 2 persistant pendant au moins quatre semaines.

**Tableau 2 : Présentation des principaux résultats d'efficacité**

	AMAGINE-1		AMAGINE-2 et AMAGINE-3		
	Placebo	Brodalumab 210 mg 1x/2 sem.	Placebo	Brodalumab 210 mg 1x/2 sem.	Ustékinumab
n-randomisé	220	222	624	1 236	613
n-terminé semaine 12	209	212	601	1 205	594
n-phase d'entretien	84	83	-	339	590
n-terminé semaine 52	2	74	-	236	300
<b>PASI</b>					
PASI Score à l'inclusion (moyenne ± ET)	19,7 ± 7,7	19,4 ± 6,6	20,2 ± 8, 4	20,3 ± 8,3	20,0 ± 8,4
PASI 75 semaine 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PASI 75 semaine 52 (%)	0	87*	-	65	48
<b>sPGA (%)</b>					
sPGA 0 ou 1 semaine 12	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 ou 1 semaine 52	0	83*	-	65	45
<b>PSI</b>					
PSI Score à l'inclusion (moyenne ± ET)	19,0 ± 6,7	18,9 ± 6,7	18,8 ± 6, 9	18,7 ± 7,0	18,8 ± 6,9
PSI répondeur semaine 12 (%)	4	61*	7	64*	54*
1x/2 sem. = toutes les 2 semaines. PSI = Psoriasis Symptom Inventory. Réponse PSI : score total ≤ 8 sans aucun item présentant un score > 1 ; ET : écart-type.					
La méthode d'imputation des non répondeurs a été utilisée pour imputer les données manquantes. En raison de la re-randomisation pour d'autres posologies étudiées, les valeurs pour n-phase d'entretien sont substantiellement moins élevées que celles pour n-randomisé dans plusieurs groupes. Dans les essais AMAGINE-2et -3, la phase d'entretien ne comprenait pas le placebo.					
* valeur p vs. placebo, ajustée pour les facteurs de stratification < 0,001					

La réponse PASI 75 à 2 semaines variait entre 20 % et 25 % dans les essais de phase 3 par rapport aux groupes recevant le placebo (0 % à 0,6 %) et l'ustékinumab (3 % à 3,5 %).

**Figure 1 : PASI 100 pendant la phase d'induction et d'entretien pour le brodalumab et l'ustékinumab (AMAGINE-2 et AMAGINE-3, données regroupées)**



N = nombre de patients présents à l'inclusion, à la semaine 12 et à la semaine 52.

1x/2 sem. = toutes les 2 semaines.

\* Les patients ont reçu l'ustékinumab pendant la phase d'induction et ont poursuivi le traitement par l'ustékinumab pendant la phase d'entretien.

\*\* Les patients ont reçu 210 mg de brodalumab toutes les deux semaines pendant la phase d'induction et ont été de nouveau randomisés dans le groupe traité par 210 mg de brodalumab toutes les deux semaines pendant la phase d'entretien.

NRI = imputation d'absence de réponse (Non-responder imputation)

Dans les trois essais cliniques, l'analyse de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'utilisation antérieure d'un traitement systémique ou de la photothérapie, de l'utilisation antérieure de traitements biologiques et de l'échec à un traitement biologique n'a pas permis d'identifier de différences en termes de réponse au brodalumab parmi ces sous-groupes sur tous les critères d'évaluation principaux (PASI 75, PASI 100, score sPGA de [0 ou 1] « blanchis ou quasi-blanchis » et score sPGA de [0] « blanchi »).

Outre les principaux critères d'évaluation de l'efficacité, des améliorations cliniquement importantes ont été observées sur le score PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index) à la semaine 12 (AMAGINE-1) et le score NPSI (Nail Psoriasis Severity Index) aux semaines 12 et 52 (AMAGINE-1, -2 et -3).

#### *Qualité de vie/résultats rapportés par les patients*

La proportion de patients ayant atteint un score PSI (Psoriasis Symptom Inventory) de 0 (aucun) ou 1 (léger) pour chaque item (démangeaisons, brûlure, picotements douloureux, douleur, rougeur, desquamation, fissuration et écaillage) à la semaine 12 est présentée dans le tableau 2.

Le pourcentage de patients ayant atteint un score DLQI (Dermatology Life Quality Index) de 0 ou 1 à la semaine 12 était de 56 %, 61 %, 59 % dans le groupe recevant 210 mg de brodalumab et de 5 %, 5 %, 7 % dans le groupe recevant un placebo dans les essais AMAGINE-1, -2 et -3, respectivement (valeur p ajustée < 0,001) et de 44 % dans les groupes recevant l'ustékinumab (AMAGINE-2 et -3).

## Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le brodalumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le psoriasis en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Selon la modélisation pharmacocinétique de population, le rapport d'accumulation estimé au bout de 20 semaines de traitement était multiplié par 2,5. Chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ayant reçu une dose sous-cutanée unique de 210 mg de brodalumab, la concentration sérique moyenne maximale ( $C_{max}$ ) était de 13,4  $\mu\text{g/mL}$  (écart-type [ET] = 7,29  $\mu\text{g/mL}$ ). Le délai médian d'obtention de la concentration maximale ( $T_{max}$ ) était de 3,0 jours (fourchette : 2,0 à 4,0 jours) et l'aire moyenne sous la courbe concentration-temps du temps 0 à la dernière concentration mesurable ( $ASC_{0-t}$ ) était de 111  $\mu\text{g}\cdot\text{jour/mL}$  (ET = 64,4  $\mu\text{g}\cdot\text{jour/mL}$ ). La biodisponibilité sous-cutanée du brodalumab estimée par la modélisation pharmacocinétique de population était de 55 %.

