

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kyntheum 210 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 210 mg brodalumab in 1,5 ml oplossing.
1 ml oplossing bevat 140 mg brodalumab.

Brodalumab is een recombinant, humaan, monoklonaal antilichaam dat wordt geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

De oplossing is helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel en vrij van deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kyntheum is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaquepsoriasis bij volwassen patiënten die in aanmerking komen voor systemische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Kyntheum is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en supervisie van een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van psoriasis.

Dosering

De aanbevolen dosis is 210 mg toegediend per subcutane injectie in de weken 0, 1 en 2, gevolgd door 210 mg elke 2 weken.

Overweeg te stoppen met de behandeling bij patiënten die na 12 tot 16 weken behandeling geen respons hebben laten zien. Enkele patiënten die aanvankelijk een gedeeltelijke respons vertonen, kunnen met voortgezette behandeling na 16 weken alsnog een verbetering laten zien.

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Een dosisaanpassing voor oudere patiënten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nier- en leverfunctie

Kyntheum is in deze patiëntenpopulaties niet onderzocht. Er kan geen aanbeveling met betrekking tot de dosering worden gedaan.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Kyntheum bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Kyntheum wordt toegediend door middel van subcutane injectie. Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Kyntheum mag niet worden geïnjecteerd op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood, hard, dik of schilferig is, of psoriasis vertoont. De voorgevulde spuit niet schudden.

Na de juiste training in de subcutane injectietechniek kunnen patiënten Kyntheum zelf injecteren als de arts dit nodig acht. Patiënten moet worden verteld dat ze de volledige hoeveelheid Kyntheum moeten injecteren volgens de instructies in de bijsluiter. De bijsluiter bevat uitgebreide instructies voor de toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Actieve ziekte van Crohn.

Klinisch belangrijke actieve infecties (bijvoorbeeld actieve tuberculose, zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk worden geregistreerd.

Ziekte van Crohn

Er zijn weinig gegevens bekend bij patiënten met een geschiedenis van de ziekte van Crohn. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Kyntheum aan patiënten met een geschiedenis van de ziekte van Crohn. Patiënten met een geschiedenis van de ziekte van Crohn moeten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van een actieve ziekte van Crohn. De behandeling dient permanent te worden gestaakt als exacerbaties van de ziekte van Crohn bij patiënten worden waargenomen.

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag, waaronder geslaagde suïcide, zijn gemeld bij patiënten die worden behandeld met Kyntheum. Het merendeel van de patiënten met suïcidaal gedrag heeft een voorgeschiedenis van depressie en/of suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag. Er is geen oorzakelijk verband vastgesteld tussen behandeling met Kyntheum en een verhoogd risico op suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag.

De voordelen en risico's van een behandeling met Kyntheum bij patiënten met een geschiedenis van depressie en/of suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag, of bij patiënten die dergelijke symptomen ontwikkelen, dienen zorgvuldig te worden afgewogen. Patiënten, zorgverleners en familie moeten worden gewezen op de noodzaak alert te zijn op het ontstaan of verergeren van depressie, suïcidale ideatie, angst of andere stemmingsveranderingen. Ook moet hen worden verteld dat zij contact moeten opnemen met hun medisch zorgverlener als dergelijke voorvallen zich voordoen. Bij patiënten met nieuwe of verergerde symptomen van depressie en/of suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag, wordt aanbevolen de behandeling met Kyntheum te stoppen.

Infecties

Kyntheum kan het risico op infecties verhogen.

In het placebogecontroleerde klinische onderzoek van 12 weken bij patiënten met psoriasis, zijn ernstige infecties waargenomen bij 0,5% van de patiënten die Kyntheum kregen (zie rubriek 4.8).

Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van Kyntheum wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie. Patiënten moeten worden geïnstrueerd een arts te raadplegen in geval van klachten en verschijnselen die duiden op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, moet de patiënt nauwlettend worden gevolgd en mag Kyntheum pas weer worden toegediend zodra de infectie is verdwenen.

In klinische onderzoeken zijn geen gevallen van actieve tuberculose gemeld. Kyntheum mag echter niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose. Bij patiënten met latente tuberculose moet voorafgaand aan de start van een behandeling met Kyntheum antituberculotherapie worden overwogen.

