

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kyntheum 210 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 210 mg di brodalumab in 1,5 ml di soluzione.
1 ml di soluzione contiene 140 mg di brodalumab.

Brodalumab è un anticorpo monoclonale umano prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

La soluzione è da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla e priva di particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kyntheum è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, negli adulti che sono candidati alla terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kyntheum deve essere usato sotto la guida e la supervisione di un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della psoriasi.

Posologia

La dose raccomandata è 210 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea alle settimane 0, 1 e 2, seguita da 210 mg ogni 2 settimane.

Nei pazienti che non hanno mostrato nessuna risposta dopo 12-16 settimane di trattamento, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento. Alcuni pazienti con una risposta iniziale parziale possono successivamente migliorare, continuando il trattamento oltre le 16 settimane.

Anziani (65 anni e oltre)

Nei pazienti anziani l'adattamento della dose non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale ed epatica

Kyntheum non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kyntheum nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Kyntheum è da somministrare mediante iniezione sottocutanea. Ogni siringa preriempita è esclusivamente monouso. Kyntheum non deve essere iniettato in aree in cui la cute è dolorabile, contusa, arrossata, indurita, ispessita, squamosa o affetta da psoriasi. La siringa preriempita non deve essere agitata.

Dopo aver ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione sottocutanea, se il medico lo ritiene opportuno, i pazienti possono somministrarsi Kyntheum da soli. I pazienti devono essere istruiti a iniettarsi l'intera quantità di Kyntheum secondo le istruzioni riportate nel foglio illustrativo. Le istruzioni dettagliate per l'uso sono incluse alla fine del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Morbo di Crohn attivo.

Infezioni attive, clinicamente rilevanti (per esempio, tubercolosi attiva; vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Malattia infiammatoria intestinale (inclusi morbo di Crohn e colite ulcerosa)

Con gli inibitori dell'IL-17, sono stati segnalati nuovi casi o esacerbazioni di malattia infiammatoria intestinale. Pertanto, brodalumab non è raccomandato nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale (vedere paragrafo 4.8). Se un paziente sviluppa segni e sintomi di malattia infiammatoria intestinale o manifesta un'esacerbazione di una malattia infiammatoria intestinale preesistente, il trattamento deve essere interrotto e deve essere iniziato un trattamento medico appropriato.

Idea e comportamento suicida

Nei pazienti trattati con brodalumab sono stati segnalati idea e comportamento suicida, incluso il suicidio riuscito. La maggior parte dei pazienti con comportamento suicida presentava un'anamnesi di depressione e/o idea o comportamento suicida. Non è stata stabilita un'associazione causale tra il trattamento con brodalumab e l'aumentato rischio di idea e comportamento suicida.

Per i pazienti con anamnesi di depressione e/o idea o comportamento suicida o per i pazienti che sviluppino tali sintomi, il rischio e il beneficio del trattamento con brodalumab devono essere attentamente pesati. I pazienti, le persone che prestano le cure e i familiari devono essere informati della necessità di prestare attenzione all'insorgenza o al peggioramento di depressione, idea suicida, ansia o altri cambiamenti dell'umore e, nel caso tali eventi si manifestassero, di contattare il personale sanitario. Se un paziente presenta nuovi sintomi o peggioramento dei sintomi di depressione e/o idea o comportamento suicida, si raccomanda di interrompere il trattamento.

Reazioni da ipersensibilità

Nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, sono stati segnalati rari casi di reazioni anafilattiche. In caso di reazione anafilattica, o qualsiasi altra reazione allergica grave, la somministrazione di brodalumab deve essere interrotta e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Infezioni

Brodalumab può aumentare il rischio di infezioni.

In pazienti affetti da psoriasi, durante il periodo di 12 settimane dello studio clinico controllato con placebo, sono state osservate infezioni gravi nello 0,5% dei pazienti trattati con brodalumab (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti con un'infezione cronica o con anamnesi di infezione ricorrente, si deve usare cautela quando si prende in considerazione l'uso di brodalumab. I pazienti devono essere istruiti a chiedere un parere medico se si manifestano segni o sintomi che possono essere indice di un'infezione. Se un paziente sviluppa un'infezione grave, deve essere attentamente controllato e brodalumab non deve essere somministrato finché l'infezione non si risolve.

Brodalumab non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi attiva. In pazienti con tubercolosi latente, si deve prendere in considerazione una terapia anti-tubercolare prima di iniziare il trattamento.

Vaccinazioni

Prima di iniziare il trattamento, si raccomanda che i pazienti abbiano completato tutte le immunizzazioni, in conformità alle linee guida locali di immunizzazione. I vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con brodalumab (vedere paragrafo 4.5). Non ci sono dati disponibili sulla risposta a vaccini vivi, o sul rischio di infezione, o di trasmissione di un'infezione, dopo la somministrazione di vaccini vivi a pazienti trattati con brodalumab.

Vaccinazione di neonati

La vaccinazione di neonati con vaccini vivi dopo il terzo trimestre di esposizione a brodalumab deve essere valutata con un medico (vedere anche paragrafo 4.6).

Terapia immunosoppressiva concomitante

La sicurezza e l'efficacia di brodalumab in associazione con immunosoppressori, compresi gli agenti biologici, o con la fototerapia, non sono state valutate.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con brodalumab (vedere paragrafo 4.4).

La formazione degli enzimi del CYP450 può essere alterata dall'aumento dei livelli di alcune citochine (per es., IL-1, IL-6, IL-10, TNF α , IFN) durante l'infiammazione cronica. Sebbene non sia stato segnalato un ruolo delle interleuchine (IL)-17A e IL-17RA nella regolazione degli enzimi del CYP450, l'effetto di brodalumab sull'attività del CYP3A4/3A5 è stato valutato in uno studio di interazione malattia-farmaco-farmaco.

In pazienti affetti da psoriasi a placche, da moderata a grave, una singola dose sottocutanea di 210 mg di brodalumab ha aumentato del 24% l'esposizione a midazolam, un substrato del CYP3A4/3A5. Sulla base dell'entità della variazione dell'esposizione a midazolam, non è necessario un adeguamento della dose dei substrati del CYP3A4/3A5 quando somministrati in concomitanza con brodalumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 12 settimane dopo il trattamento.

Gravidanza

In donne in gravidanza, non esistono dati relativi all'uso di brodalumab, o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

È noto che le IgG2 umane attraversano la barriera placentare e brodalumab è una IgG2 umana, pertanto ha il potenziale di essere trasmessa dalla madre al feto in fase di sviluppo. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Kyntheum durante la gravidanza.

Poiché il metabolismo di brodalumab non è noto nei neonati, il rapporto beneficio/rischio dell'esposizione del neonato a vaccini vivi dopo l'esposizione a Kyntheum, nel terzo trimestre, deve essere discusso con un medico.

