

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kyntheum 210 mg solução injetável em seringa pré-cheia

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada seringa pré-cheia contém 210 mg de brodalumab em 1,5 ml de solução.  
1 ml de solução contém 140 mg de brodalumab.

Brodalumab é um anticorpo monoclonal recombinante humano produzido em células de Ovário do Hamster Chinês (CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável (Injetável)

A solução é límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada e sem partículas.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Kyntheum é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em doentes adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Kyntheum deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da psoríase.

#### Posologia

A dose recomendada é de 210 mg administrada por injeção subcutânea nas semanas 0, 1 e 2, seguida de 210 mg de 2 em 2 semanas.

Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não tenham demonstrado resposta após 12 a 16 semanas de tratamento. Alguns doentes que inicialmente apresentam apenas uma resposta parcial podem melhorar posteriormente com a manutenção do tratamento para além das 16 semanas.

#### *Populações especiais*

##### *Idosos (com idade igual ou superior a 65 anos)*

Não é recomendado o ajuste posológico nos doentes idosos (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal e hepático*

Kyntheum não foi estudado nestas populações de doentes. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Kyntheum em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Kyntheum é administrado por injeção subcutânea. Cada seringa pré-cheia é para utilização única apenas. Kyntheum não deve ser injetado em áreas em que a pele está sensível, com contusões, vermelha, dura, espessa, escamosa ou afetada pela psoríase. A seringa pré-cheia não pode ser agitada.

Após treino adequado sobre a técnica de injeção subcutânea, a injeção de Kyntheum pode ser administrada pelo próprio doente, quando considerado adequado pelo médico. Os doentes devem ser instruídos para injetar a quantidade total de Kyntheum, de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo. As instruções completas para a administração encontram-se no folheto informativo.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doença de Crohn ativa.

Infeções ativas clinicamente relevantes (p. ex. tuberculose ativa, ver secção 4.4).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote dos produtos administrados devem ser claramente registados.

### Doença de Crohn

Existem poucos dados sobre doentes com antecedentes de doença de Crohn. A prescrição de Kyntheum a doentes com antecedentes de doença de Crohn deverá ser feita com precaução. Os doentes com antecedentes da doença de Crohn devem ser acompanhados relativamente a sinais e sintomas da doença de Crohn ativa. Caso os doentes desenvolvam a doença de Crohn ativa, o tratamento deve ser interrompido definitivamente.

### Ideação e comportamento suicida

Foram notificados ideação e comportamento suicida, incluindo o suicídio consumado, em doentes tratados com Kyntheum. A maioria dos doentes com comportamento suicida teve antecedentes de depressão e/ou ideação ou comportamento suicida. Não foi estabelecida uma associação causal entre o tratamento com Kyntheum e o risco acrescido de ideação e comportamento suicida.

Os riscos e os benefícios do tratamento com Kyntheum devem ser cuidadosamente ponderados para os doentes com antecedentes de depressão e/ou ideação ou comportamento suicida ou para os doentes que desenvolvam tais sintomas. Os doentes, prestadores de cuidados e familiares devem ser informados da necessidade de estarem alerta para o aparecimento ou o agravamento da depressão, ideação suicida, ansiedade ou outras alterações de humor e os mesmos devem contactar o respetivo profissional de saúde, caso esses eventos ocorram. Se um doente apresentar sintomas novos ou agravados de depressão e/ou forem identificados ideação ou comportamento suicida, recomenda-se a descontinuação do tratamento com Kyntheum.

### Infeções

Kyntheum pode aumentar o risco de infeções.

Durante o período de 12 semanas do ensaio clínico controlado por placebo, em doentes com psoríase, foram observadas infeções graves em 0,5% dos doentes a receber Kyntheum (ver secção 4.8).

Recomenda-se precaução ao considerar a utilização de Kyntheum em doentes com uma infeção crónica ou com antecedentes de infeções recorrentes. Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de uma infeção. Se um doente desenvolver uma infeção grave, este deverá ser cuidadosamente monitorizado e não deverá ser administrado Kyntheum até resolução da infeção.

Nos ensaios clínicos não foram comunicados casos de tuberculose ativa. No entanto, Kyntheum não deve ser administrado em doentes com tuberculose ativa. Em doentes com tuberculose latente a terapêutica antituberculosa deve ser considerada antes do início do tratamento com Kyntheum.

#### Contagem absoluta de neutrófilos reduzida

Durante o período de 12 semanas do ensaio clínico controlado por placebo em doentes com psoríase, foi observada uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) reduzida em 5,6% dos doentes a receber Kyntheum, que era geralmente transitória e reversível. Foram observados ocasionalmente Grau 3 e 4. Nenhuma diminuição da ANC de Grau 3 ou 4 nos doentes com psoríase foi associada a uma infeção grave (ver também a secção 4.8).

#### Vacinação

Recomenda-se que todas as imunizações dos doentes sejam atualizadas, de acordo com as orientações locais relativas à imunização, antes do início do tratamento com Kyntheum.

Não devem ser administradas vacinas vivas simultaneamente com Kyntheum (ver secção 4.5). Não existem dados disponíveis sobre a resposta a vacinas vivas ou o risco de infeção, ou de transmissão de infeção, após a administração de vacinas vivas em doentes a receber Kyntheum.

#### *Vacinação de crianças*

A vacinação de crianças com vacinas vivas após o terceiro trimestre de exposição ao Kyntheum deve ser discutida com um médico (ver também a secção 4.6).

#### Terapêutica imunossupressora concomitante

A segurança e a eficácia de Kyntheum em combinação com imunossupressores, incluindo biológicos, ou fototerapia não foram avaliadas.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não devem ser administradas vacinas vivas simultaneamente com Kyntheum (ver secção 4.4).

A formação de enzimas CYP450 pode ser alterada pelo aumento dos níveis de determinadas citocinas (por exemplo, IL-1, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN) durante a inflamação crónica. Embora não tenha sido comunicado um papel para a interleucina (IL)-17A e IL-17RA na regulação das enzimas CYP450, o efeito de brodalumab na atividade da CYP3A4/3A5 foi avaliado num estudo de interação de doença-medicamento-medicamento.

Em doentes com psoríase em placas, moderada a grave, uma única dose subcutânea de 210 mg de brodalumab aumentou a exposição de midazolam, um substrato de CYP3A4/3A5, em 24%. Com base na magnitude da alteração na exposição de midazolam, não é necessário o ajuste posológico dos substratos de CYP3A4/3A5, quando administrados de forma concomitante com Kyntheum.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 12 semanas após o tratamento.

#### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de brodalumab em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Sabe-se que a IgG2 humana atravessa a barreira placentária e brodalumab é uma IgG2 humana, portanto, brodalumab tem o potencial para ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Kyntheum durante a gravidez.

Uma vez que o metabolismo de brodalumab nos bebés não é conhecido, o risco-benefício de exposição do bebé a vacinas vivas após exposição a Kyntheum durante o terceiro trimestre deve ser discutido com um médico.

#### Amamentação

Desconhece-se se o brodalumab é excretado no leite humano. Brodalumab é um anticorpo monoclonal e é expectável que esteja presente no primeiro leite e em níveis baixos depois.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Kyntheum tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

#### Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre os efeitos de brodalumab sobre a fertilidade humana. Os estudos em animais não mostraram efeitos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos e no número, mobilidade ou morfologia de espermatozoides (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Kyntheum sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas comunicadas com maior frequência em todos os doentes tratados com Kyntheum foram artralgia (4,6%), cefaleia (4,3%), fadiga (2,6%), diarreia (2,2%) e dor orofaríngea (2,1%).