Verlaagd absoluut neutrofielenaantal

Gedurende de placebogecontroleerde klinische onderzoeksperiode van 12 weken bij patiënten met psoriasis, werd een afname in het absolute neutrofielenaantal (ANC) waargenomen bij 5,6% van de patiënten die Kyntheum kregen. Deze afname was tijdelijk en reversibel. Graad 3 en 4 werden incidenteel waargenomen. Geen van de graad 3 of 4 ANC-afnamen bij patiënten met psoriasis werd in verband gebracht met een ernstige infectie (zie ook rubriek 4.8).

Vaccinaties

Het wordt aanbevolen dat patiënten alle immunisaties in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor immunisatie krijgen voorafgaand aan de start van een behandeling met Kyntheum. Levende vaccins mogen niet gelijktijdig met Kyntheum worden toegediend (zie rubriek 4.5). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de respons op levende vaccins of het risico op infectie, of overdracht van infectie na toediening van levende vaccins bij patiënten die worden behandeld met Kyntheum.

Vaccinatie van zuigelingen

Vaccinatie van zuigelingen met levende vaccins na blootstelling aan Kyntheum in het derde trimester moet worden overlegd met een arts (zie ook rubriek 4.6).

Gelijktijdige immunosuppressieve therapie

De veiligheid en werkzaamheid van Kyntheum in combinatie met immunosuppressiva, waaronder biologicals of fotherapie, zijn niet beoordeeld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende vaccins mogen niet gelijktijdig met Kyntheum worden toegediend (zie rubriek 4.4).

De vorming van CYP450-enzymen kan worden gewijzigd door verhoogde spiegels van bepaalde cytokinen (zoals IL-1, IL-6, IL-10, TNF α , IFN) tijdens chronische ontsteking. Hoewel een rol voor interleukine (IL)-17A en IL-17RA in de regulatie van CYP450-enzymen niet is gemeld, werd het effect van brodalumab op de CYP3A4/3A5-activiteit geëvalueerd in een geneesmiddeleninteractieonderzoek.

Bij patiënten met matige of ernstige plaquepsoriasis verhoogde een enkele subcutane dosis van 210 mg brodalumab de blootstelling aan het CYP3A4/3A5-substraat midazolam met 24%. Afgaande op de mate van verandering bij blootstelling aan midazolam, is geen dosisaanpassing van CYP3A4/3A5-substraten nodig bij gelijktijdige toediening met Kyntheum.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 12 weken na de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van brodalumab bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Van humaan IgG2 is bekend dat het de placentamembraan passeert. Brodalumab is een humaan IgG2 en daarom is het mogelijk dat het wordt overgebracht van de moeder op de ontwikkelende foetus. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Kyntheum te vermijden tijdens de zwangerschap.

Aangezien het metabolisme van brodalumab bij kinderen onbekend is, dienen de voordelen en risico's van blootstelling van het kind aan levende vaccins na blootstelling aan Kyntheum in het derde trimester te worden besproken met een arts.

Borstvoeding

Het is niet bekend of brodalumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Brodalumab is een monoklonaal antilichaam en is naar verwachting aanwezig in de eerste melk en in geringe concentraties daarna.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Kyntheum moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van brodalumab op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen en op het aantal zaadcellen en op de motiliteit en morfologie van het sperma (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Kyntheum heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij alle met Kyntheum behandelde patiënten waren artralgie (4,6%), hoofdpijn (4,3%), vermoeidheid (2,6%), diarree (2,2%) en orofaryngeale pijn (2,1%).

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen uit klinische onderzoeken (Tabel 1) zijn gerangschikt volgens de systeem/orgaanklassen van de MedDRA-gegevensbank. Binnen elk systeem / elke orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt op frequentie, waarbij de meest frequente bijwerkingen bovenaan in de lijst staan. Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt op volgorde van afnemende ernst. De frequentie categorie voor elke bijwerking is vastgesteld volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Lijst met bijwerkingen in klinische onderzoeken