Allattamento

Non è noto se brodalumab sia escreto nel latte materno. Brodalumab è un anticorpo monoclonale e ci si attende che sia presente nel primo latte e, successivamente, a basse concentrazioni.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere /astenersi dalla terapia con Kyntheum, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di brodalumab sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili e su conta, motilità e morfologia degli spermatozoi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kyntheum non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state artralgia (4,6%), cefalea (4,3%), stanchezza (2,6%), diarrea (2,2%) e dolore orofaringeo (2,1%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC) del MedDRA. All'interno di ciascuna SOC, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, partendo dalle più frequenti. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente per ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Elenco delle reazioni avverse negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione Indesiderata
Infezioni ed infestazioni	Comune	Influenza Infezioni da Tinea (incluse tinea pedis, tinea versicolor, tinea cruris)
	Non comune	Infezioni da Candida (incluse infezioni orali, genitali ed esofagee)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Neutropenia
Patologie del sistema immunitario	Raro	Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune	Congiuntivite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea Nausea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia Mialgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza Reazioni in sede di iniezione (incluse eritema, dolore, prurito, lividura, emorragia in sede di iniezione)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Pioderma gangrenoso

Descrizione di reazioni indesiderate selezionate*Malattia infiammatoria intestinale*

Con gli inibitori dell'IL-17, sono stati segnalati nuovi casi o esacerbazioni della malattia infiammatoria intestinale (inclusi morbo di Crohn e colite ulcerosa) (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni

Durante il periodo di 12 settimane dello studio clinico, controllato con placebo, sulla psoriasi a placche, sono state segnalate infezioni nel 28,2% dei pazienti trattati con brodalumab, rispetto al 23,4% dei pazienti trattati con placebo. La maggioranza delle infezioni è consistita in nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, faringite, infezioni delle vie urinarie, bronchite, influenza e sinusite, che non hanno richiesto l'interruzione del trattamento. Si sono manifestate infezioni gravi nello 0,5% dei pazienti trattati con brodalumab e nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con brodalumab, sono stati osservati tassi più elevati di infezioni micotiche, prevalentemente infezioni da candida, non gravi, della cute e delle mucose, rispetto ai pazienti trattati con placebo, rispettivamente, 2,5% e 1,0%.

Fino alla 52ª settimana, i tassi di eventi per 100 anni-paziente per le infezioni erano di 134,7 per i pazienti trattati con brodalumab e di 124,1 per i pazienti trattati con ustekinumab. I tassi di eventi per 100 anni-paziente per le infezioni gravi erano di 2,4 per i pazienti trattati con brodalumab e di 1,2 per i pazienti trattati con ustekinumab. Negli studi clinici è stato osservato un caso grave di meningite criptococcica e un caso grave di infezione coccidica (vedere paragrafo 4.4).

Neutropenia

Durante il periodo di 12 settimane dello studio clinico controllato con placebo, è stata osservata neutropenia nello 0,9% di pazienti trattati con brodalumab, rispetto allo 0,5% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte dei casi di neutropenia associati a brodalumab è stata lieve, transitoria e reversibile.

Nello 0,5% dei pazienti trattati con brodalumab, sono stati segnalati eventi di neutropenia di grado 3 (da $<1.0 \times 10^9/L$ a $0.5 \times 10^9/L$), rispetto allo 0% dei pazienti trattati con ustekinumab o con placebo.

Nei pazienti trattati sia con brodalumab che con placebo, non è stato segnalato alcun evento di neutropenia di grado 4 ($<0,5 \times 10^9/L$), ma sono stati riportati nello 0,2% dei pazienti trattati con ustekinumab. Alla neutropenia non sono state associate infezioni gravi.

Immunogenicità

Nel corso di studi clinici sulla psoriasi, fino a 52 settimane, il 2,2% (88/3935) dei pazienti trattati con brodalumab ha sviluppato anticorpi anti-brodalumab (lo 0,3% dei pazienti presentava anticorpi anti-brodalumab, al basale). Nessuno di questi pazienti ha sviluppato anticorpi neutralizzanti.

Allo sviluppo di anticorpi anti-brodalumab non sono state associate evidenze di alterazione del profilo farmacocinetico, della risposta clinica o del profilo di sicurezza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, sono state somministrate dosi fino a 700 mg, per via endovenosa, senza osservare la comparsa di tossicità limitante la dose. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per evidenziare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di istituire immediatamente una terapia sintomatica adeguata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC12

Meccanismo d'azione

Brodalumab è un anticorpo monoclonale IgG2 ricombinante interamente umano che si lega con alta affinità all'IL-17RA umana e blocca le attività biologiche delle citochine pro-infiammatorie IL-17A, IL-17F, l'eterodimero IL-17A/F, IL-17C e IL-17E (anche nota come IL-25), determinando l'inibizione dell'infiammazione e dei sintomi clinici associati alla psoriasi. L'IL-17RA è una proteina espressa sulla superficie cellulare ed è un componente necessario dei complessi recettoriali utilizzati da numerose citochine della famiglia IL-17. È stato evidenziato che i livelli di citochine della famiglia IL-17 aumentano nella psoriasi. L'IL-17A, l'IL-17F e l'eterodimero IL-17A/F hanno attività pleiotropica, inclusa l'induzione di mediatori pro-infiammatori dalle cellule epiteliali, dalle cellule endoteliali e dai fibroblasti, quali IL-6, GRO α e G-CSF che promuovono l'infiammazione tissutale. È stato dimostrato che l'IL-17C induce nei cheratinociti risposte simili all'IL-17A e all'IL-17F. Il blocco di IL-17RA inibisce le risposte indotte dalla citochina IL-17 e determina una normalizzazione dell'infiammazione cutanea.

Effetti farmacodinamici

Nella psoriasi a placche si osservano livelli elevati dell'espressione genica di IL-17A, IL-17C e IL-17F. Nella psoriasi a placche si osservano inoltre livelli elevati dell'espressione di IL-12B e IL-23A, i geni delle due sottunità di IL-23, un attivatore a monte dell'espressione di IL-17A e IL-17F. Il trattamento con brodalumab in pazienti affetti da psoriasi ha mostrato di ridurre i livelli di IL-17A, i marcatori della proliferazione cellulare e lo spessore epidermico nelle biopsie cutanee delle lesioni, fino a 12 settimane dopo il trattamento, fino ai livelli delle biopsie cutanee di aree senza lesioni.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di brodalumab sono state valutate in 4.373 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche in tre studi internazionali, randomizzati, in doppio cieco, di fase 3, controllati con placebo (AMAGINE-1, AMAGINE-2 e AMAGINE-3). AMAGINE-2 e AMAGINE-3 erano controllati anche con prodotto di confronto attivo (ustekinumab). Tutti e tre gli studi comprendevano una fase di induzione controllata con placebo di 12 settimane, un periodo, in doppio cieco, di 52 settimane e un'estensione, in aperto, a lungo termine.

I pazienti arruolati erano candidati idonei alla terapia sistemica, incluse fototerapia e terapie sistemiche biologiche e non biologiche. Circa il 21% dei soggetti presentava un'anamnesi di artrite psoriasica. Circa il 30% dei soggetti era stato trattato in precedenza con un biologico e il 13% dei soggetti non aveva risposto ai biologici.

I pazienti erano prevalentemente uomini (70%) e bianchi (91%), con età media di 45 anni (da 18 a 86 anni), il 6,4% dei quali era di età ≥ 65 anni e lo 0,3% era di età >75 anni. Tra i gruppi di trattamento, il punteggio basale dell'indice di gravità dell'area della psoriasi (*Psoriasis Area Severity Index, PASI*) era compreso tra 9,4 e 72 (mediana: 17,4) e, al basale, la superficie corporea colpita (*Body Surface Area, BSA*) era compresa tra 10 e 97 (mediana: 21). Il punteggio sPGA (*static Physician Global Assessment*), al basale, era compreso tra "3 (moderata)" (58%) e "5 (molto severa)" (5%).

AMAGINE-1 è stato condotto in 661 pazienti. Lo studio comprendeva una fase di induzione di 12 settimane, in doppio cieco, controllata con placebo, seguita da una fase di sospensione e di ritrattamento, in doppio cieco, fino a 52 settimane. I pazienti randomizzati per brodalumab sono stati trattati con 210 mg o 140 mg alla settimana 0 (giorno 1), alla 1^a settimana e alla 2^a settimana e, successivamente, con la stessa dose ogni 2 settimane. Alla 12^a settimana, i pazienti originariamente randomizzati per brodalumab e che avevano raggiunto il successo secondo il punteggio sPGA (0 o 1), sono stati nuovamente randomizzati per il trattamento con placebo o per la prosecuzione di brodalumab alla dose somministrata loro durante la fase di induzione. I pazienti originariamente randomizzati per il placebo e quelli che non avevano soddisfatto i criteri per la nuova randomizzazione, sono stati trattati con 210 mg di brodalumab, ogni due settimane, a partire dalla 12^a settimana. Per i pazienti con ricomparsa della malattia, il ritrattamento era disponibile alla 16^a settimana o successivamente; un trattamento di salvataggio era disponibile dopo 12 settimane di ritrattamento.