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em ensaios clínicos (Tabela ) estão listadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria correspondente para cada frequência de reação adversa é baseada na seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e muito raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 1: Lista de reações adversas nos ensaios clínicos**

<b>Classe de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Infeções e infestações	Frequentes	Gripe Infeções por tinha (incluindo tinha do pé, tinha versocor, tinha crural)
	Pouco frequentes	Infeções por Candida (incluindo infeções orais, genitais e esofágicas)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Neutropenia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
Afeções oculares	Pouco frequentes	Conjuntivite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia Náuseas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Artralgia Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga Reações no local da injeção (incluindo eritema no local da injeção, dor, prurido, contusão, hemorragia)

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *Infeções*

Durante o período de 12 semanas do ensaio controlado por placebo, na psoríase em placas, foram comunicadas infeções em 25,4% dos doentes tratados com Kyntheum, em comparação com 23,4% dos doentes tratados com placebo. A maioria das infeções consistiu em nasofaringite, infeções do trato respiratório superior, faringite, infeções do trato urinário, bronquite e gripe, não tendo sido necessária a suspensão do tratamento. Ocorreram infeções graves em 0,5% dos doentes tratados com Kyntheum e em 0,2% dos doentes tratados com placebo. Foram observadas taxas superiores de infeções fúngicas, essencialmente infeções por Candida nas mucosas e na pele sem gravidade, em doentes com Kyntheum, comparativamente aos doentes com placebo, 1,8% por oposição a 0,9%, respetivamente. Foram observados em ensaios clínicos um caso grave de meningite por criptococo e um caso grave de infeção coccidioides (ver secção 4.4).

Ao longo da semana 52, as taxas de exposição ajustada dos acontecimentos (por 100 doentes-ano) para as infeções foram de 114,6 para os doentes tratados com Kyntheum e de 118,1 para os doentes tratados com ustecinumab. As taxas de eventos de exposição ajustada (por 100 doentes-ano) para as infeções graves foram de 1,3 para os doentes tratados com Kyntheum e de 1,0 para os doentes tratados com ustecinumab.

##### *Neutropenia*

Durante o período de 12 semanas dos ensaios clínicos controlados por placebo, foi notificada neutropenia em 0,8% doentes tratados com Kyntheum em comparação com 0,5% doentes tratados com placebo. A maioria das reações adversas de neutropenia associada a Kyntheum observadas foram ligeiras, transitórias e reversíveis.

Foi reportada neutropenia de Grau 3 e 4 em 0,4 dos doentes a receber Kyntheum em comparação com 0,2% dos doentes que receberam ustecinumab e nenhum nos doentes que receberam placebo. Não foram associadas infeções graves a casos de neutropenia.

##### *Imunogenicidade*

Desenvolveram-se anticorpos contra brodalumab em 2,7% (122/4.461) dos doentes tratados com Kyntheum até 52 semanas em ensaios clínicos na psoríase (0,3% destes doentes tinham anticorpos contra brodalumab na linha de base). Destes doentes, nenhum tinha anticorpos neutralizantes.

Não foi associada qualquer evidência de perfil farmacocinético alterado, resposta clínica ou perfil de segurança ao desenvolvimento de anticorpos contra brodalumab.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas doses até 700 mg por via intravenosa em ensaios clínicos, sem evidência de toxicidade limitante de dose. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização do doente em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e a instituição imediata de tratamento sintomático apropriado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, inibidores da interleucina, código ATC: L04AC12

#### Mecanismo de ação

Brodalumab é um anticorpo monoclonal IgG2 recombinante totalmente humano que se liga com elevada afinidade à IL-17RA humana e bloqueia as atividades biológicas das citocinas pró-inflamatórias IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F e IL-25, resultando numa inibição da inflamação e dos sintomas clínicos associados à psoríase. A IL-17RA é uma proteína expressa na superfície da célula e é um componente necessário dos complexos recetores utilizados por várias citocinas da família IL-17. Foram comunicados aumentos da concentração de citocinas da família IL-17 na psoríase. Os heterodímeros IL-17A, IL-17F e IL-17A/F têm atividades pleiotrópicas, incluindo a indução de mediadores pró-inflamatórios, como IL-6, GRO $\alpha$  e G-CSF de células epiteliais, células endoteliais e fibroblastos que promovem a inflamação dos tecidos. O bloqueio da IL-17RA inibe as respostas induzidas pela citocina IL-17, resultando na normalização da inflamação cutânea.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Níveis elevados da expressão genética de IL-17A, IL-17C e IL-17F encontram-se na psoríase em placas. Níveis elevados da expressão de IL-12B e IL-23A, os genes das duas subunidades da IL-23, um ativador ascendente da expressão da IL-17A e IL-17F, são também encontrados na psoríase em placas. Demonstrou-se que o tratamento com Kyntheum em doentes com psoríase diminui os níveis da IL-17A e dos marcadores da proliferação das células e da espessura epidérmica em biópsias da pele lesionada, para os níveis de biópsia de pele não lesionada, até 12 semanas após o tratamento.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de Kyntheum foi avaliada em 4.373 doentes adultos com psoríase em placas, em três ensaios clínicos multinacionais de fase 3, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo (AMAGINE-1, AMAGINE-2 e AMAGINE-3). Os estudos AMAGINE-2 e AMAGINE-3 foram também controlados com um medicamento comparador ativo (ustecinumab). Os três ensaios incluíram uma fase de indução de 12 semanas controlada com placebo, uma duração em dupla ocultação de 52 semanas e uma extensão de longa duração aberta.

Os doentes envolvidos eram candidatos a terapia sistémica, incluindo fototerapia, terapias sistémicas biológicas e não biológicas. Aproximadamente 21% dos doentes tinham antecedentes de artrite

psoriática. Aproximadamente 30% dos doentes tinham recebido anteriormente medicamentos biológicos e em 12% dos doentes os medicamentos biológicos tinham falhado.

Os doentes eram predominantemente homens (69%) e brancos (91%), com uma idade média de 45 anos (18 a 86 anos), dos quais 6,1% tinham >65 anos e 0,3% tinham >75 anos. Nos grupos de tratamento, a pontuação do Índice de gravidade e extensão da psoríase (*Psoriasis Area Severity Index*, PASI) da linha de base variava entre 9,4 e 72 (mediana: 17,4) e a área superficial do corpo (ASC) envolvida na linha de base variava entre 10 e 97 (mediana: 21). A pontuação da Avaliação global pelo médico (sPGA) da linha de base variava entre “3 (moderada)” (58%) e “5 (muito grave)” (5%).

O ensaio AMAGINE-1 foi realizado em 661 doentes. O estudo incluiu uma fase de indução de 12 semanas em dupla ocultação, controlada com placebo, seguida de uma fase de interrupção em dupla ocultação e retratamento até 52 semanas. Os doentes aleatorizados para Kyntheum receberam 210 mg ou 140 mg na semana 0 (dia 1), semana 1 e semana 2, seguidos da mesma dose de 2 em 2 semanas. Na semana 12, os doentes originalmente aleatorizados para Kyntheum que atingiram sucesso na sPGA (0 ou 1) foram novamente aleatorizados para receber placebo ou para continuar a receber Kyntheum na sua dose de indução. Os doentes originalmente aleatorizados para placebo e os que não satisfaziam os critérios para serem novamente aleatorizados receberam Kyntheum 210 mg de duas em duas semanas, a partir da semana 12. O retratamento estava disponível na semana 16 ou após a mesma, para os doentes com regresso da doença e o tratamento de recurso estava disponível depois de 12 semanas de retratamento.