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Griep Tinea-infecties (waaronder tinea pedis, tinea versicolor, tinea cruris)
	Soms	Candida-infecties (waaronder orale en genitale infecties en slokdarminfecties)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Neutropenie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Soms	Conjunctivitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Orofaryngeale pijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Diarree Nausea
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Artralgie Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid Injectieplaatsreacties (waaronder erytheem, pijn, pruritus, kneuzing, bloeding op de injectieplaats)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In de 12 weken durende, placebogecontroleerde periode van het onderzoek naar plaquepsoriasis werden infecties gemeld bij 25,4% van de patiënten behandeld met Kyntheum, vergeleken met 23,4% van de patiënten behandeld met placebo. De meeste infecties bestonden uit nasofaryngitis, bovensteluchtweginfectie, faryngitis, urineweginfecties, bronchitis en griep, waardoor het staken van de behandeling niet noodzakelijk was. Ernstige infecties deden zich voor bij 0,5% van de patiënten behandeld met Kyntheum en bij 0,2% van de patiënten behandeld met placebo. Hogere percentages schimmelinfecties, voornamelijk niet-ernstige huid- en mucosale Candida-infecties, werden waargenomen bij patiënten behandeld met Kyntheum, vergeleken met patiënten behandeld met placebo, 1,8% vs. 0,9% respectievelijk. Eén ernstig geval van cryptokokkenmeningitis en één ernstig geval van coccidioides-infectie werden in klinische onderzoeken waargenomen (zie rubriek 4.4).

Tot en met week 52 waren de voor blootstelling gecorrigeerde incidentieratio's (per 100 patiëntjaren) van infectie 114,6 voor patiënten behandeld met Kyntheum en 118,1 voor patiënten behandeld met ustekinumab. De voor blootstelling gecorrigeerde incidentieratio's (per 100 patiëntjaren) van ernstige infecties waren 1,3 voor patiënten behandeld met Kyntheum en 1,0 voor patiënten behandeld met ustekinumab.

Neutropenie

In de 12 weken durende, placebogecontroleerde periode van klinische onderzoeken werd neutropenie gemeld bij 0,8% van de patiënten behandeld met Kyntheum vergeleken met 0,5% van de patiënten behandeld met placebo. De meeste bijwerkingen in de vorm van neutropenie met Kyntheum waren licht, tijdelijk en reversibel van aard.

Bij 0,4% van de patiënten behandeld met Kyntheum werd neutropenie graad 3 en 4 gerapporteerd, vergeleken met 0,2% van de patiënten behandeld met ustekinumab en niemand van de patiënten behandeld met placebo. Er werden geen ernstige infecties in verband gebracht met neutropenie.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken naar psoriasis (0,3% van deze patiënten had bij aanvang antistoffen tegen brodalumab), ontwikkelde 2,7% (122/4461) van de met Kyntheum behandelde patiënten antistoffen

tegen brodalumab bij maximaal 52 weken behandeling. Geen van deze patiënten had neutraliserende antistoffen.

Er werd geen bewijs van veranderd farmacokinetisch profiel, klinische respons of veiligheidsprofiel in verband gebracht met de ontwikkeling van antistoffen tegen brodalumab.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Doses tot 700 mg zijn in klinische onderzoeken intraveneus toegediend zonder bewijs van dosisbepalende toxiciteit. In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te monitoren op klachten of verschijnselen van bijwerkingen en onmiddellijk te beginnen met een geschikte symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, interleukineremmers, ATC-code: L04AC12

Werkingsmechanisme

Brodalumab is een recombinant, volledig humaan IgG2-monoklonaal antilichaam dat met hoge affiniteit bindt aan humaan IL-17RA en de biologische activiteit blokkeert van de pro-inflammatoire cytokinen IL-17A, IL-17F, IL-17A/F-heterodimeer en IL-25. Hierdoor remt brodalumab de ontsteking en de klinische symptomen van psoriasis. IL-17RA is een eiwit dat tot expressie komt op het celoppervlak en een vereist bestanddeel van receptorcomplexen die door meerdere cytokinen van de IL-17-familie worden gebruikt. Er is melding gemaakt van verhoogde IL-17-cytokinefamilieconcentraties bij psoriasis. IL-17A, IL-17F en IL-17A/F-heterodimeer hebben een pleiotrope werking, waaronder inductie van pro-inflammatoire mediators zoals IL-6, GRO α en G-CSF uit epitheelcellen, endotheelcellen en fibroblasten die weefselontsteking bevorderen. Blokkering van IL-17RA remt de door cytokine IL-17 gemedieerde respons, wat leidt tot normalisatie van de ontsteking van de huid.