Les paramètres pharmacocinétiques observés à l'état d'équilibre (semaines 10 à 12) étaient les suivants : aire moyenne sous la courbe concentration-temps à l'état d'équilibre sur l'intervalle de dose ( $ASC_{tau}$ ) de 227,4  $\mu\text{g}\cdot\text{jour/mL}$  (ET = 191,7  $\mu\text{g}\cdot\text{jour/mL}$ ), correspondant à une concentration moyenne ( $C_{moy,ée}$ ) de 16,2  $\mu\text{g/mL}$ ,  $C_{max}$  moyenne de 20,9  $\mu\text{g/mL}$  (ET = 17,0  $\mu\text{g/mL}$ ) et concentration sérique moyenne minimale à la semaine 12 ( $C_{rés}$ ) de 9,8  $\mu\text{g/mL}$  (ET = 11,2  $\mu\text{g/mL}$ ).

### Distribution

Selon la modélisation pharmacocinétique de population, le volume de distribution moyen estimé du brodalumab à l'état d'équilibre était d'environ 7,24 L.

### Biotransformation

Étant un anticorps monoclonal IgG2 humain, le brodalumab devrait se décomposer en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques de la même manière que les IgG endogènes.

### Élimination

Après des administrations sous-cutanées de doses de 210 mg, le brodalumab présente des paramètres pharmacocinétiques non-linéaires typiques d'un anticorps monoclonal faisant l'objet d'une élimination liée à la cible (target-mediated drug disposition).

La clairance du brodalumab diminue à mesure que la dose augmente et l'accroissement de l'exposition est plus que proportionnel à la dose. Lorsque la dose sous-cutanée de brodalumab est triplée de 70 à 210 mg, la  $C_{max}$  sérique à l'état d'équilibre et l' $ASC_{0-t}$  du brodalumab sont multipliées approximativement par 18 et 25, respectivement.

Après une administration sous-cutanée unique de 210 mg de brodalumab à des patients atteints de psoriasis en plaques, la clairance apparente (CL/F) est de 2,95 L/jour.

La modélisation pharmacocinétique de population a prédit une diminution des concentrations sériques de brodalumab sous le seuil de quantification (0,05  $\mu\text{g/mL}$ ) 63 jours après l'interruption du traitement par 210 mg de brodalumab à l'état d'équilibre administré toutes les deux semaines, chez 95 % des patients. Néanmoins, les concentrations de brodalumab inférieures au seuil inférieur de quantification étaient associées à une occupation du récepteur de l'IL-17 jusqu'à 81 %.

Selon la modélisation pharmacocinétique de population, la demi-vie estimée du brodalumab était de 10,9 jours à l'état d'équilibre après une dose sous-cutanée de 210 mg administrée toutes les deux semaines.

### Impact du poids sur la pharmacocinétique

La modélisation pharmacocinétique de population indiquait que l'exposition diminuait à mesure que le poids corporel augmentait. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

### Patients âgés

Le modèle pharmacocinétique de population indiquait que l'âge n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique du brodalumab, en se basant sur 259 (6 %) patients âgés entre 65 et 74 ans et sur 14 (0,3 %) patients de 75 ans ou plus, au sein d'une population pharmacocinétique totale de 4 271 patients atteints de psoriasis en plaques.

### Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. L'élimination rénale du brodalumab intact, un anticorps monoclonal IgG, devrait être faible et négligeable. Le brodalumab devrait être essentiellement éliminé par catabolisme et l'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer la clairance.

### Autres populations

La pharmacocinétique du brodalumab était semblable entre les patients japonais et non japonais atteints de psoriasis.

L'analyse pharmacocinétique de population indiquait que le sexe n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique du brodalumab.

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique de population développé à l'aide de toutes les données disponibles a indiqué qu'avec une dose de 210 mg toutes les deux semaines, on prévoyait le maintien d'une concentration résiduelle supérieure à la valeur IC<sub>90</sub> estimée de 1,51 µg/mL chez 90 % des patients. D'après une analyse descriptive exploratoire, aucune relation n'a été observée entre l'exposition et l'incidence d'infections et infestations graves, de candidoses, d'infections virales ainsi que de comportements et d'idées suicidaires. L'analyse exposition-réponse indique un lien entre des concentrations de brodalumab plus élevées et une meilleure réponse PASI et sPGA.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée (y compris les critères d'évaluation pharmacologiques de la sécurité et l'évaluation des critères liés à la fertilité) et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le brodalumab. Toutefois, aucun changement prolifératif n'a été observé chez des singes cynomolgus recevant des doses sous-cutanées hebdomadaires de 90 mg/kg de brodalumab pendant 6 mois (exposition [ASC] 47 fois supérieure à celle des patients humains recevant 210 mg de brodalumab toutes les deux semaines). Le potentiel mutagène du brodalumab n'a pas été évalué, mais les anticorps monoclonaux ne devraient pas altérer l'ADN ni les chromosomes.