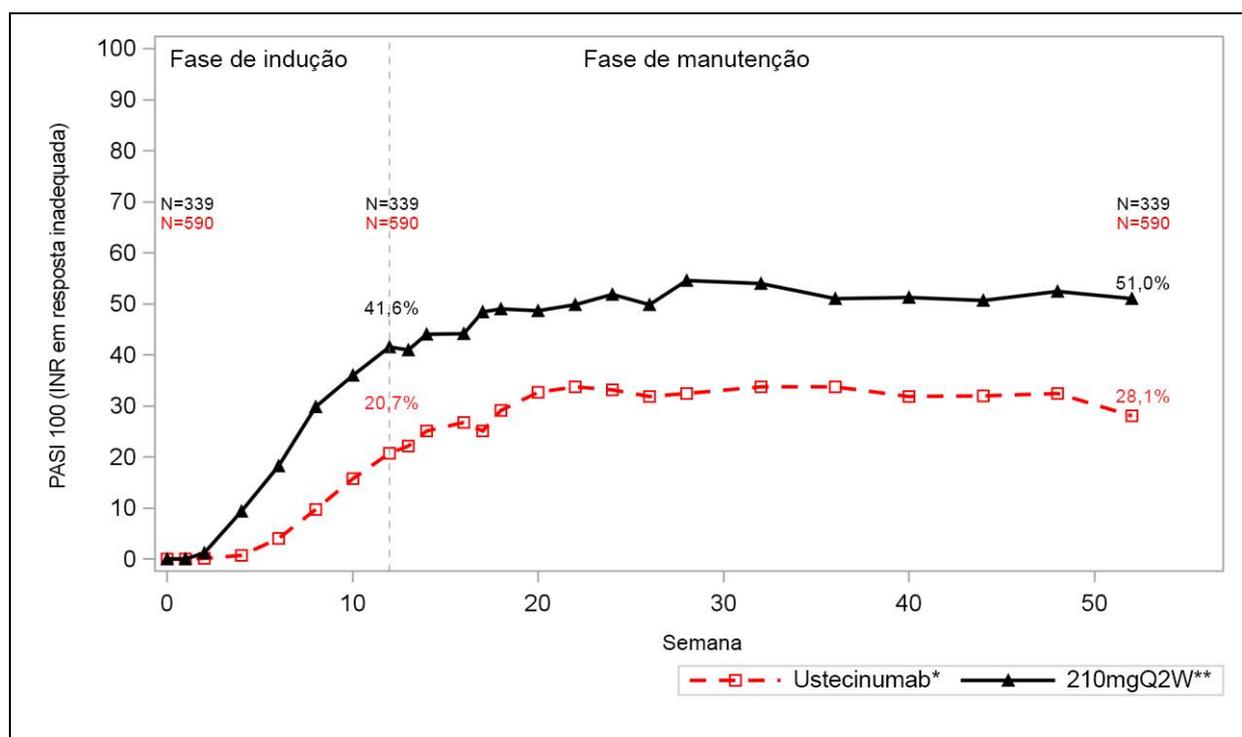
Os ensaios AMAGINE-2 e AMAGINE-3 foram idênticos, controlados com placebo e ustecinumab, realizados em 1.831 e 1.881 doentes, respetivamente. Ambos os ensaios incluíram uma fase de indução de 12 semanas em dupla ocultação, controlada com placebo e com ustecinumab, seguida de uma fase de manutenção em dupla ocultação até 52 semanas. Os doentes aleatorizados para Kyntheum na fase de indução receberam 210 mg ou 140 mg na semana 0 (dia 1), semana 1 e semana 2, seguida da mesma dose de 2 em 2 semanas. Os doentes aleatorizados para ustecinumab receberam 45 mg, para doentes  $\leq 100$  kg, e 90 mg, para doentes  $>100$  kg, nas semanas 0, 4 e 16, seguidos da mesma dose de 12 em 12 semanas. Na semana 12, os doentes originalmente aleatorizados para Kyntheum foram novamente aleatorizados para receberem: 210 mg de 2 em 2 semanas ou 140 mg de 2 em 2 semanas; ou 140 mg de 4 em 4 semanas ou 140 mg de 8 em 8 semanas, durante a fase de manutenção. Os doentes originalmente aleatorizados para placebo receberam Kyntheum 210 mg de 2 em 2 semanas, a partir da semana 12. Na semana 12, os doentes do grupo de ustecinumab continuaram a receber ustecinumab e, em seguida, foram trocados para Kyntheum 210 mg de 2 em 2 semanas, na semana 52. O tratamento de recurso estava disponível na semana 16 ou após a mesma, para os doentes com uma resposta inadequada a sPGA única  $\geq 3$  ou sPGA persistente de 2, sobre um período de, pelo menos, 4 semanas.

**Tabela 2: Síntese dos principais resultados de eficácia**

	AMAGINE-1		AMAGINE-2 e AMAGINE-3		
	Placebo	Kyntheum 210 mg Q2W	Placebo	Kyntheum 210 mg Q2W	Ustekinumab
n-aleatorizado	220	222	624	1.236	613
n-concluído Semana 12	209	212	601	1.205	594
n-em manutenção	84	83	NA	339	590
n-concluído Semana 52	2	74	NA	236	300
<b>PASI</b>					
PASI Pontuação da linha de base (média±DP)	19,7±7,7	19,4±6,6	20,2±8,4	20,3±8,3	20,0±8,4
PASI 75 Semana 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PASI 75 Semana 52 (%)	0	87*	NA	65	48
<b>sPGA (%)</b>					
sPGA 0 ou 1 Semana 12	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 ou 1 Semana 52	0	83*	NA	65	45
<b>PSI</b>					
PSI Pontuação linha de base (média±DP)	19,0±6,7	18,9±6,7	18,8±6,9	18,7±7,0	18,8±6,9
PSI <sub>respondedor</sub> Semana 12 (%)	4	61*	7	64*	54*
<p>Q2W = de 2 em 2 semanas                      PSI = Inventário de sintoma de psoríase (Psoriasis Symptom Inventory). Respondedor PSI: pontuação total ≤8 sem pontuação no item &gt;1; DP: desvio padrão.</p> <p>Foi usada imputação de não-respondedor para dados em falta.                      Devido à nova aleatorização para outros regimes de dose explorados, o n-em manutenção é substancialmente menor que o n-aleatorizado em vários braços. A fase de manutenção nos AMAGINE -2 e -3 não incluiu placebo.</p> <p>*Valor de P vs. placebo correspondente, ajustado para fatores de estratificação &lt;0,001</p>					

A resposta PASI 75 em 2 semanas variou entre 20% e 25% nos ensaios de Fase 3, comparados com placebo (0% a 0,6%) e ustecinumab (3% a 3,5%).