Farmacodynamische effecten

In psoriatische plaques zijn verhoogde spiegels van IL-17A, IL-17C en IL-17F genexpressie aangetroffen. Verhoogde expressie van IL-12B en IL-23A, de genen voor de twee subeenheden van IL-23, een upstream activator van expressie van IL-17A en IL-17F, zijn ook in psoriatische plaques aangetroffen. Het is aangetoond dat behandeling met Kyntheum bij psoriasispatiënten de gehalten van IL-17A en de markers van celproliferatie en epidermale dikte in laesionale en niet-laesionale huidbiopten tot maximaal 12 weken na de behandeling verlaagt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Kyntheum werden onderzocht bij 4373 volwassen patiënten met plaquepsoriasis in drie multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische fase 3-onderzoeken (AMAGINE-1, AMAGINE-2 en AMAGINE-3). In AMAGINE-2 en AMAGINE-3 werd ook onderzoek gedaan versus een actieve comparator (ustekinumab). Alle drie de onderzoeken omvatten een 12 weken durende placebogecontroleerde inductiefase, een dubbelblinde fase van 52 weken en een open-label langetermijnverlenging.

Ingeschreven patiënten kwamen in aanmerking voor systemische therapie, waaronder fotherapie, en biologische en non-biologische therapie. Ongeveer 21% van de patiënten had een geschiedenis van

psoriatische artritis. Ongeveer 30% van de patiënten kreeg eerder een biological en bij 12% van de patiënten was er sprake van falen van biologicals.

Patiënten waren voornamelijk man (69%) en blank (91%), met een gemiddelde leeftijd van 45 jaar (18 tot 86 jaar), van wie 6,1% >65 jaar en 0,3% >75 jaar. Patiënten in alle behandelgroepen hadden een PASI-score (Psoriasis Area Severity Index) bij baseline die varieerde van 9,4 tot 72 (mediaan: 17,4) en een aangedaan LO (lichaamsoppervlak) bij baseline dat varieerde van 10 tot 97 (mediaan: 21). De sPGA-score bij baseline varieerde van “3 (matig)” (58%) tot “5 (zeer ernstig)” (5%).

AMAGINE-1 werd uitgevoerd met 661 patiënten. Het onderzoek omvatte een 12 weken durende dubbelblinde, placebogecontroleerde inductiefase gevolgd door een dubbelblinde fase van beëindiging en herbehandeling tot maximaal 52 weken. Patiënten gerandomiseerd naar Kyntheum kregen 210 mg of 140 mg in week 0 (dag 1), week 1 en week 2, gevolgd door dezelfde dosis elke 2 weken. In week 12 werden de patiënten die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar Kyntheum en sPGA-responders (0 of 1) waren, opnieuw gerandomiseerd om placebo of opnieuw Kyntheum te krijgen in de inductiedosis. Patiënten die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar placebo en patiënten die niet voldeden aan de criteria voor her-randomisatie, kregen Kyntheum 210 mg elke twee weken vanaf week 12. Herbehandeling was beschikbaar in of na week 16 voor patiënten met een terugkeer van de ziekte en noodbehandeling was beschikbaar na 12 weken van herbehandeling.