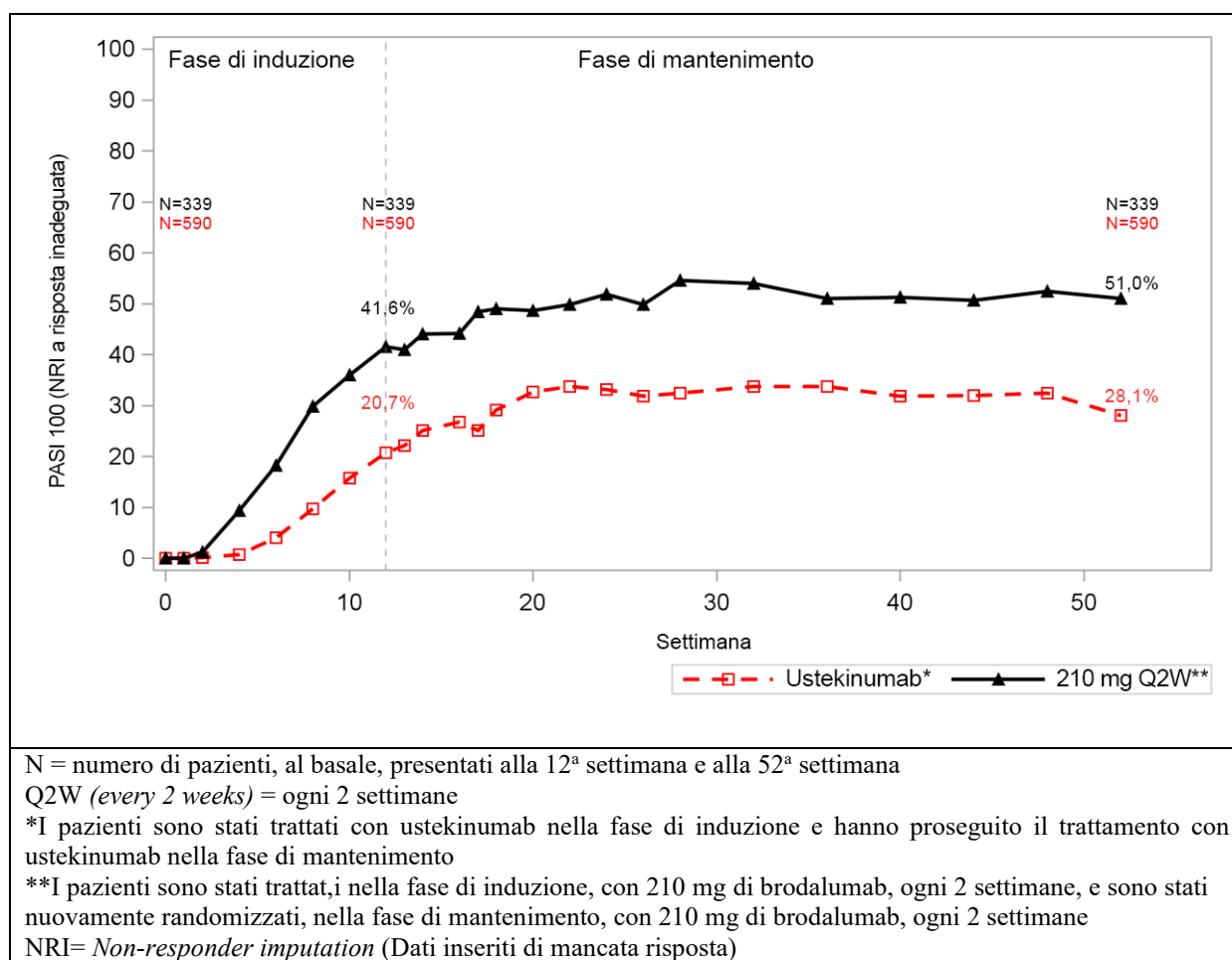
AMAGINE-2 e AMAGINE-3 erano studi identici controllati con placebo e con ustekinumab, condotti, rispettivamente, in 1.831 e 1.881 pazienti. Entrambi gli studi comprendevano una fase di induzione di 12 settimane, in doppio cieco, controllata con placebo e con ustekinumab, seguita da una fase di mantenimento, in doppio cieco, fino a 52 settimane. I pazienti randomizzati per brodalumab, nella fase di induzione sono stati trattati con 210 mg o 140 mg alla settimana 0 (giorno 1), alla 1^a settimana e alla 2^a settimana e, successivamente, alla stessa dose ogni 2 settimane. I pazienti randomizzati per ustekinumab con peso ≤ 100 kg, sono stati trattati con 45 mg, mentre quelli con peso >100 kg con 90 mg, alle settimane 0, 4^a e 16^a e, successivamente, alla stessa dose ogni 12 settimane. Alla 12^a settimana, i pazienti originariamente randomizzati per brodalumab sono stati nuovamente randomizzati per il trattamento con 210 mg ogni 2 settimane, con 140 mg ogni 2 settimane, con 140 mg ogni 4 settimane o con 140 mg ogni 8 settimane durante la fase di mantenimento. I pazienti originariamente randomizzati per il placebo sono stati trattati con 210 mg di brodalumab ogni 2 settimane a partire dalla 12^a settimana. Alla 12^a settimana, i pazienti del gruppo ustekinumab hanno continuato il trattamento con ustekinumab e, successivamente, sono passati a brodalumab 210 mg ogni 2 settimane alla 52^a settimana. Il trattamento di salvataggio era disponibile alla 16^a settimana o, successivamente, per i pazienti con una risposta inadeguata corrispondente ad un singolo punteggio di sPGA ≥ 3 o di punteggi persistenti di sPGA di 2, per un periodo superiore ad almeno 4 settimane.

Tabella 2: Sintesi dei principali risultati di efficacia

	AMAGINE-1		AMAGINE-2 e AMAGINE-3		
	Placebo	Brodalumab 210 mg Q2W	Placebo	Brodalumab 210 mg Q2W	Ustekinumab
n randomizzati	220	222	624	1.236	613
n completato 12 ^a settimana	209	212	601	1.205	594
n in mantenimento	84	83	NA	339	590
n -completato 52 ^a settimana	2	74	NA	236	300
PASI					
Punteggio basale PASI (media±DS)	19,7±7,7	19,4±6,6	20,2±8,4	20,3±8,3	20,0±8,4
PASI 75 alla settimana 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PASI 75 alla settimana 52 (%)	0	87*	NA	65	48
sPGA (%)					
sPGA 0 o 1 alla 12 ^a settimana	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 o 1 alla 52 ^a settimana	0	83*	NA	65	45
PSI					
Punteggio basale PSI (media±DS)	19,0±6,7	18,9±6,7	18,8±6,9	18,7±7,0	18,8±6,9
Soggetti con risposta PSI alla settimana 12 (%)	4	61*	7	64*	54*
Q2W (<i>every 2 weeks</i>) = ogni 2 settimane PSI (<i>Psoriasis Symptom Inventory</i>) = questionario sui sintomi della psoriasi. Risposta PSI: punteggio totale ≤8 senza punteggi delle voci >1; DS: deviazione standard. Per l'inserimento (<i>imputation</i>) dei dati mancanti sono utilizzati i dati inseriti di mancata risposta. In considerazione della nuova randomizzazione per altri regimi posologici valutati, nei vari bracci il valore di n- in mantenimento è notevolmente inferiore rispetto al valore di n-randomizzati. Negli studi AMAGINE-2 e AMAGINE-3, la fase di mantenimento non includeva il placebo. *Valore <i>p</i> rispetto al placebo corrispondente, aggiustato per i fattori di stratificazione <0,001					

Negli studi di fase 3, la risposta PASI 75, a 2 settimane, era compresa tra il 20% e il 25% rispetto al placebo (da 0% a 0,6%) e a ustekinumab (da 3% a 3,5%).