Chez le singe cynomolgus, aucun effet n'a été rapporté sur les organes reproducteurs mâles et femelles ni sur la numération, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes après l'administration de brodalumab à des doses allant jusqu'à 90 mg/kg une fois par semaine pendant 6 mois (exposition [ASC] jusqu'à 47 fois supérieure à celle des patients humains recevant 210 mg de brodalumab toutes les deux semaines).

De plus, aucun effet n'a été observé sur le développement embryo-fœtal ou postnatal (jusqu'à 6 mois) du singe cynomolgus lors de l'administration sous-cutanée de brodalumab pendant toute la gestation à des niveaux d'exposition jusqu'à 27 fois supérieurs à ceux atteints chez les patients humains recevant 210 mg de brodalumab toutes les deux semaines sur la base de l'aire sous la courbe de la concentration (ASC). Les concentrations sériques chez les singes nouveau-nés et les fœtus de lapin ont indiqué un passage important du brodalumab de la mère au fœtus à la fin de la gestation.

Chez le singe cynomolgus, après l'administration sous-cutanée hebdomadaire de doses de brodalumab jusqu'à 90 mg/kg pendant 6 mois, les effets liés au brodalumab se limitaient à des réactions au site d'injection et à une inflammation muco-cutanée indiquant une modulation pharmacologique de la surveillance de la microflore commensale par l'organisme hôte. Aucun effet n'a été observé sur l'immunophénotypage du sang périphérique ni sur le test de réponse aux anticorps dépendants des lymphocytes T. Lors d'un test de tolérance local chez le lapin, un œdème modéré à sévère a été observé après injection sous-cutanée d'une formulation contenant du brodalumab à la concentration clinique de 140 mg/mL.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Proline  
Glutamate  
Polysorbate 20  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Kyntheum peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) une seule fois, dans l'emballage extérieur, pendant une période unique de 14 jours maximum. Une fois que Kyntheum a été sorti du réfrigérateur et est arrivé à température ambiante (jusqu'à 25°C), il doit être utilisé dans les 14 jours ou jeté.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

1,5 mL de solution en seringue préremplie en verre de type I munie d'une aiguille en acier inoxydable de 27G et d'une longueur de ½ po, recouverte d'un capuchon en élastomère.

Kyntheum est disponible en conditionnements unitaires de 2 seringues préremplies et en conditionnements multiples contenant 6 seringues préremplies (3 boîtes de 2).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pour éviter toute gêne au site d'injection, il convient de patienter au moins 30 minutes afin de laisser la seringue préremplie revenir à température ambiante avant l'injection. La seringue préremplie ne doit être réchauffée d'aucune autre manière. La seringue préremplie ne doit pas être agitée. Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie ne doit pas être retiré pendant que la seringue préremplie revient à la température ambiante.

Kyntheum doit être inspecté visuellement afin de détecter toute présence de particules et décoloration avant l'administration. Ce médicament ne doit pas être utilisé si la solution est trouble, décolorée ou contient des amas, des flocons ou des particules.

La seringue préremplie ne doit pas être utilisée si elle est tombée sur une surface dure.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danemark

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 17 juillet 2017  
Date du dernier renouvellement :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Immunex Rhode Island Corporation  
40 Technology Way, West Greenwich,  
Rhode Island, 02817  
États-Unis

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Laboratoires LEO  
39 route de Chartres  
28500 Vernouillet  
France

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danemark

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kyntheum 210 mg, solution injectable en seringue préremplie  
brodalumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque seringue préremplie contient 210 mg de brodalumab dans 1,5 mL de solution (140 mg/mL).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : proline, glutamate, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

2 seringues préremplies

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

À usage unique

Ne pas agiter.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danemark

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1155/001

Boîte contenant 2 seringues préremplies

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kyntheum 210 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kyntheum 210 mg, solution injectable en seringue préremplie  
brodalumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque seringue préremplie contient 210 mg de brodalumab dans 1,5 mL de solution (140 mg/mL).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : proline, glutamate, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

Conditionnement multiple : 6 seringues préremplies (3 boîtes de 2).

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

À usage unique

Ne pas agiter.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danemark

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1155/002

Conditionnement multiple contenant 6 seringues préremplies (3 x 2)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kyntheum 210 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kyntheum 210 mg, solution injectable en seringue préremplie  
brodalumab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque seringue préremplie contient 210 mg de brodalumab dans 1,5 mL de solution (140 mg/mL).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : proline, glutamate, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

2 seringues préremplies. Composant d'un conditionnement multiple. Ne doit pas être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

À usage unique

Ne pas agiter.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.  
Conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danemark

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1155/002

Conditionnement multiple contenant 6 seringues préremplies (3 x 2)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kyntheum 210 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Kyntheum 210 mg, solution injectable  
brodalumab  
s.c.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### Kyntheum 210 mg, solution injectable en seringue préremplie brodalumab

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Kyntheum et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kyntheum ?
3. Comment utiliser Kyntheum ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kyntheum ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Kyntheum et dans quels cas est-il utilisé ?**

Kyntheum contient comme substance active, le brodalumab. Le brodalumab est un anticorps monoclonal, un type de protéine spécialisée qui reconnaît certaines protéines de l'organisme et s'y lie.