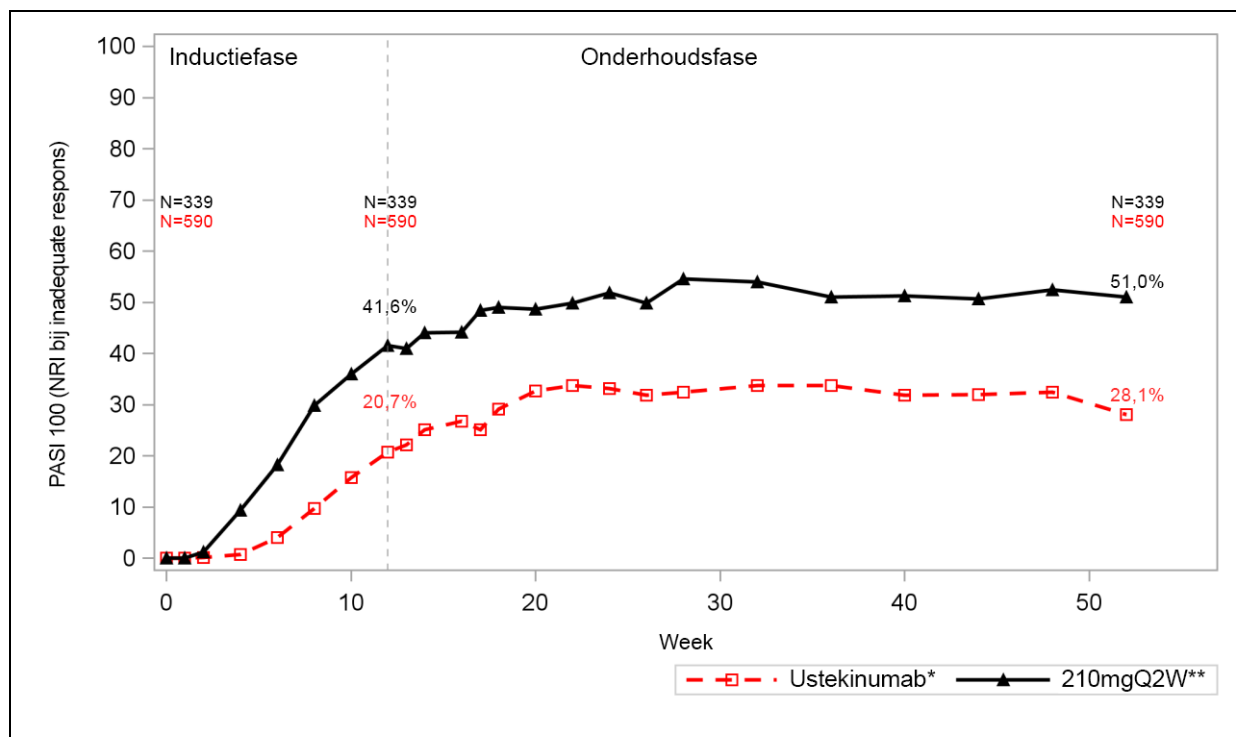
AMAGINE-2 en AMAGINE-3 waren identieke placebo- en ustekinumab-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij respectievelijk 1831 en 1881 patiënten. Beide onderzoeken omvatten een 12 weken durende, dubbelblinde, placebo- en ustekinumab-gecontroleerde inductiefase gevolgd door een dubbelblinde onderhoudsfase tot maximaal 52 weken. Patiënten gerandomiseerd naar Kyntheum kregen in de inductiefase 210 mg of 140 mg in week 0 (dag 1), week 1 en week 2, gevolgd door dezelfde dosis elke 2 weken. Patiënten gerandomiseerd naar ustekinumab kregen 45 mg (voor patiënten van ≤ 100 kg) en 90 mg (voor patiënten van > 100 kg) in de weken 0, 4 en 16, gevolgd door dezelfde dosis elke 12 weken. In week 12 werden de patiënten die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar Kyntheum opnieuw gerandomiseerd voor behandeling met ofwel 210 mg elke 2 weken, of 140 mg elke 2 weken, of 140 mg elke 4 weken, of 140 mg elke 8 weken gedurende de onderhoudsfase. Patiënten die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar placebo, kregen elke 2 weken Kyntheum 210 mg, beginnend in week 12. In week 12 kregen patiënten in de ustekinumab-groep verder ustekinumab toegediend en werden vervolgens ingesteld op Kyntheum 210 mg elke 2 weken in week 52. Noodbehandeling was beschikbaar in of na week 16 voor patiënten met een inadequate respons van eenmalig sPGA van ≥ 3 of voortdurend sPGA van 2 gedurende ten minste een periode van 4 weken.

Tabel 2: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsresultaten

	AMAGINE-1		AMAGINE-2 en AMAGINE-3		
	Placebo	Kyntheum 210 mg Q2W	Placebo	Kyntheum 210 mg Q2W	Ustekinumab
n gerandomiseerd	220	222	624	1236	613
n voltooid Week 12	209	212	601	1205	594
n in onderhoud	84	83	n.v.t.	339	590
n voltooid Week 52	2	74	n.v.t.	236	300
PASI					
PASI _{score} bij baseline (gemiddelde±SD)	19,7±7,7	19,4±6,6	20,2±8,4	20,3±8,3	20,0±8,4
PASI 75 Week 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PASI 75 Week 52 (%)	0	87*	n.v.t.	65	48
sPGA (%)					
sPGA 0 of 1 Week 12	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 of 1 Week 52	0	83*	n.v.t.	65	45
PSI					
PSI _{score} bij baseline (gemiddelde±SD)	19,0±6,7	18,9±6,7	18,8±6,9	18,7±7,0	18,8±6,9
PSI _{responder} Week 12 (%)	4	61*	7	64*	54*
Q2W = elke 2 weken PSI = Psoriasis Symptom Inventory. PSI-responder: totale score ≤8 waarbij geen enkel item >1 scoort; SD: standaarddeviatie.					
Non-responder imputatie is gebruikt in geval van ontbrekende gegevens. Door nieuwe randomisatie naar andere onderzochte doseringsschema's, is 'n-in onderhoud' substantieel lager dan 'n-gerandomiseerd' naar meerdere armen. De onderhoudsfase in AMAGINE-2 en -3 omvat geen placebo. *p-waarde vs. overeenkomend placebo, aangepast voor stratificatiefactoren <0,001					