Figura 1: PASI 100 durante la fase di induzione e di mantenimento per brodalumabe ustekinumab (AMAGINE-2 e AMAGINE-3, aggregati)



In tutti e tre gli studi clinici, l'analisi per età, sesso, etnia, uso precedente di terapia sistemica o fototerapia, uso precedente di biologici e mancata risposta ai biologici, non ha evidenziato, in questi sottogruppi, differenze di risposta, rispetto a brodalumab, in tutti i principali obiettivi (*endpoints*) [PASI 75, PASI 100, successo sPGA (0 o 1) e sPGA di cute chiara (0)], .

Insieme agli obiettivi di efficacia primari (*primary endpoints*), sono stati osservati miglioramenti clinicamente importanti dell'indice di gravità della psoriasi del cuoio capelluto (*Psoriasis Scalp Severity Index, PSSI*) alla 12^a settimana (AMAGINE-1) e nell'indice di gravità della psoriasi delle unghie (*Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI*) alle 12^a e 52^a settimane (AMAGINE-1, -2 e -3).

Qualità della vita/esiti segnalati dai pazienti

Nella Tabella 2 è riportata la percentuale di pazienti che, alla 12^a settimana, ha ottenuto un punteggio del questionario dei sintomi di psoriasi (*Psoriasis Symptom Inventory, PSI*) di 0 (assenti) o 1 (lievi) per ogni voce (pizzicore, bruciore, dolore pungente, dolore, arrossamento, sfaldamento, screpolatura e desquamazione).

Negli studi AMAGINE-1, -2 e -3, la percentuale di pazienti che, alla 12^a settimana, ha ottenuto un punteggio dell'indice dermatologico della qualità della vita (*DLQI, Dermatology Life Quality Index*) di 0 o 1 è stata pari, rispettivamente, al 56%, 61%, 59% nel gruppo trattato con brodalumab 210 mg, al 5%, 5%, 7% nel gruppo trattato con placebo, (valore *p* aggiustato <0,001) e al 44% nei gruppi trattati con ustekinumab (AMAGINE-2 e -3).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con brodalumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la psoriasi a placche (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Sulla base di un modello farmacocinetico di popolazione, il rapporto di accumulo stimato dopo 20 settimane di somministrazione è di 2,5 volte. In pazienti affetti da psoriasi a placche, da moderata a severa, dopo una singola somministrazione per via sottocutanea di brodalumab, alla dose di 210 mg, la concentrazione sierica massima (C_{max}) media era di 13,4 mcg/ml (deviazione standard [DS] = 7,29 mcg/ml). Il tempo mediano per la concentrazione massima (T_{max}) era di 3,0 giorni (intervallo: da 2,0 a 4,0 giorni) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC_{last}) media, all'ultima concentrazione misurabile era di 111 mcg*giorno/ml (DS = 64,4 mcg*giorno/ml). La biodisponibilità sottocutanea di brodalumab stimata dal modello farmacocinetico della popolazione era del 55%.

I parametri farmacocinetici osservati durante lo stato stazionario (*steady state*) (10^a-12^a settimana) erano: area sotto la curva concentrazione-tempo media, allo stato stazionario (*steady state*) nell'intervallo di somministrazione (AUC_{tau}) di 227,4 mcg*giorno/ml (DS = 191,7 mcg*giorno/ml), che corrisponde a una concentrazione media ($C_{av,ss}$) di 16,2 mcg/ml; alla 12^a settimana, la C_{max} media era di 20,9 mcg/ml (DS = 17,0 mcg/ml) e la concentrazione sierica minima (C_{valle}) media era di 9,8 mcg/ml (DS = 11,2 mcg/ml).

Distribuzione

Sulla base di un modello farmacocinetico di popolazione, allo stato stazionario (*steady state*), il volume di distribuzione medio stimato di brodalumab era di circa 7,24 L.

Biotrasformazione

Ci si aspetta che Brodalumab, quale anticorpo monoclonale IgG2 umano, sia degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso le vie cataboliche in un modo simile alle IgG endogene.

Eliminazione

Dopo somministrazioni per via sottocutanea di 210 mg, brodalumab presenta una farmacocinetica non lineare, tipica di un anticorpo monoclonale che presenta una distribuzione del farmaco target-mediata.

La *clearance* di brodalumab diminuisce con l'aumentare della dose e l'esposizione aumenta in modo più che proporzionale alla dose. Per un aumento di 3 volte della dose SC di brodalumab, da 70 a 210 mg, nel siero, allo stato stazionario, la C_{max} e l' AUC_{0-t} di brodalumab sono aumentate, rispettivamente, di 18 e 25 volte.

In pazienti affetti da psoriasi a placche, dopo una singola somministrazione per via sottocutanea di 210 mg di brodalumab, la clearance apparente (CL/F) è di 2,95 L/giorno.

Il modello farmacocinetico di popolazione ha previsto che nel 95% dei pazienti le concentrazioni sieriche di brodalumab, allo stato stazionario (*Steady state*), sarebbero scese al di sotto del limite di quantificazione (0,05 mcg/ml), 63 giorni dopo l'interruzione della somministrazione di 210 mg di brodalumab, ogni 2 settimane. Tuttavia, le concentrazioni di brodalumab inferiori al limite inferiore di quantificazione, LLOQ (*Lower Limit of Quantification*) erano associate a un'occupazione del recettore dell'IL-17 fino all'81%.

Sulla base di un modello farmacocinetico di popolazione, allo stato stazionario (*steady state*), dopo una dose di 210 mg per via sottocutanea, ogni 2 settimane, l'emivita stimata di brodalumab era di 10,9 giorni.

Impatto del peso sulla farmacocinetica

Il modello farmacocinetico di popolazione ha indicato che l'esposizione diminuiva all'aumentare del peso corporeo. L'adeguamento della dose non è raccomandato.

Pazienti anziani

Il modello farmacocinetico di popolazione, sulla base di 259 (6%) pazienti che avevano un'età compresa tra 65 e 74 anni e 14 (0,3%) pazienti che avevano un'età ≥ 75 anni, nell'ambito di una popolazione PK totale di 4.271, pazienti affetti da psoriasi a placche, ha indicato che l'età non determina alcun effetto sulla farmacocinetica di brodalumab.

Compromissione renale o epatica

Per i pazienti con funzionalità renale o epatica compromessa, non sono disponibili dati di farmacocinetica. Si stima che l'eliminazione renale di brodalumab immodificato, un anticorpo monoclonale IgG, sia bassa e di scarsa importanza. Ci si aspetta che brodalumab sia eliminato prevalentemente per catabolismo e non si prevede che la *clearance* sia influenzata dalla compromissione epatica.

Altre popolazioni

La farmacocinetica di brodalumab era simile tra i pazienti giapponesi e i non giapponesi affetti da psoriasi.