Le brodalumab appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs d'interleukines (IL). Ce médicament agit en neutralisant l'activité des protéines IL-17, qui sont présentes à des concentrations élevées en cas de maladies telles que le psoriasis.

Kyntheum est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques, une maladie cutanée qui entraîne une inflammation et la formation de plaques squameuses sur la peau. Kyntheum est utilisé chez les adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère touchant de grandes surfaces du corps.

L'utilisation de Kyntheum permet d'améliorer l'état de votre peau en atténuant les signes et symptômes du psoriasis tels que les démangeaisons, les rougeurs, la présence d'écailles, les brûlures, les picotements douloureux, la présence de fissures, la desquamation et la douleur.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kyntheum ?**

##### **N'utilisez jamais Kyntheum**

- si vous êtes allergique au brodalumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez pouvoir y être allergique, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser Kyntheum.
- si vous êtes atteint d'une maladie de Crohn évolutive.
- si vous souffrez d'une infection considérée comme importante par votre médecin (par exemple, tuberculose active).

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Kyntheum :

- si vous êtes atteint d'une maladie inflammatoire affectant l'intestin, appelée maladie de Crohn.
- si vous souffrez d'une inflammation du gros intestin, appelée rectocolite hémorragique.
- si vous avez actuellement ou avez déjà eu des idées ou comportements suicidaires, de l'anxiété ou des problèmes d'humeur, ou êtes en dépression ou en avez déjà fait une.
- si vous avez une infection en cours ou si vous souffrez d'infections répétées.
- si vous souffrez d'une infection de longue durée (chronique).
- si vous êtes atteint de tuberculose, si vous avez eu un test positif à la tuberculose ou si vous avez été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose. Vous pourriez avoir besoin de recevoir un médicament contre la tuberculose avant de commencer le traitement par Kyntheum.
- si vous avez été récemment vacciné ou devez prochainement recevoir un vaccin. Vous ne devez pas recevoir certains types de vaccins (appelés « vaccins vivants ») pendant le traitement par Kyntheum.
- si vous avez utilisé Kyntheum au cours du dernier trimestre de votre grossesse, vous devez consulter votre médecin avant de vacciner votre bébé.
- si vous recevez un autre traitement pour votre psoriasis, comme un autre immunosuppresseur ou une photothérapie avec des rayons ultraviolets (UV).

Pendant le traitement par Kyntheum, informez immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si :

- votre médecin vous a indiqué que vous avez développé la maladie de Crohn.
- vous vous sentez déprimé, anxieux, si vous avez des idées suicidaires ou si vous avez des sautes d'humeur inhabituelles.
- vous souffrez d'une infection ou présentez certains des signes d'infection mentionnés à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».
- on vous a dit que vous étiez atteint de la tuberculose.

## **Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique)**

Arrêtez d'utiliser Kyntheum et informez immédiatement votre médecin ou demandez immédiatement une aide médicale si vous constatez des crampes abdominales et des douleurs, de la diarrhée, une perte de poids ou la présence de sang dans les selles (tous signes de troubles intestinaux).

## **Surveillez toute réaction allergique**

Kyntheum peut potentiellement entraîner des effets indésirables graves, incluant des réactions allergiques. Surveillez les signes d'apparitions de réactions allergiques lorsque vous utilisez Kyntheum.

Arrêtez d'utiliser Kyntheum et informez votre médecin ou demandez immédiatement une aide médicale si vous constatez tout signe de réaction allergique. Ces signes sont listés à la rubrique 4, paragraphe « Effets indésirables graves ».

## **Enfants et adolescents**

Kyntheum n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans) car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

## **Autres médicaments et Kyntheum**

Informez votre médecin ou pharmacien :

- si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.
- si vous ou votre bébé avez été récemment vacciné ou si vous devez l'être, voir « Avertissements et précautions » à la rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kyntheum ? ».

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Kyntheum n'a pas été testé chez la femme enceinte et on ignore si ce médicament peut être nocif pour l'enfant à naître. Il est donc préférable de ne pas utiliser Kyntheum pendant la grossesse. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter d'être enceinte et utiliser une méthode de contraception appropriée pendant le traitement par Kyntheum et pendant au moins 12 semaines après l'administration de la dernière dose de Kyntheum.

On ignore si le brodalumab passe dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter. Votre médecin vous aidera alors à décider si vous devez arrêter d'allaiter ou arrêter d'utiliser Kyntheum. Vous évaluerez ensemble les bénéfices de l'allaitement pour le bébé et les bénéfices de Kyntheum pour vous.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que Kyntheum affecte votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **3. Comment utiliser Kyntheum ?**

Kyntheum doit vous être prescrit par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

### **Dose de Kyntheum administrée**

- Votre médecin déterminera la dose de Kyntheum dont vous avez besoin et la durée du traitement. La dose recommandée est de 210 mg (une injection).
- Après la première dose, vous devrez recevoir une injection à la semaine 1 (une semaine après la première dose) et à la semaine 2 (deux semaines après la première dose). Par la suite, vous aurez besoin d'une injection toutes les deux semaines.
- Kyntheum est destiné à un traitement au long terme. Votre médecin vous examinera régulièrement pour s'assurer que le traitement a l'effet attendu. Informez votre médecin si vous pensez que vos signes et symptômes du psoriasis ne s'améliorent pas après avoir utilisé Kyntheum.