**Figura 1: PASI 100 durante a fase de indução e manutenção para Kyntheum e ustecinumab (AMAGINE-2 e AMAGINE-3, agrupados)**



N = número de doentes que são apresentados na linha de base, semana 12 e semana 52

Q2W = de 2 em 2 semanas

\*Doentes aos quais foi administrado ustecinumab na fase de indução e que continuaram com ustecinumab na fase de manutenção

\*\*Doentes aos quais foi administrado Kyntheum 210 mg de 2 em 2 semanas na fase de indução e que foram novamente aleatorizados para Kyntheum 210 mg de 2 em 2 semanas na fase de manutenção

INR=Imputação não respondente

Nos três ensaios clínicos, a verificação da idade, género, raça, utilização anterior de terapia sistémica ou fototerapia, utilização anterior de medicamentos biológicos e de falhas de medicamentos biológicos não identificou diferenças na resposta a Kyntheum em todos os objetivos principais [PASI 75, PASI 100, sucesso sPGA (0 ou 1) e sPGA limpa (0)] entre todos estes subgrupos.

Juntamente com os objetivos primários de eficácia, foram observadas melhorias clinicamente importantes no Índice de gravidade da psoríase no couro cabeludo (Psoriasis Scalp Severity Index, PSSI) na semana 12 (AMAGINE-1) e no Índice de gravidade da psoríase das unhas (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) nas semanas 12 e 52 (AMAGINE-1,-2, e -3).

#### *Qualidade de vida/Resultados apresentados pelos doentes*

A proporção de doentes que atingiram uma pontuação 0 (absolutamente nenhum) ou 1 (ligeiro) em cada item (prurido, ardor, sensação de picadas, dor, rubor, escamação, fissuras e esfoliação) no Inventário de sintoma de psoríase (Psoriasis Symptom Inventory, PSI) na Semana 12 é apresentada na Tabela 2.

A percentagem de doentes que, na Semana 12, atingiram uma pontuação 0 ou 1 no Índice dermatológico de qualidade de vida (Dermatology Life Quality Index, DLQI) foi de 56%, 61%, 59% no grupo de Kyntheum 210 mg e 5%, 5%, 7% no grupo de placebo AMAGINE-1, -2 e -3, respetivamente (valor p ajustado <0,001) e 44% nos grupos ustecinumab (AMAGINE-2 e -3).

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos ensaios com Kyntheum na psoríase em placas em um ou mais subgrupos da população pediátrica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Com base no modelo de farmacocinética populacional, a taxa de acumulação estimada após 20 semanas de dosagem é de 2,5 vezes. Nos doentes com psoríase em placas moderada a grave, a seguir uma única administração subcutânea de Kyntheum a 210 mg, a concentração sérica média máxima ( $C_{max}$ ) foi de 13,4  $\mu\text{g/ml}$  (desvio-padrão [DP] = 7,29  $\mu\text{g/ml}$ ). O tempo médio para a concentração máxima ( $T_{max}$ ) foi de 3,0 dias (variação: 2,0 a 4,0 dias) e a média da área sob a curva concentração - tempo até à última concentração medida ( $AUC_{last}$ ) foi de 111  $\mu\text{g}\cdot\text{dia/ml}$  (DP = 64,4  $\mu\text{g}\cdot\text{dia/ml}$ ). A biodisponibilidade subcutânea de brodalumab estimada por modelo de farmacocinética populacional foi de 54,7% (erro padrão relativo [relative standard error, RSE] = 4,25%).

Os parâmetros farmacocinéticos observados durante o estado estacionário (semanas 10 a 12) foram: a média do estado estacionário da área sob a curva concentração - tempo ( $AUC_{tau}$ ) foi de 227,4  $\mu\text{g}\cdot\text{dia/ml}$  (DP = 191,7  $\mu\text{g}\cdot\text{dia/ml}$ ) correspondendo a concentração média ( $C_{av,ss}$ ) de 16,2  $\mu\text{g/ml}$ , a média  $C_{max}$  foi de 20,9  $\mu\text{g/ml}$  (DP = 17,0  $\mu\text{g/ml}$ ) e a concentração sérica média mínima na semana 12 ( $C_{min}$ ) foi de 9,8  $\mu\text{g/ml}$  (DP = 11,2  $\mu\text{g/ml}$ ).

### Distribuição

Com base no modelo de farmacocinética populacional, a média estimada do volume de distribuição no estado estacionário de brodalumab foi de aproximadamente 7,24 l.

### Biotransformação

Como um anticorpo monoclonal humano IgG2, é expectável que o brodalumab se degrade em pequenos péptidos e em aminoácidos através de vias catabólicas, de modo semelhante às IgG endógenas.

### Eliminação

Após as administrações subcutâneas de 210 mg, brodalumab exibe uma farmacocinética não linear típica de um anticorpo monoclonal que é submetida a uma disposição do medicamento mediada pelo alvo.

A depuração de brodalumab diminui com o aumento da dose e a exposição aumenta de modo superior ao proporcional à dose. Para um aumento de 3 vezes na dose SC de brodalumab entre 70 e 210 mg, o estado estacionário sérico da  $C_{max}$  de brodalumab e a  $AUC_{0-t}$  aumentaram aproximadamente 18 e 25 vezes, respetivamente.

Após uma única administração subcutânea de brodalumab 210 mg em doentes com psoríase em placas, a depuração aparente ( $CL/F$ ) é de 2,95 l/dia.

O modelo de farmacocinética populacional previu que as concentrações séricas de brodalumab desceram abaixo do limite de quantificação (0,05  $\mu\text{g/ml}$ ) 63 dias após a descontinuação da dosagem do estado estacionário de 210 mg de brodalumab, administrado de 2 em 2 semanas, em 95% dos doentes. No entanto, as concentrações de brodalumab abaixo do Limite inferior de quantificação (Lower Limit of Quantification, LLOQ) foram associadas à ocupação do recetor IL-17 até 81%.

Com base no modelo de farmacocinética populacional, a semivida estimada de brodalumab foi de 10,9 dias no estado estacionário após a dose subcutânea de 210 mg em semanas alternadas.

### Impacto do peso na farmacocinética

O modelo de farmacocinética populacional indicou que a exposição diminuiu com o aumento do peso corporal. Não é recomendado o ajuste posológico.

### Doentes idosos

O modelo de farmacocinética populacional indicou que a idade não tem efeito na farmacocinética de brodalumab, que foi baseada em 259 (6%) doentes com 65-74 anos de idade e em 14 (0,3%) doentes

com  $\geq 75$  anos de idade, numa população farmacocinética total de 4.271 doentes com psoríase em placas.

#### Compromisso renal ou hepático

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos relativamente aos doentes com compromisso da função renal ou hepática. É expectável que a eliminação renal de brodalumab intacto, um anticorpo monoclonal IgG, seja baixa e de consequências reduzidas. É expectável que brodalumab seja eliminado principalmente por catabolismo e não é expectável que o compromisso hepático influencie a depuração.

#### Outras populações

A farmacocinética de brodalumab foi semelhante entre doentes com psoríase japoneses e não japoneses.

As análises da farmacocinética da população indicaram que o género não teve efeito na farmacocinética de brodalumab.

#### Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Um modelo da farmacocinética/farmacodinâmica da população, desenvolvido com todos os dados disponíveis, indicou que, com uma dose de 210 mg de 2 em 2 semanas, seria previsível que 90% dos doentes mantivessem uma concentração no vale superior ao valor IC<sub>90</sub> estimado de 1,51 µg/ml. Com base numa análise exploratória descritiva, não foi observada uma relação entre a exposição e a incidência de acontecimentos graves de infeções e infestações, infeções por Candida, infeções virais e ideação e comportamento suicida. A análise de exposição-resposta indica que as concentrações superiores de brodalumab estão relacionadas com melhor resposta PASI e sPGA.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida (incluindo os objetivos farmacológicos de segurança e a avaliação de objetivos relacionados com a fertilidade) e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com brodalumab. No entanto, não se observaram alterações proliferativas em macacos cynomolgus, aos quais foram administradas por via subcutânea doses semanais de brodalumab a 90 mg/kg, durante 6 meses (exposição AUC 47 vezes superior à dos doentes humanos a receber Kyntheum 210 mg de 2 em 2 semanas). O potencial mutagénico de brodalumab não foi avaliado; no entanto, não é expectável que os anticorpos monoclonais alterem o ADN ou os cromossomas.