L'analisi sulla farmacocinetica di popolazione ha indicato che il sesso non determinava alcun effetto sulla farmacocinetica di brodalumab.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Un modello farmacocinetico/farmacodinamico di popolazione, sviluppato utilizzando tutti i dati disponibili, ha indicato che dopo una dose di 210 mg ogni 2 settimane, si prevede che il 90% di tutti i pazienti manterrà una concentrazione minima superiore al valore IC₉₀ stimato di 1,51 mcg/ml. Sulla base di un'analisi esplorativa descrittiva, non si è osservata nessuna correlazione tra l'esposizione e l'incidenza di eventi gravi di infezioni e infestazioni, infezioni da Candida, infezioni virali e idea e comportamento suicidi. L'analisi del rapporto tra esposizione e risposta indica che concentrazioni più elevate di brodalumab sono correlate a risposte PASI e sPGA migliori.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute (inclusi gli obiettivi di sicurezza farmacologica –*pharmacology endpoints*- e gli obiettivi correlati alla valutazione della fertilità –*fertility-related endpoints*-) e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con brodalumab. Tuttavia, nelle scimmie cinomolgo (*cynomolgus monkeys*) dopo la somministrazione settimanale di dosi sottocutanee di 90 mg/kg di brodalumab per 6 mesi (AUC di esposizione 47 volte più elevata che nei pazienti umani trattati con 210 mg di brodalumab, ogni 2 settimane), non sono state osservate alterazioni proliferative. Il potenziale mutageno di brodalumab non è stato valutato; tuttavia, non ci si attende che gli anticorpi monoclonali alterino il DNA o i cromosomi.

Nelle scimmie cinomolgo (*cynomolgus monkeys*), dopo la somministrazione di brodalumab a livelli di dose fino a 90 mg/kg, una volta alla settimana per 6 mesi (esposizione/AUC fino a 47 volte più elevata rispetto ai pazienti umani trattati con 210 mg di brodalumab, ogni 2 settimane), non si sono osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili e su conta, motilità e morfologia degli spermatozoi.

Nelle scimmie cinomolgo, quando brodalumab è stato somministrato per via sottocutanea per l'intera gravidanza a livelli di esposizione fino a 27 volte più elevati di quelli raggiunti nei pazienti umani trattati con 210 mg di brodalumab, ogni 2 settimane, in base all'area sotto la curva di concentrazione (AUC, area under the concentration curve), non si sono osservati effetti sullo sviluppo embrio-fetale o postnatale (fino a 6 mesi di età). Le concentrazioni sieriche nei neonati di scimmia e nei feti di coniglio hanno indicato un passaggio considerevole di brodalumab dalla madre al feto al termine della gravidanza.

Nelle scimmie cinomolgo, dopo somministrazioni settimanali di brodalumab per via sottocutanea, a livelli di dose fino a 90 mg/kg, per 6 mesi, gli effetti correlati a brodalumab erano limitati a reazioni in sede di iniezione e infiammazione mucocutanea compatibile con la modulazione farmacologica della sorveglianza dell'ospite nei confronti della microflora commensale. Non si sono osservati effetti sull'immunofenotipo del sangue periferico e il dosaggio della risposta anticorpale dipendente dai linfociti T. In un test di tolleranza locale condotto su conigli, dopo l'iniezione sottocutanea di una formulazione contenente brodalumab, alla concentrazione clinica di 140 mg/ml, si è osservato edema da moderato a severo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Prolina
Glutammato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Kyntheum può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) una volta, nell'imballaggio esterno, per un periodo singolo massimo di 14 giorni. Dopo che Kyntheum è stato estratto dal frigorifero e ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C) deve essere utilizzato entro 14 giorni o smaltito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,5 ml di soluzione in una siringa preriempita di vetro di tipo I, con ago in acciaio inossidabile da 27 G x ½", coperto con un cappuccio elastomerico dell'ago.

Kyntheum è disponibile in confezioni singole contenenti 2 siringhe preriempite e in confezioni multiple contenenti 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per evitare fastidio in sede di iniezione, è necessario attendere almeno 30 minuti affinché la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente prima di iniettare il medicinale. La siringa preriempita non deve essere riscaldata in nessun altro modo. La siringa preriempita non deve essere agitata. Il cappuccio dell'ago posto sulla siringa preriempita non deve essere rimosso mentre si attende che questa raggiunga la temperatura ambiente.

Prima della somministrazione, è necessario controllare visivamente che Kyntheum non contenga particelle e non presenti alterazione del colore. Questo prodotto medicinale non deve essere usato se la soluzione è torbida o contiene grumi, scaglie o particelle oppure se il colore è alterato.

La siringa preriempita non deve essere usata se è caduta su una superficie dura.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 Luglio 2017
Data del rinnovo più recente: 25 Aprile 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI
 RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
 ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
 SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way, West Greenwich,
Rhode Island, 02817
Stati Uniti

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Laboratoires LEO
39 route de Chartres
28500 Vernouillet
Francia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kyntheum 210 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
brodalumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 210 mg di brodalumab in 1,5 ml di soluzione (140 mg/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: prolina, glutammato, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

2 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo
Esclusivamente monouso
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1155/001 Confezione contenente 2 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kyntheum 210 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kyntheum 210 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
brodalumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 210 mg di brodalumab in 1,5 ml di soluzione (140 mg/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: prolina, glutammato, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo
Esclusivamente monouso
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1155/002 Confezione multipla contenente 6 (3x2) siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kyntheum 210 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kyntheum 210 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
brodalumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 210 mg di brodalumab in 1,5 ml di soluzione (140 mg/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: prolina, glutammato, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

2 siringhe preriempite. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo
Esclusivamente monouso
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Tenere nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1155/002 Confezione multipla contenente 6 (3 x 2) siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kyntheum 210 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Kyntheum 210 mg preparazione iniettabile
brodalumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Kyntheum 210 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita brodalumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Kyntheum e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Kyntheum
3. Come usare Kyntheum
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kyntheum
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kyntheum e a cosa serve

Kyntheum contiene il principio attivo brodalumab. Brodalumab è un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina specializzata che si lega a determinate proteine presenti nell'organismo.

Brodalumab appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati inibitori dell'interleuchina (IL). Questo medicinale agisce bloccando l'attività di proteine chiamate IL-17, che sono presenti in livelli aumentati in malattie come la psoriasi.

Kyntheum è usato per il trattamento di una patologia della cute chiamata "psoriasi a placche" che causa infiammazione della pelle e formazione di placche squamose. Kyntheum è usato negli adulti con psoriasi a placche da moderata a grave su ampie zone del corpo.

L'uso di Kyntheum le darà beneficio che si manifesterà con miglioramento delle manifestazioni cutanee riducendo segni e sintomi della psoriasi quali prurito, arrossamento, desquamazione, bruciore, dolore pungente, screpolatura, sfaldamento e dolore.

2. Cosa deve sapere prima di usare Kyntheum

Non usi Kyntheum

- se è allergico a brodalumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico prima di usare Kyntheum.
- se ha il morbo di Crohn in fase attiva
- se ha un'infezione che il medico considera importante (per esempio, tubercolosi attiva).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Kyntheum:

- se ha una malattia infiammatoria che colpisce l'intestino, chiamata morbo di Crohn
- se ha un'infiammazione dell'intestino crasso, chiamata colite ulcerosa
- se ha mai avuto o ha pensieri o azioni suicide, depressione, ansia o disturbi dell'umore
- se ha un'infezione in corso o contrae spesso infezioni
- se ha un'infezione da molto tempo (cronica)

- se ha la tubercolosi (TBC), è risultato positivo al test per la TBC o è stato a stretto contatto con qualcuno che soffre di TBC. Prima di iniziare il trattamento con Kyntheum, potrebbe essere trattato con un altro medicinale per la TBC
- se recentemente ha effettuato o ha pianificato di effettuare una vaccinazione. Durante il trattamento con Kyntheum, non deve ricevere determinati tipi di vaccini (chiamati “vaccini vivi”)
- se le è stato somministrato Kyntheum durante gli ultimi tre mesi della gravidanza, deve consultare il suo medico prima di vaccinare il suo bambino
- se sta effettuando un qualsiasi altro tipo di trattamento per la psoriasi, come un altro immunosoppressore o fototerapia con luce ultravioletta (UV).