### **Comment Kyntheum est administré**

Kyntheum est administré en injection sous la peau (injection sous-cutanée).

### **Instructions d'auto-administration**

**Consultez les « Instructions d'utilisation » détaillées** accompagnant ce médicament pour obtenir des informations sur la façon correcte de le conserver, de préparer et d'effectuer les injections à domicile.

- Si votre médecin décide que vous ou un soignant pouvez pratiquer les injections à domicile, vous (ou votre soignant) devez recevoir une formation concernant la préparation et l'injection correctes de Kyntheum. N'essayez pas d'injecter Kyntheum tant que vous ou votre soignant n'avez pas reçu les instructions d'injection de votre médecin ou infirmier/ère.
- N'agitez pas la seringue préremplie avant utilisation.
- Kyntheum doit être injecté par un soignant ou par vous-même en haut de la jambe (cuisse) ou dans le ventre (abdomen). Un soignant peut également effectuer l'injection en haut de votre bras, sur la face extérieure.
- N'injectez pas dans une zone de peau sensible au toucher, rouge, dure, présentant un bleu ou affectée par le psoriasis.

### **Si vous avez utilisé plus de Kyntheum que vous n'auriez dû**

Si vous utilisez une dose supérieure à celle prescrite ou si vous prenez la dose plus tôt que prévu, informez-en votre médecin.

### **Si vous oubliez d'utiliser Kyntheum**

Si vous avez oublié d'injecter une dose de Kyntheum, injectez la dose suivante le plus vite possible après la dose oubliée. Consultez ensuite votre médecin pour savoir quand vous devez injecter la dose suivante. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Kyntheum**

Vous ne devez pas arrêter d'utiliser Kyntheum sans en parler préalablement à votre médecin. Si vous arrêtez le traitement, les symptômes du psoriasis peuvent réapparaître.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables graves**

Arrêtez d'utiliser Kyntheum et informez votre médecin ou demandez immédiatement une aide médicale si vous constatez l'un des effets indésirables suivants. Votre médecin décidera si et quand vous pourrez reprendre le traitement :

**Réaction allergique grave** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000), dont les symptômes peuvent inclure :

- difficulté à respirer ou à avaler
- pression sanguine basse, pouvant causer des vertiges ou des étourdissements
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- démangeaison sévère de la peau, avec des taches rouges ou des protubérances

**Possible survenue d'infections graves** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100), dont les symptômes peuvent inclure :

- fièvre, symptômes pseudo-grippaux, sueurs nocturnes
- sensation de fatigue ou d'essoufflement, toux persistante
- peau chaude, rouge et douloureuse ou éruption cutanée douloureuse avec cloques

### **Autres effets indésirables**

**Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**

- diarrhée
- nausées
- rougeurs, douleur, démangeaisons, bleu ou saignement au site d'injection
- fatigue
- douleur dans la bouche ou la gorge
- infections cutanées par la teigne (fongiques) (y compris sur les pieds et l'aîne)
- grippe
- maux de tête
- douleur articulaire
- douleur musculaire

### **Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**

- infections à Candida (fongiques) au niveau de la bouche, de la gorge ou des organes génitaux
- écoulement oculaire avec démangeaisons, rougeur et gonflement (conjonctivite)
- faible nombre de globules blancs

La plupart de ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée. Si l'un de ces effets indésirables devient grave, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Des crampes abdominales et des douleurs, de la diarrhée, une perte de poids ou la présence de sang dans les selles (signes de troubles intestinaux) ont également été rapportés avec les inhibiteurs de l'IL-17, tels que Kyntheum.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Kyntheum**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et l'étiquette de la seringue préremplie après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Kyntheum peut être conservé à température ambiante jusqu'à 25°C dans l'emballage extérieur pendant 14 jours. Jetez Kyntheum s'il n'est pas utilisé pendant les 14 jours de conservation à température ambiante.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution est trouble, décolorée ou contient des amas, des flocons ou des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Kyntheum**

- La substance active est le brodalumab. Chaque seringue préremplie contient 210 mg de brodalumab dans 1,5 mL de solution.
- Les autres composants sont la proline, le glutamate, le polysorbate 20 et l'eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente Kyntheum et contenu de l'emballage extérieur**

Kyntheum est une solution injectable limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, sans particules.