Nos macacos cynomolgus não ocorreram efeitos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos, nem no número, mobilidade ou morfologia de espermatozoides, após a administração de brodalumab em doses até 90 mg/kg, uma vez por semana, durante 6 meses (exposição AUC até 47 vezes superior à dos doentes humanos a receber Kyntheum 210 mg de 2 em 2 semanas).

Nos macacos cynomolgus, não foram observados efeitos no desenvolvimento pré-natal e pós-natal (até 6 meses de idade) quando brodalumab foi administrado por via subcutânea durante a gestação, com níveis de exposição até 27 vezes superiores aos atingidos em doentes humanos a receber Kyntheum 210 mg de 2 em 2 semanas, com base na área sob a curva de concentração (AUC). As concentrações séricas em crias de macacos e em fetos de coelho indicaram uma passagem considerável de brodalumab da mãe para o feto, no final da gestação.

Nos macacos cynomolgus, após a dosagem semanal subcutânea de brodalumab em doses até 90 mg/kg, durante 6 meses, os efeitos relacionados com brodalumab limitaram-se a reações no local da injeção e inflamação mucocutânea, consistentes com a vigilância da modulação farmacológica do hospedeiro à microflora comensal. Não se observaram efeitos na determinação de imunofenotípicos do sangue periférico e no ensaio de resposta a anticorpos dependentes de células T. Num teste de

tolerância local em coelhos, observou-se edema moderado a grave após a injeção subcutânea de uma formulação contendo brodalumab na concentração clínica de 140 mg/ml.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Prolina  
Glutamato  
Polissorbato 20  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).  
Não congelar.  
Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Kyntheum pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) uma vez, na embalagem exterior, por um período único de, no máximo, 14 dias. Depois de Kyntheum ter sido retirado do frigorífico e de ter atingido a temperatura ambiente (no máximo 25°C), tem de ser utilizado dentro de 14 dias ou eliminado.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

1,5 ml de solução em seringa pré-cheia de vidro transparente (tipo I), com agulha em aço inoxidável 27G x ½”, coberta com uma tampa de agulha de elastómero.

Kyntheum está disponível em embalagens individuais contendo 2 seringas pré-cheias e em embalagens múltiplas contendo 6 (3 embalagens de 2) seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Kyntheum é uma solução estéril injetável em seringa pré-cheia. Cada seringa pré-cheia é para utilização única apenas. Deve-se consultar as “Instruções de utilização” para instruções detalhadas sobre a administração de Kyntheum.

Para evitar o desconforto no local da injeção, deve aguardar pelo menos 30 minutos para que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente antes da injeção. A seringa pré-cheia não deve ser aquecida de outro modo. Esta não deve ser agitada. A tampa cinzenta da agulha da seringa pré-cheia não deve ser retirada enquanto aguarda que esta atinja a temperatura ambiente.

Kyntheum deve ser inspecionado visualmente para deteção de partículas e descoloração antes da administração. Kyntheum é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada e sem partículas. Este medicamento não deve ser utilizado caso a solução se apresente turva ou com descoloração ou contenha grumos, flocos ou partículas.

A seringa pré-cheia não deve ser utilizada caso esta tenha caído numa superfície dura.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 de julho de 2017

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

*Fabricante da embalagem individual contendo 2 seringas pré-cheias:*

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

*Fabricante da embalagem múltipla contendo 6 (3 embalagens de 2) seringas pré-cheias:*

Laboratoires LEO  
39 route de Chartres  
28500 Vernouillet  
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM INDIVIDUAL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kyntheum 210 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
brodalumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém 210 mg de brodalumab em 1,5 ml de solução (140 mg/1 ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: prolina, glutamato, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

2 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea  
Para utilização única apenas

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não agitar.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.

Conservar na embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1155/001      Embalagem contendo 2 seringas pré-cheias

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kyntheum 210 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kyntheum 210 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
brodalumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém 210 mg de brodalumab em 1,5 ml de solução (140 mg/1 ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: prolina, glutamato, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

Embalagem múltipla: 6 (3 embalagens de 2) seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

Para utilização única apenas

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não agitar.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.  
Conservar na embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1155/002    Embalagem múltipla contendo 6 (3 x 2) seringas pré-cheias

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kyntheum 210 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kyntheum 210 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
brodalumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém 210 mg de brodalumab em 1,5 ml de solução (140 mg/1 ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: prolina, glutamato, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

2 seringas pré-cheias. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea  
Para utilização única apenas

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não agitar.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1155/002      Embalagem múltipla contendo 6 (3 x 2) seringas pré-cheias

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kyntheum 210 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Kyntheum 210 mg injetável  
brodalumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Kyntheum 210 mg solução injetável em seringa pré-cheia brodalumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Kyntheum e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kyntheum
3. Como utilizar Kyntheum
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Kyntheum
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Kyntheum e para que é utilizado**

Kyntheum é um medicamento contém a substância ativa brodalumab. Brodalumab é um anticorpo monoclonal, um tipo especializado de proteína que reconhece e se liga especificamente a certas proteínas no organismo.

Brodalumab pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores das interleucinas (IL). Este medicamento atua através do bloqueio da atividade das proteínas IL-17, que estão presentes em níveis aumentados em doenças como a psoríase.

Kyntheum é utilizado para tratar uma doença de pele chamada “psoríase em placas”, que provoca inflamação e formação de placas escamosas na pele. Kyntheum é utilizado em adultos com psoríase em placas moderada a grave que afeta grandes áreas do corpo.

A utilização de Kyntheum na psoríase em placas irá beneficiá-lo, levando a melhorias da pele e reduzindo os sinais e sintomas de psoríase, tais como comichão, rubor, escamação, ardor, sensação de picadas, fissuras, esfoliação e dor.

### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Kyntheum**

#### **Não utilize Kyntheum:**

- se tem alergia a brodalumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem a doença de Crohn ativa
- se tem uma infeção que o seu médico pensa ser importante (por exemplo, tuberculose ativa).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Kyntheum:

- se tem antecedentes da doença de Crohn
- se alguma vez teve ou está a ter pensamentos ou ações suicidas, depressão, ansiedade ou problemas de humor
- se tem atualmente uma infeção ou tem infeções frequentemente
- se tem uma infeção prolongada (crónica)
- se tem tuberculose (TB), teve um teste de TB positivo ou esteve em contacto próximo com alguém com TB. Pode ser tratado com outro medicamento para a TB antes de iniciar o tratamento com Kyntheum
- se foi recentemente vacinado ou está previsto ser vacinado. Não devem ser administrados determinados tipos de vacinas (chamadas “vacinas vivas”) durante o tratamento com Kyntheum
- se tiver utilizado Kyntheum nos últimos três meses da gravidez, deve falar com o seu médico antes de vacinar o bebé
- se está a receber qualquer outro tratamento para a psoríase como, por exemplo, outro imunossupressor ou fototerapia com radiação ultravioleta (UV).