Dopo l’inizio di Kyntheum, si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all’infermiere:

- se le è stato riferito dal suo medico che ha sviluppato il morbo di Crohn
- se si sente depresso, ansioso o ha pensieri di suicidio oppure ha cambiamenti d’umore insoliti
- se ha un’infezione o ha uno qualsiasi dei segni di infezione elencati al paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”
- se le è stato detto che soffre di tubercolosi.

Malattia infiammatoria intestinale (morbo di Crohn o colite ulcerosa)

Se nota crampi e dolore addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (qualsiasi segno di problemi intestinali), interrompa l’uso di Kyntheum, e si rivolga immediatamente al medico o richieda assistenza medica.

Faccia attenzione alle reazioni allergiche

Kyntheum può, potenzialmente, causare gravi effetti collaterali, incluse reazioni allergiche. Mentre sta usando Kyntheum, deve fare attenzione ai segni di queste condizioni.

Smetta di usare Kyntheum e si rivolga al medico o richieda immediatamente assistenza medica se nota qualsiasi segno che indichi una reazione allergica. Tali segni sono elencati al paragrafo 4 “Effetti indesiderati gravi”.

Bambini e adolescenti

Kyntheum non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti (di età inferiore ai 18 anni) perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Kyntheum

Informi il medico o il farmacista:

- se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale
- se recentemente ha ricevuto una vaccinazione o se lei o il suo bambino riceverete una vaccinazione, consulti “Avvertenze e precauzioni” nel paragrafo “2. Cosa deve sapere prima di usare Kyntheum”.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Kyntheum non è stato studiato nelle donne in gravidanza e non è noto se questo medicinale possa causare effetti dannosi per il feto. Pertanto, è preferibile evitare l’uso di Kyntheum durante la gravidanza. Se lei è una donna in età fertile, le sarà consigliato di evitare una gravidanza e dovrà usare un adeguato metodo contraccettivo durante l’uso di Kyntheum e per almeno 12 settimane dopo l’ultima dose di Kyntheum.

Non è noto se brodalumab passi nel latte materno. Informi il medico se sta allattando al seno o prevede di allattare al seno. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere l’allattamento al seno o interrompere l’uso di Kyntheum. Insieme prenderete in considerazione il beneficio dell’allattamento al seno per il bambino e il beneficio di Kyntheum per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Kyntheum alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come usare Kyntheum

Kyntheum le deve essere prescritto da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della psoriasi.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto Kyntheum viene somministrato

- Il suo medico deciderà quanto Kyntheum le dovrà essere somministrato e per quanto tempo. La dose raccomandata è di 210 mg (una iniezione).
- Dopo la prima dose, dovrà ricevere un'iniezione settimanale la 1^a settimana (la settimana dopo la prima dose) e la 2^a settimana (due settimane dopo la prima dose). Successivamente, dovrà ricevere un'iniezione ogni due settimane.
- Kyntheum è un trattamento a lungo termine. Il suo medico controllerà regolarmente la sua condizione per verificare che il trattamento stia avendo l'effetto desiderato. Informi il suo medico se ritiene che i segni e i sintomi della psoriasi non stiano migliorando con l'uso di Kyntheum.

Come viene somministrato Kyntheum

Kyntheum viene somministrato mediante un'iniezione sotto la pelle (chiamata iniezione sottocutanea).

Istruzioni per l'auto-somministrazione

Vedere le "Istruzioni per l'uso" fornite con questo medicinale per **dettagliate** informazioni sul modo corretto di conservare, preparare e somministrare le iniezioni a casa.

- Se il medico decide che lei o la persona che si prende cura di lei può somministrare le iniezioni a casa, lei o la persona che si prende cura di lei deve ricevere un addestramento sul modo corretto di preparare e iniettare Kyntheum. Non provi a iniettarsi Kyntheum finché il medico o l'infermiere non abbia mostrato a lei o alla persona che si prende cura di lei come iniettare Kyntheum.
- Non agiti la siringa preriempita prima dell'uso
- Kyntheum viene iniettato nella parte superiore delle gambe (cosce) o nell'area dello stomaco (addome) da lei o dalla persona che si prende cura di lei. La persona che si prende cura di lei può somministrare l'iniezione anche nella parte superiore esterna di un braccio.
- Non inietti il medicinale in un'area in cui la pelle è dolorabile, con lividi, arrossata, indurita o affetta da psoriasi.

Se usa più Kyntheum di quanto deve

Se ha ricevuto più medicinale di quanto deve o la dose è stata somministrata prima di quanto previsto dalla prescrizione medica, informi il medico.

Se dimentica di usare Kyntheum

Se ha dimenticato di iniettare una dose di Kyntheum, inietti quella successiva non appena può dopo la dose dimenticata. Quindi, si rivolga al medico per sapere quando iniettare la dose successiva. Non usi una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Kyntheum

Non deve interrompere il trattamento con Kyntheum senza averne prima parlato con il medico. Se interrompe il trattamento, i sintomi della psoriasi possono ripresentarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Smetta di usare Kyntheum e si rivolga al medico o richieda immediatamente assistenza medica se si manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati. Il medico deciderà se e quando è possibile riprendere il trattamento:

Reazioni allergiche gravi (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1000), i segni possono includere:

- difficoltà nella respirazione o nella deglutizione
- pressione sanguigna bassa, che può causare vertigini o leggera confusione mentale
- gonfiore di viso, labbra, lingua e gola
- forte prurito della pelle, con eruzione cutanea rossa o pomfi.

Possibili infezioni gravi (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100), i segni possono includere:

- febbre, sintomi simil-influenzali, sudorazioni notturne
- stanchezza o mancanza di respiro, tosse persistente
- pelle calda, arrossata e dolorante o eruzione cutanea dolorosa con vescicole.

Altri effetti indesiderati

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- diarrea
- sensazione di star male
- arrossamento, dolore, prurito, livido o sanguinamento in sede di iniezione
- stanchezza
- dolore alla bocca o alla gola
- infezioni fungine (tigna) (inclusi piedi e inguine)
- influenza
- mal di testa
- dolore articolare
- dolore muscolare.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- infezione da Candida (fungina) in bocca, gola o genitali
- secrezione oculare con prurito, arrossamento e gonfiore (congiuntivite)
- basso numero di globuli bianchi.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Gonfiore accompagnato da dolore e ulcere sulla pelle (pioderma gangrenoso).

La maggior parte di questi effetti indesiderati è di gravità da lieve a moderata. Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si aggravasse, informi il medico, il farmacista o l'infermiere.

Con gli inibitori dell'IL-17, come Kyntheum, sono stati inoltre segnalati crampi e dolore addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (segni di problemi intestinali).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kyntheum

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della siringa preriempita dopo "Scad" o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Kyntheum può essere conservato a temperatura ambiente fino a 25°C, nell'imballaggio esterno per 14 giorni. Eliminare Kyntheum se non viene utilizzato entro 14 giorni di conservazione a temperatura ambiente.

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione è torbida o contiene grumi, scaglie o particelle oppure se il colore è alterato.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kyntheum

- Il principio attivo è brodalumab. Ogni siringa preriempita contiene 210 mg di brodalumab in 1,5 ml di soluzione.
- Gli altri componenti sono prolina, glutammato, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Kyntheum e contenuto della confezione

Kyntheum è una soluzione iniettabile da limpida a leggermente perlacea, da incolore a leggermente gialla, senza particelle.