Kyntheum est disponible en conditionnements unitaires de 2 seringues préremplies et en conditionnements multiples comprenant 3 boîtes, chacune contenant 2 seringues préremplies. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danemark

**Fabricant**

Laboratoires LEO  
39 route de Chartres  
28500 Vernouillet  
France

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danemark

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Malta**

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

**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**

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

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Laboratoires LEO  
Tél: +33 1 3014 4000

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'information**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

**Instructions d'utilisation :**  
**Kyntheum 210 mg**  
**solution injectable en seringue préremplie**  
**brodalumab**

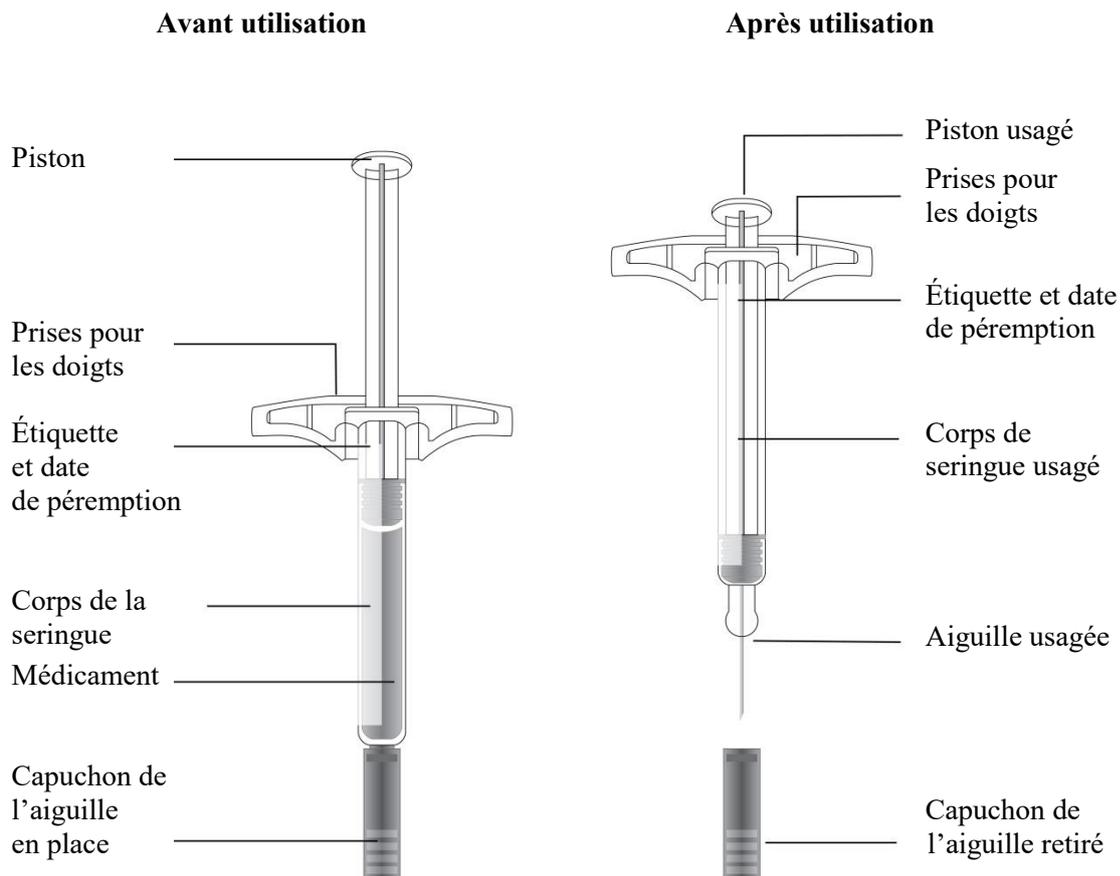
**Voie sous-cutanée**

Kyntheum est disponible en seringue préremplie à usage unique. Chaque seringue contient une dose de 210 mg de Kyntheum. Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous indiquera à quelle fréquence injecter le médicament. **Chaque seringue préremplie de Kyntheum est à usage unique.**

**Si votre médecin décide que vous ou un soignant pouvez pratiquer vos injections à domicile, vous devez recevoir une formation concernant la préparation et l'injection correctes de Kyntheum. N'essayez pas de vous injecter le médicament tant qu'un professionnel de santé ne vous a pas expliqué comment procéder.**

**Lisez toutes les instructions avant d'utiliser la seringue préremplie de Kyntheum.** Contactez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous ou votre soignant avez des questions sur la manière correcte d'injecter Kyntheum.

**Illustrations**



**Important :** l'aiguille se trouve à l'intérieur.

**Avant d'utiliser une seringue préremplie de Kyntheum, lisez ces informations importantes :**

**Conservation des seringues préremplies de Kyntheum**

- Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
- Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur afin de la protéger de la lumière ou des dégâts matériels.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

- Au besoin, la seringue préremplie de Kyntheum peut être conservée à température ambiante jusqu'à 25°C pendant 14 jours maximum. Jeter toute solution de Kyntheum stockée à température ambiante pendant plus de 14 jours.
- **Ne pas** congeler.