Depois de iniciar o tratamento com Kyntheum, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente:

- se tiver sido informado pelo seu médico que desenvolveu a doença de Crohn
- se se sentir deprimido, ansioso ou se tiver pensamentos de suicídio ou alterações de humor invulgares
- se tiver uma infeção ou tiver alguns sinais de infeção, apresentados na Secção 4, “Efeitos secundários possíveis”
- se lhe for dito que tem tuberculose.

### **Crianças e adolescentes**

Kyntheum não é recomendado para crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade), pois não foi estudado neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Kyntheum**

Informe o seu médico ou farmacêutico:

- se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.
- se você foi, ou o seu bebé foi recentemente vacinado ou vai ser vacinado, consulte “Advertências e precauções” na secção “2. O que precisa de saber antes de utilizar Kyntheum”.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Kyntheum não foi testado em mulheres grávidas e não se sabe se este medicamento pode ser prejudicial para o seu feto. É, por isso, preferível evitar a utilização de Kyntheum durante a gravidez. A doente e o seu médico devem decidir se pode utilizar Kyntheum. Se é uma mulher com potencial para engravidar, aconselha-se que evite engravidar; deve utilizar contraceção adequada enquanto utiliza Kyntheum e durante, pelo menos, 12 semanas após a última dose de Kyntheum.

Desconhece-se se o brodalumab passa para o leite humano. Fale com o seu médico se está a amamentar ou está a planear amamentar. O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve parar de amamentar ou parar de utilizar Kyntheum. Em conjunto, irão considerar os benefícios da amamentação para o bebé e os benefícios de Kyntheum para si.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Kyntheum não tem efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

## **3. Como utilizar Kyntheum**

Kyntheum deve ser receitado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de psoríase.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

### **Qual a dose de Kyntheum administrada**

- O seu médico irá decidir qual a dose de Kyntheum de que necessita e durante quanto tempo. A dose recomendada é de 210 mg (uma injeção).
- Após a primeira dose, terá de receber uma injeção semanal na semana 1 (uma semana após a primeira dose) e na semana 2 (duas semanas após a primeira dose). Depois disso, terá de receber uma injeção de duas em duas semanas.
- Kyntheum destina-se ao tratamento a longo prazo. O seu médico irá monitorizar regularmente a sua condição para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado. Informe o seu médico se pensa que os seus sinais e sintomas de psoríase não estão a melhorar depois de começar a utilizar Kyntheum.

### **Como é administrado Kyntheum**

Kyntheum é administrado através de uma injeção sob a pele (conhecida como injeção subcutânea).

### **Instruções para autoadministração**

**Veja as “Instruções de utilização” detalhadas** que acompanham este medicamento, para obter informações sobre a forma correta de conservar, preparar e administrar as suas injeções em casa.

- Caso o seu médico decida que o doente ou um prestador de cuidados pode administrar as injeções em casa, o doente ou o seu prestador de cuidados devem receber formação sobre a forma correta de preparar e injetar Kyntheum. Não tente injetar Kyntheum antes de o seu médico lhe mostrar, a si ou ao seu prestador de cuidados, como injetar Kyntheum.
- Não agite a seringa pré-cheia antes da utilização.
- Kyntheum é injetado na parte superior das pernas (coxas) ou na área da barriga (abdómen) por si ou por um prestador de cuidados. Um prestador de cuidados também pode administrar-lhe uma injeção na parte superior externa do braço.
- Não injete numa área da pele que está sensível, com nódos negros, vermelha ou dura, ou numa área da pele afetada pela psoríase.

### **Se utilizar mais Kyntheum do que deveria**

Se utilizar mais deste medicamento do que o receitado ou se a dose tiver sido administrada mais cedo do que o necessário, fale com o seu médico.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Kyntheum**

Caso se tenha esquecido de injetar uma dose de Kyntheum, injete a dose seguinte o mais cedo possível depois da dose em falta. Depois, fale com o seu médico sobre quando deve injetar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de utilizar Kyntheum**

Não deve parar de utilizar Kyntheum sem falar primeiro com o seu médico. Se parar o tratamento, os sintomas de psoríase podem regressar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos secundários graves**

Informe o seu médico ou procure de imediato cuidados médicos caso tenha algum dos sinais de uma infecção grave.

**Infeções graves possíveis (podem afetar até 1 em 100 pessoas), os sinais podem incluir:**

- febre, sintomas de tipo gripal, suores noturnos
- sensação de cansaço ou falta de ar, tosse que não desaparece
- pele quente, vermelha e dolorosa, ou erupção na pele dolorosa e com bolhas.

**Outros efeitos secundários que foram comunicados**

**Efeitos secundários frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):**

- diarreia
- sensação de doença
- rubor, dor, comichão, nódoa negra ou hemorragia no local da injeção
- sensação de cansaço
- dor na boca ou de garganta
- contagem dos glóbulos brancos baixa
- infecções da pele por tinha (fúngicas) (incluindo nos pés e virilha)
- gripe
- dor de cabeça
- dor articular
- dor muscular.

**Alguns efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar mais do que 1 em 1.000 pessoas)**

- infecção por candidíase (fúngica) na boca, garganta ou órgãos genitais
- secreção ocular com comichão, vermelhidão e inchaço (conjuntivite).

A maioria destes efeitos secundários são ligeiros a moderados. Se algum destes efeitos secundários se tornar grave, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Kyntheum**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa pré-cheia após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem exterior para proteger da luz.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Kyntheum pode ser mantido à temperatura ambiente até 25°C, na embalagem exterior, durante 14 dias. Deite fora Kyntheum se este não for utilizado dentro dos 14 dias de armazenamento à temperatura ambiente.

Não utilize este medicamento se verificar que a solução se apresente turva ou com descoloração ou contenha grumos, flocos ou partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Kyntheum**

- A substância ativa é brodalumab. Cada seringa pré-cheia contém 210 mg de brodalumab em 1,5 ml de solução.
- Os outros ingredientes são prolina, glutamato, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Kyntheum e conteúdo da embalagem**

Kyntheum é uma solução injetável que é límpida a ligeiramente pérola, incolor a ligeiramente amarelada, sem partículas.

Kyntheum está disponível em embalagens individuais contendo 2 seringas pré-cheias e em embalagens múltiplas contendo 6 (3 embalagens de 2) seringas pré-cheias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante da embalagem individual contendo 2 seringas pré-cheias**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Países Baixos

### **Fabricante da embalagem múltipla contendo 6 (3 embalagens de 2) seringas pré-cheias**

Laboratoires LEO  
39 route de Chartres  
28500 Vernouillet  
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

#### **Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

#### **Malta**

PHARMA-COS LTD  
Tel: +356 2144 1870

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

LEO Pharma  
Tél: +33 1 3014 4000

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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 Romania  
Tel: +40 213121963

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

**United Kingdom**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Instruções de utilização:  
Kyntheum (brodalumab)  
Solução injetável em seringa pré-cheia**