Kyntheum è disponibile in confezioni singole contenenti 2 siringhe preriempite e in confezioni multiple costituite da 3 scatole ognuna contenente 2 siringhe preriempite. Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Laboratoires LEO
39 route de Chartres
28500 Vernouillet
Francia

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

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

United Kingdom (Northern Ireland)
LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

**Istruzioni per l'uso:
Kyntheum 210 mg
soluzione iniettabile in siringa preriempita
brodalumab**

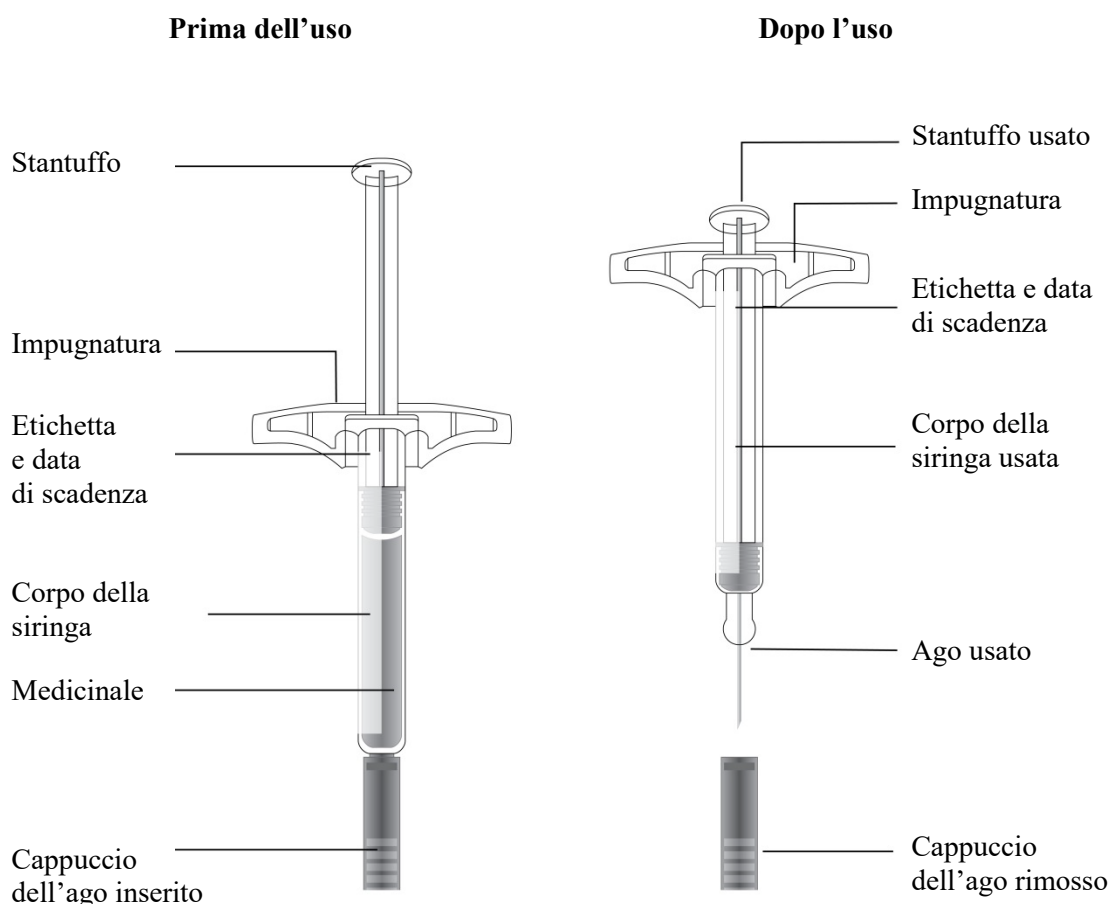
Uso sottocutaneo

Kyntheum è disponibile come siringa preriempita monouso. Ogni siringa contiene una dose di 210 mg di Kyntheum. Il medico, il farmacista o l'infermiere le diranno con quale frequenza iniettare il medicinale. **Ogni siringa preriempita di Kyntheum può essere usata solo una volta.**

Se il medico decide che lei o la persona che si prende cura di lei può somministrarle le iniezioni a casa, lei o la persona che si prende cura di lei dovreste ricevere un addestramento sul modo corretto di preparare e iniettare Kyntheum. Non provi a iniettarsi il medicinale da solo finché il personale sanitario non le avrà mostrato il modo corretto di eseguire le iniezioni.

Prima di usare la siringa preriempita di Kyntheum, legga tutte le istruzioni. Se lei o la persona che si prende cura di lei ha qualsiasi dubbio sul modo corretto di iniettare Kyntheum, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Guida ai componenti



Importante: l'ago è all'interno

**Prima di usare una siringa preriempita di Kyntheum, legga queste informazioni importanti:
Conservazione delle siringhe preriempite di Kyntheum**

- Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dai danni fisici.
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
- Se necessario, è possibile conservare la siringa preriempita di Kyntheum a temperatura ambiente fino a 25°C per un massimo di 14 giorni. Eliminare Kyntheum se è stato conservato a temperatura ambiente per più di 14 giorni.
- **Non** congelare.

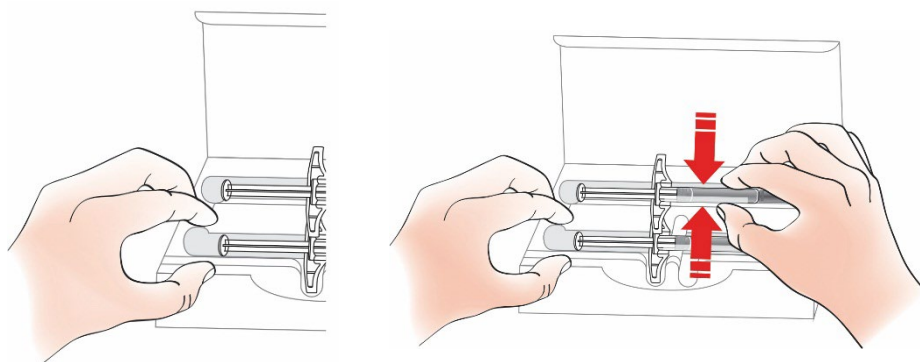
Uso della siringa preriempita di Kyntheum

- **Non** usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta.
- **Non** agitare.
- **Non** togliere il cappuccio dell'ago finché non si è pronti a eseguire l'iniezione.
- **Non** utilizzare una siringa preriempita di Kyntheum se è caduta su una superficie dura. Questo nel caso in cui la siringa si sia rotta.

Fase 1: Preparazione

A. Estrarre la siringa preriempita di Kyntheum dalla scatola

Afferrare il corpo della siringa per togliere la siringa dal vassoio.



Mettere un dito o il pollice sul bordo del vassoio per tenerlo mentre si estrae la siringa.

Afferrare qui

Rimettere nel frigo la scatola contenente eventuali siringhe inutilizzate.

Per motivi di sicurezza:

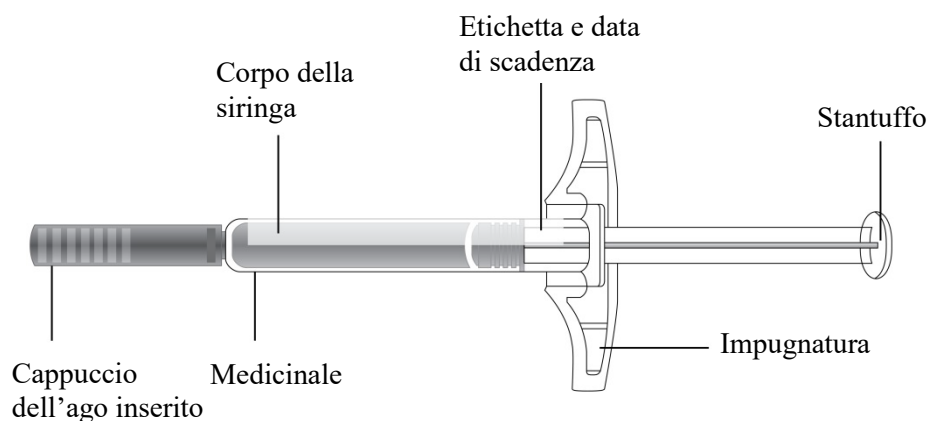
- **Non** tenere la siringa per lo stantuffo.
- **Non** afferrare il cappuccio dell'ago.
- **Non** togliere il cappuccio dell'ago finché non si è pronti a eseguire l'iniezione.
- **Non** rimuovere l'impugnatura. Fa parte della siringa.