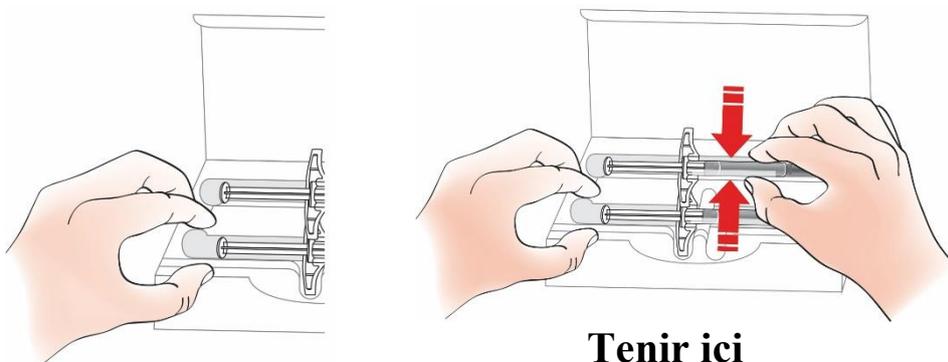
### Utilisation de la seringue préremplie de Kyntheum

- **N'utilisez pas** Kyntheum après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette.
- **N'agitez pas** la seringue préremplie.
- **Ne retirez pas** le capuchon de l'aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à injecter Kyntheum.
- **N'utilisez pas** une seringue préremplie de Kyntheum si elle est tombée sur une surface dure. En effet, il est possible que la seringue soit cassée.

### Étape 1 : Préparation

#### A. Retirez la seringue préremplie de Kyntheum de l'emballage.

Tenez le corps de la seringue pour la retirer du plateau.



Placez un doigt ou le pouce sur le bord du plateau pour le tenir pendant que vous retirez la seringue.

Replacez l'emballage avec les éventuelles seringues non utilisées au réfrigérateur.

Pour des raisons de sécurité :

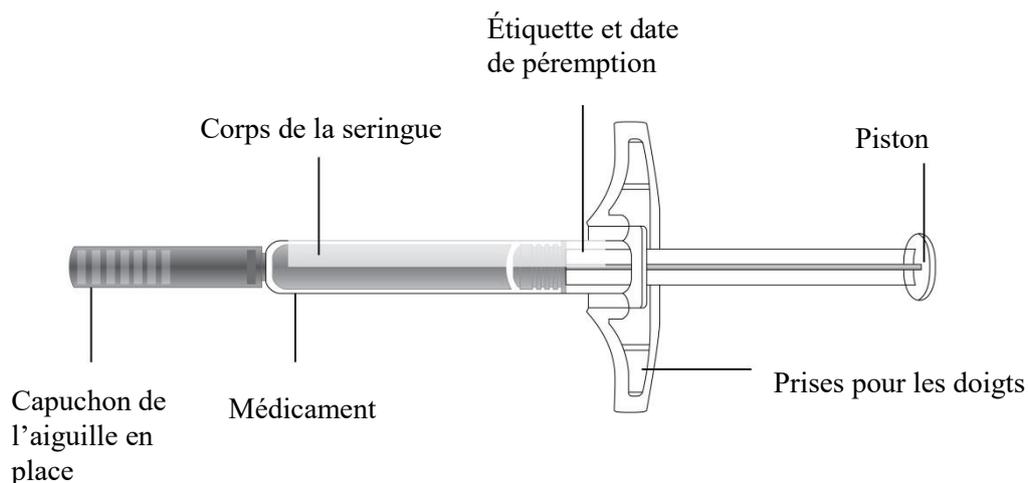
- **Ne tenez pas** la seringue par le piston.
- **Ne saisissez pas** le capuchon de l'aiguille.
- **Ne retirez pas** le capuchon de l'aiguille tant que vous n'êtes pas prêt à injecter Kyntheum.
- **Ne retirez pas** les prises pour les doigts. Elles font partie de la seringue.

Laissez la seringue à température ambiante pendant au moins **30** minutes avant l'injection.

- **Ne remettez pas** la seringue au réfrigérateur une fois qu'elle a atteint la température ambiante.
- **Ne tentez pas** de réchauffer la seringue à l'aide d'une source de chaleur telle que de l'eau chaude ou un four à micro-ondes.
- **Ne laissez pas** la seringue exposée à la lumière directe du soleil.
- **N'agitez pas** la seringue.

**Important :** Tenez toujours la seringue préremplie par le corps.

## B. Vérifiez la seringue préremplie de Kyntheum.



**Vérifiez que le médicament contenu dans la seringue est limpide à légèrement opalescent et incolore à légèrement jaune.**

- **N'utilisez pas** la seringue si :
  - le médicament est trouble ou décoloré ou contient des flocons ou des particules.
  - une partie de la seringue semble fissurée ou cassée.

## C. Rassemblez tous les éléments nécessaires.

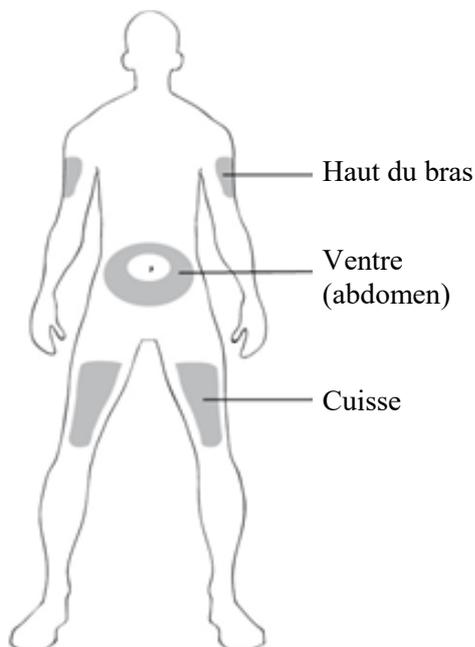
Lavez-vous bien les mains à l'eau et au savon.