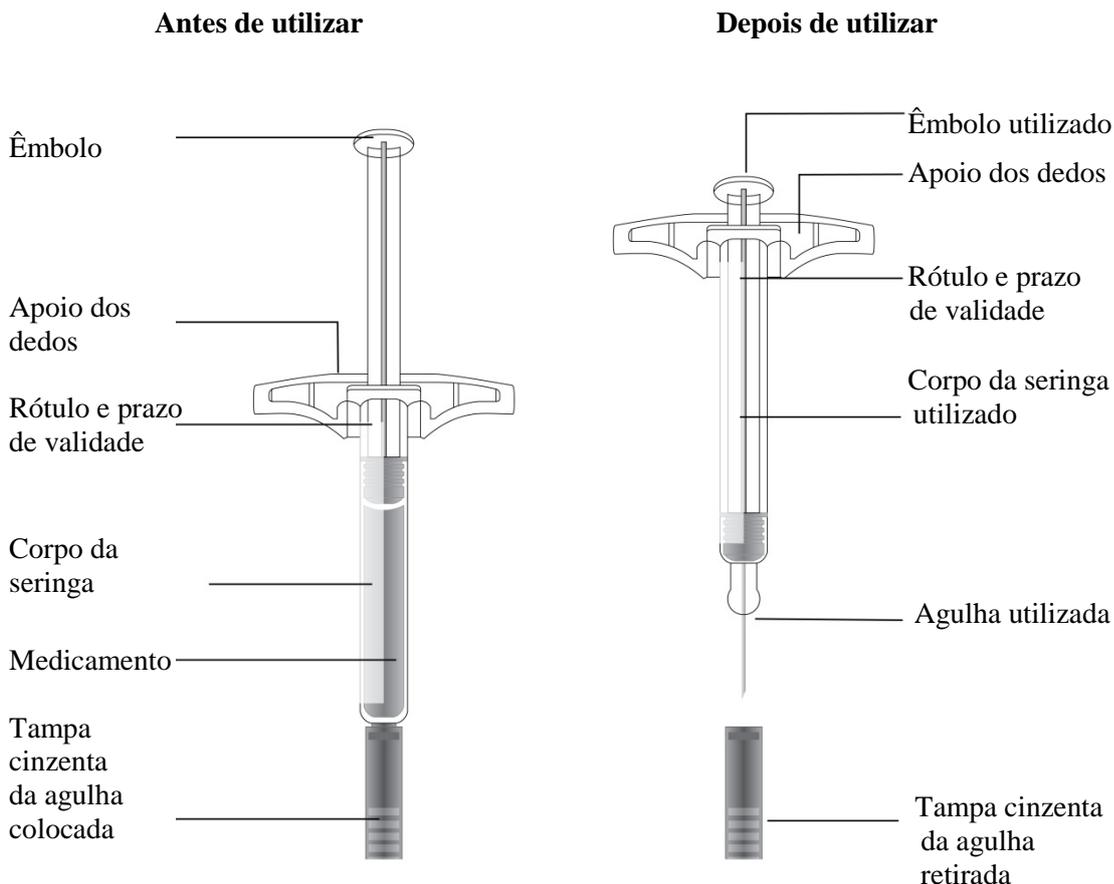
**Para utilização por via subcutânea**

Kyntheum está disponível como uma seringa pré-cheia de utilização única. Cada seringa contém uma dose de 210 mg de Kyntheum. O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro irão dizer-lhe com que frequência deve injetar o medicamento. **Cada seringa pré-cheia de Kyntheum pode ser utilizada apenas uma vez.**

**Caso o seu médico decida que o doente ou um prestador de cuidados pode de administrar as suas injeções em casa, o doente deve receber formação sobre a forma correta de preparar e injetar Kyntheum. Não tente injetar-se a si próprio antes de o seu profissional de saúde lhe mostrar a forma correta para administrar as injeções.**

**Leia com atenção todas as instruções antes de utilizar a seringa pré-cheia de Kyntheum.** Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se o doente ou o seu prestador de cuidados tiverem alguma dúvida sobre a forma correta para injetar Kyntheum.

**Componentes**



**Importante:** A agulha encontra-se no interior

## Importante

Antes de utilizar uma seringa pré-cheia de Kyntheum, leia estas informações importantes:

### Conservar as suas seringas pré-cheias de Kyntheum

- Manter fora da vista e do alcance das crianças.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz ou de danos físicos.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Se necessário, pode conservar a seringa pré-cheia de Kyntheum à temperatura ambiente até 25°C, até 14 dias. Deite fora Kyntheum que tenha sido conservado à temperatura ambiente durante mais de 14 dias.
- **Não** congelar.

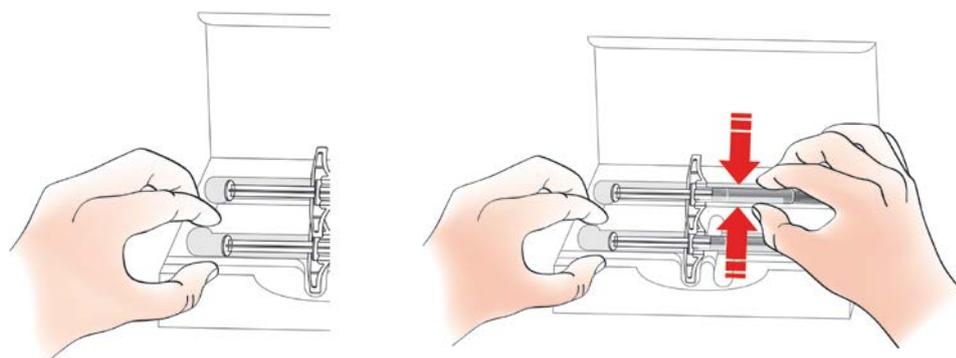
### Utilizar a sua seringa pré-cheia de Kyntheum

- **Não** utilize após o prazo de validade no rótulo.
- **Não** agitar.
- **Não** retire a tampa cinzenta da agulha até estar preparado para injetar.
- **Não** utilize uma seringa pré-cheia de Kyntheum caso esta tenha caído numa superfície dura. Esta é uma precaução para o caso de a seringa estar partida.

### Passo 1: Preparação

#### A. Retire a seringa pré-cheia de Kyntheum da caixa

Pegue no corpo da seringa para retirar a seringa do tabuleiro.



Coloque um dedo na extremidade do tabuleiro para o segurar enquanto retira a seringa

**Pegue aqui**

Volte a colocar a caixa com as seringas não utilizadas no frigorífico.

Por razões de segurança:

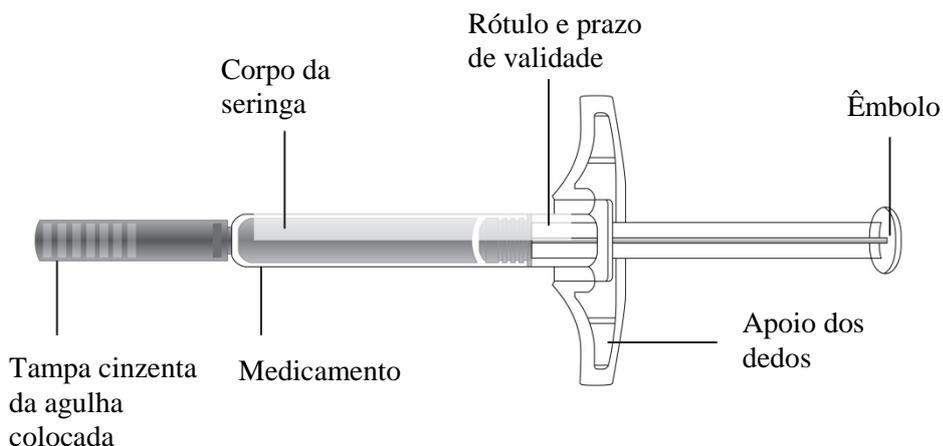
- **Não** segure o êmbolo.
- **Não** aperte a tampa cinzenta da agulha.
- **Não** retire a tampa cinzenta da agulha até estar preparado para injetar.
- **Não** retire os apoios dos dedos. Estes fazem parte da seringa.