Lasciare la siringa a temperatura ambiente per almeno **30** minuti prima dell'iniezione.

- **Non** rimettere la siringa nel frigorifero dopo che ha raggiunto la temperatura ambiente.
- **Non** cercare di scaldare la siringa utilizzando una qualsiasi fonte di calore quale acqua calda o un forno a microonde.
- **Non** lasciare la siringa esposta alla luce solare diretta.
- **Non** agitare la siringa.

Importante: tenere sempre la siringa preriempita dal corpo della siringa.

B. Controllare la siringa preriempita di Kyntheum



Verificare che il medicinale nella siringa sia da limpido a leggermente perlaceo e da incolore a leggermente giallo.

- **Non** usare la siringa se:
 - il medicinale è torbido o contiene grumi, scaglie o particelle oppure se il colore è alterato
 - qualsiasi parte sembra danneggiata o rotta.

C. Preparare tutto il materiale necessario

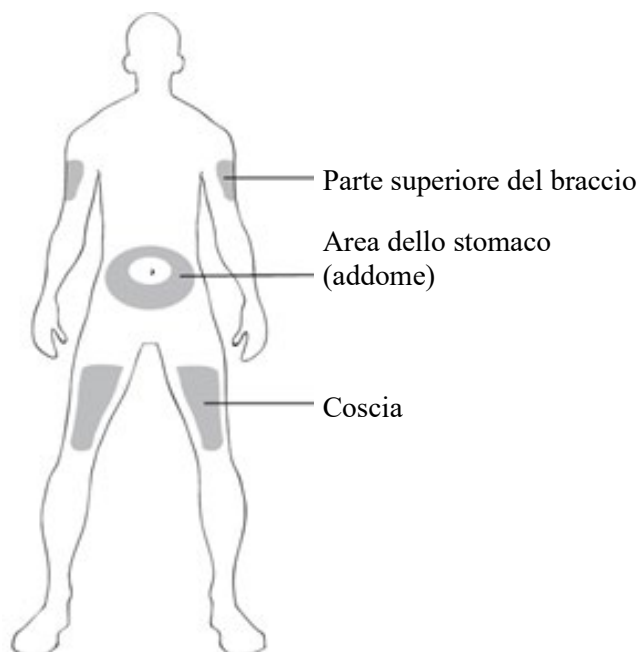
Lavarsi le mani accuratamente con acqua e sapone.

Mettere su una superficie di lavoro pulita e ben illuminata:

- nuova siringa
- tamponi imbevuti d'alcol
- batuffolo di cotone o tampone di garza
- cerotto
- contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti (il colore e l'aspetto del contenitore possono differire a seconda dei requisiti nazionali).



D. Preparare e pulire l'area in cui si effettuerà l'iniezione



Lei o la persona che si prende cura di lei può iniettare:

- nella coscia
- nell'area dello stomaco (addome), fatta eccezione per un'area di 5 centimetri intorno all'ombelico.

Solo la persona che si prende cura di lei può iniettare:

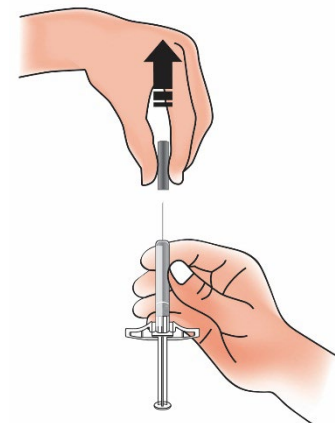
- all'esterno della parte superiore del braccio.

Area di iniezione:

- **Non** iniettare in aree in cui la pelle è dolorabile, con lividi, arrossata o indurita.
- Evitare di iniettare in aree in cui sono presenti cicatrici o smagliature.
- Evitare di iniettare direttamente nella pelle in rilievo, ispessita, arrossata o con chiazze di pelle squamosa o con lesioni
- Pulire l'area in cui si prevede di effettuare l'iniezione, con un tampone imbevuto di alcol. Lasciare asciugare la pelle.
- **Non** toccare nuovamente quest'area prima dell'iniezione.
- Se si desidera usare ogni volta la stessa area di iniezione, accertarsi di non utilizzare esattamente lo stesso punto usato per un'iniezione precedente.

Fase 2: Preparazione all'iniezione

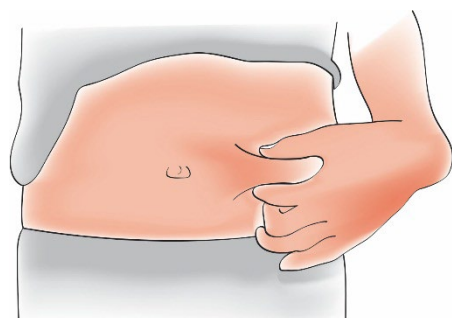
E. Quando si è pronti a effettuare l'iniezione, rimuovere il cappuccio dell'ago con un movimento in linea retta, allontanandolo dal proprio corpo



- Gettare il cappuccio dell'ago nel contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti.
- **Non** ruotare o piegare il cappuccio dell'ago.
- **Non** rimettere il cappuccio dell'ago sulla siringa.

Potresti notare una piccola bolla d'aria nella siringa o una goccia di liquido all'estremità dell'ago. In entrambi i casi è normale e non devono essere rimossi.

F. Pizzicare la pelle per creare una superficie tesa



Pizzicare la pelle saldamente tra il pollice e le dita, formando un'area larga circa 5 centimetri.

Importante: tenere la pelle pizzicata fino al termine dell'iniezione.

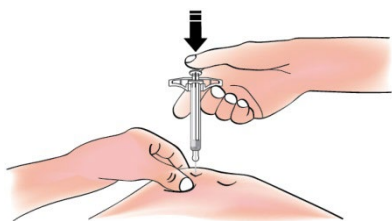
Fase 3: Iniezione

G. Tenere la pelle pizzicata. Inserire nella pelle la siringa, con il cappuccio dell'ago rimosso, a un angolo compreso tra circa 45 e 90 gradi

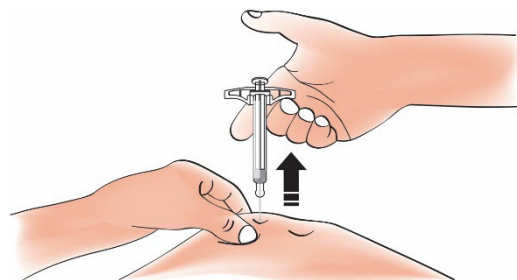


Non mettere il dito sullo stantuffo mentre si inserisce l'ago.

H. Usando una pressione lenta e costante, spingere lo stantuffo fino in fondo finché non smette di muoversi



I. Al termine, togliere il pollice. Quindi, rimuovere delicatamente la siringa dalla pelle



Importante: se quando si rimuove la siringa sembra che essa contenga ancora del medicinale, significa che non è stata somministrata una dose completa. Rivolgersi immediatamente al medico, al farmacista o all'infermiere.

Fase 4: Conclusione

J. Gettare la siringa usata



- Subito dopo l'uso, inserire la siringa preriempita usata in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti resistente alle perforazioni.
- **Non** riutilizzare la siringa.
- **Non** riciclare la siringa o il contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti, né gettarli nei rifiuti domestici.

Importante: tenere sempre il contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

K. Controllare la sede di iniezione

Se è presente del sangue, premere un batuffolo di cotone o un tampone di garza sulla sede di iniezione. **Non** sfregare la sede di iniezione. Se necessario, coprirla con un cerotto.