Sur une surface de travail propre et bien éclairée, disposez :

- la nouvelle seringue
- des lingettes imbibées d'alcool
- une boule de coton ou une compresse
- un pansement
- un collecteur pour objets piquant, coupant ou tranchant (le collecteur peut avoir une couleur et une apparence différentes selon la législation nationale).



#### D. Préparez et nettoyez la zone d'injection.



#### **Vous ou le soignant pouvez effectuer l'injection dans :**

- la cuisse
- le ventre (abdomen), à l'exception d'une zone de 5 centimètres autour du nombril.

#### **Le soignant uniquement peut effectuer l'injection dans :**

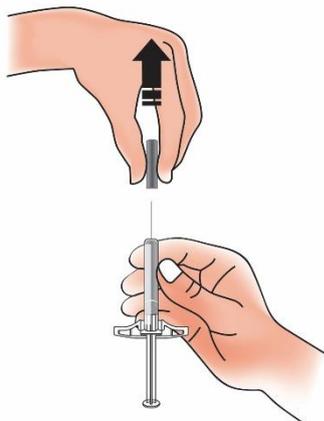
- la face extérieure du haut du bras.

#### **A propos de la zone d'injection :**

- **N'effectuez pas** l'injection dans des zones dont la peau est sensible au toucher, rouge, dure ou présente un bleu.
- Évitez d'injecter Kyntheum dans des zones présentant des cicatrices ou des vergetures.
- Évitez d'injecter Kyntheum directement dans des lésions ou des plaques surélevées, épaissies, rouges ou écailleuses.
- Nettoyez la zone d'injection à l'aide d'une lingette imbibée d'alcool. Laissez la peau sécher.
- **Ne touchez plus** cette zone avant l'injection.
- Si vous souhaitez utiliser la même zone d'injection à chaque fois, veillez à ne pas utiliser exactement le même endroit que lors d'une injection précédente.

## Étape 2 : Préparation de l'injection

**E. Juste avant l'injection, tirez sur le capuchon de l'aiguille d'un mouvement rectiligne et dans une direction opposée à votre corps.**

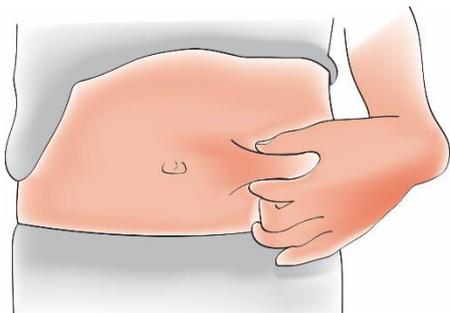


Jetez le capuchon de l'aiguille dans le collecteur pour objets piquant, coupant ou tranchant fourni.

- **Ne tordez pas** et ne pliez pas le capuchon de l'aiguille.
- **Ne remplacez pas** le capuchon de l'aiguille sur la seringue.

Vous pouvez remarquer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue ou d'une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille. Dans les deux cas, ceci est normal. La petite bulle d'air et/ou la goutte de liquide n'ont pas besoin d'être retirées.

**F. Pincez la peau pour créer une surface ferme.**



Pincez fermement la peau entre le pouce et les doigts, pour créer une surface d'environ 5 centimètres de large.

**Important :** Maintenez la peau pincée jusqu'à la fin de l'injection.

## Étape 3 : Injection

**G. Maintenez la peau pincée. Une fois le capuchon de l'aiguille retiré, insérez la seringue dans la peau à un angle de 45 à 90 degrés.**

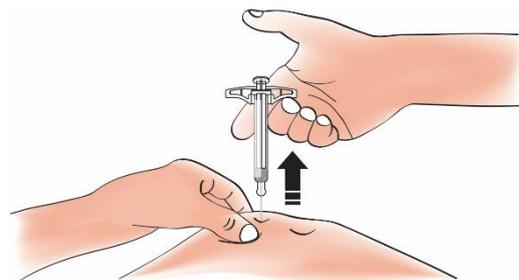


**Ne placez pas** le doigt sur le piston pendant l'insertion de l'aiguille.

**H. En exerçant une pression lente et constante, enfoncez le piston jusqu'au bout.**



**I. Une fois terminé, relâchez le pouce. Ensuite, retirez doucement la seringue de la peau.**



**Important :** Si le corps de la seringue semble encore contenir du médicament lors du retrait de la seringue, cela signifie que vous n'avez pas injecté toute la dose. Contactez immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

#### Étape 4 : Après l'injection

**J. Jetez la seringue usagée.**



- Placez la seringue préremplie usagée dans un collecteur pour objets piquant, coupant ou tranchant juste après l'injection.
- **Ne réutilisez pas** la seringue.
- **Ne recyclez pas** la seringue ni le collecteur pour objets piquant, coupant ou tranchant et ne les jetez pas avec les ordures ménagères.

**Important :** Tenez toujours le collecteur pour objets piquant, coupant ou tranchant hors de la vue et de la portée des enfants.

**K. Vérifiez le site d'injection.**

En cas de saignement, appuyez sur le site d'injection à l'aide d'une boule de coton ou d'une compresse. **Ne pas frotter** au niveau du site d'injection. Au besoin, recouvrez le site d'injection d'un pansement.