Deixe a seringa à temperatura ambiente durante pelo menos **30** minutos antes da injeção.

- **Não** volte a colocar a seringa no frigorífico depois de esta ter atingido a temperatura ambiente.
- **Não** tente aquecer a seringa utilizando uma fonte de calor, como a água quente ou um micro-ondas.
- **Não** deixe a seringa à luz solar direta.
- **Não** agite a seringa.

**Importante:** Pegue sempre na seringa pré-cheia pelo corpo da seringa.

## B. Verifique a seringa pré-cheia de Kyntheum



**Pegue sempre na seringa pelo corpo da seringa.**

**Certifique-se de que o medicamento na seringa é límpido a ligeiramente nacarado e incolor a ligeiramente amarelado.**

- **Não** utilize a seringa se:
  - o medicamento se apresentar turvo ou com descoloração ou contiver flocos ou partículas
  - qualquer componente parecer rachado ou partido.

## C. Reúna todos os materiais de que necessita

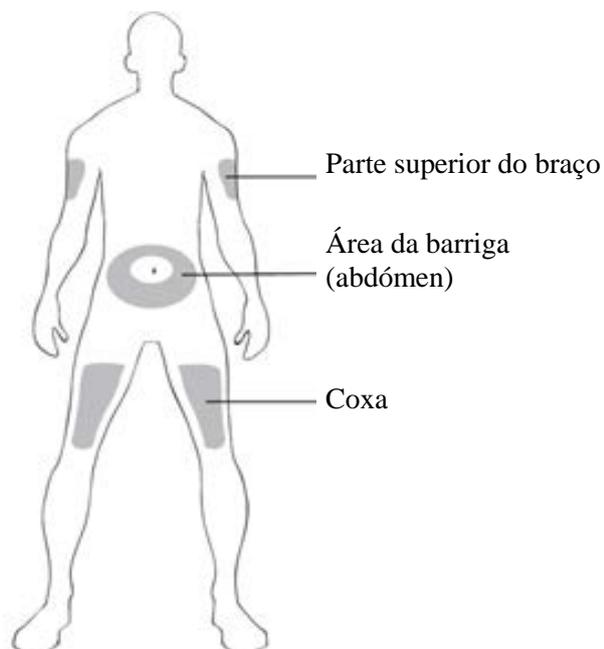
Lave as mãos cuidadosamente com água e sabão.

Numa superfície de trabalho limpa e bem iluminada, coloque:

- a nova seringa
- toalhetes com álcool
- uma bola de algodão ou gaze
- um penso rápido
- um contentor para eliminação de objetos cortantes (a cor e o aspeto do contentor podem diferir consoante os requisitos nacionais).



#### D. Prepare e limpe a área em que irá injetar



#### O doente ou o seu prestador de cuidados podem utilizar:

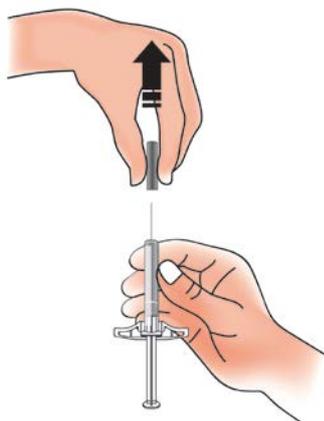
- a sua coxa
- a sua área da barriga (abdómen), exceto na área de 5 centímetros em volta do umbigo.

#### Apenas o seu prestador de cuidados pode utilizar:

- a área externa da parte superior do seu braço.
- **Não** injete em áreas em que a pele está sensível, com nódulos negros, vermelha ou dura.
- Evite injetar em áreas com cicatrizes ou marcas de distensão (estrias).
- Evite injetar diretamente em manchas ou lesões da pele com relevo, espessas, vermelhas ou escamosas
- Limpe com um toalhete com álcool a área em que planeia injetar. Deixe a sua pele secar.
- **Não** volte a tocar nesta área antes da injeção.
- Se pretender utilizar a cada vez a mesma área de injeção, certifique-se de que não é exatamente no mesmo ponto que utilizou para uma injeção anterior.

#### Passo 2: Preparar-se para a injeção

#### E. Quando estiver preparado para injetar, tire a tampa cinzenta da agulha diretamente e afastada do seu corpo

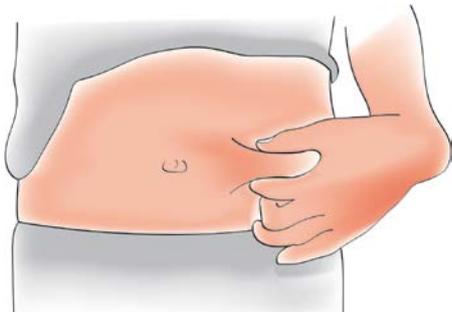


Coloque a tampa da agulha no contentor disponibilizados para eliminação de objetos cortantes.

- **Não** torça ou dobre a tampa cinzenta da agulha.
- **Não** volte a colocar a tampa cinzenta da agulha na seringa.

É normal ver uma gota de líquido na ponta da agulha.

#### **F. Aperte a sua pele para criar uma superfície firme**



Aperte a pele firmemente entre os dedos e o polegar, criando uma área com uma extensão de cerca de 5 centímetros.

**Importante:** Mantenha a pele apertada até depois de ter injetado.

#### **Passo 3: Injetar**

**G. Segure a pele apertada. Com a tampa cinzenta da agulha retirada, insira a seringa na sua pele a um ângulo entre 45 e 90 graus**

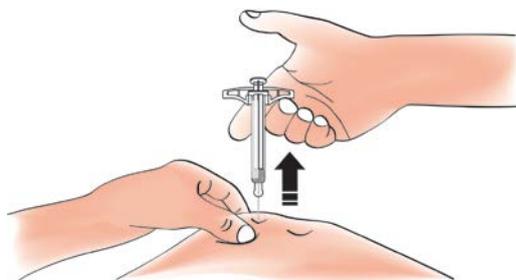


**Não** coloque o seu dedo no êmbolo enquanto está a inserir a agulha.

**H. Com uma pressão lenta e contínua, pressione o êmbolo completamente para baixo até este parar de se mover**



**I. Depois de terminar, solte o seu polegar. Em seguida, gentilmente, retire a seringa da sua pele**



**Importante:** Quando remover a seringa, se parecer que o medicamento ainda está no corpo da seringa, significa que não recebeu a dose completa. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente.

#### **Passo 4: Terminar**

##### **J. Deite fora a seringa utilizada e a tampa cinzenta da agulha**



- Coloque a sua seringa pré-cheia utilizada num contentor para eliminação de objetos cortantes resistente à perfuração imediatamente após a utilização.
- **Não** reutilize a seringa.
- **Não** recicle a seringa ou o contentor para eliminação de objetos cortantes nem os coloque no lixo doméstico.

**Importante:** Mantenha sempre o contentor para eliminação de objetos cortantes fora da vista e do alcance das crianças.

##### **K. Verificar o local da injeção**

Se houver sangue, pressione uma bola de algodão ou gaze no seu local da injeção. **Não** esfregue o local da injeção. Cubra com um penso rápido, se necessário.