De PASI 75-respons na 2 weken varieerde tussen 20% en 25% in de fase 3-onderzoeken, vergeleken met placebo (0% tot 0,6%) en ustekinumab (3% tot 3,5%).

Afbeelding 1: PASI 100-respons tijdens de inductie- en onderhoudsfase voor Kyntheum en ustekinumab (AMAGINE-2 en AMAGINE-3, beide)



n = aantal patiënten bij baseline, in week 12 en in week 52

Q2W = elke 2 weken

* Patiënten kregen ustekinumab toegediend in de inductiefase en kregen vervolgens ustekinumab toegediend in de onderhoudsfase

** Patiënten kregen Kyntheum 210 mg elke 2 weken in de inductiefase en werden opnieuw gerandomiseerd naar Kyntheum 210 mg elke 2 weken in de onderhoudsfase

NRI= Non-responder toerekening

In alle drie de klinische onderzoeken, leverde onderzoek op leeftijd, geslacht, ras, gebruik van eerdere systemische of fotherapie, gebruik van eerdere biologicals en falen van biologicals geen verschillen op in de respons voor alle voornaamste eindpunten [PASI 75, PASI 100, sPGA (0 of 1) en sPGA gaaf (0)] voor Kyntheum in deze subgroepen.

Naast de primaire werkzaamheidseindpunten werden klinisch belangrijke verbeteringen waargenomen bij psoriasis capitis (gemeten met de PSSI, Psoriasis Scalp Severity Index) in week 12 (AMAGINE-1) en bij nagelpsoriasis (gemeten met NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index) in week 12 en 52 (AMAGINE-1, -2 en -3).

Kwaliteit van leven/door patiënten gemelde resultaten

Het percentage patiënten dat een PSI-score behaalde van 0 (geen) of 1 (licht) voor elke klacht (jeuk, branden, steken, pijn, roodheid, schubvorming, kloofvorming en afschilfering) in week 12, wordt weergegeven in tabel 2.

Het percentage patiënten dat in week 12 een DLQI-score (Dermatology Life Quality Index) behaalde van 0 of 1, was 56%, 61%, 59% in de Kyntheum 210 mg-groep en 5%, 5%, 7% in de placebogroep in respectievelijk AMAGINE-1, -2 en -3 (gecorrigeerde p-waarde <0,001) en 44% in de ustekinumab-groepen (AMAGINE-2 en -3).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kyntheum in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten met plaquepsoriasis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Op grond van farmacokinetische populatiemodellen was de verwachte accumulatie na 20 weken dosering 2,5-voudig. Bij patiënten met matige tot ernstige plaquepsoriasis was na een enkele subcutane toediening van Kyntheum 210 mg de gemiddelde maximale serumconcentratie (C_{max}) 13,4 mcg/ml (standaard deviatie [SD] = 7,29 mcg/ml). De gemiddelde tijd tot piekconcentratie (T_{max}) was 3,0 dagen (bereik: 2,0 tot 4,0 dagen) en de gemiddelde oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve tot de laatst meetbare concentratie (AUC_{last}) was 111 mcg*dag/ml (SD = 64,4 mcg*dag/ml). De verwachte subcutane biobeschikbaarheid van brodalumab was op basis van farmacokinetische populatiemodellen 54,7% (relatieve standaardfout [RSE] = 4,25%).

De waargenomen farmacokinetische parameters tijdens de steady-state (weken 10-12) waren: de gemiddelde oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve bij steady-state (AUC) over het doseringsinterval (AUC_{tau}) was 227,4 mcg*dag/ml (SD = 191,7 mcg*dag/ml); overeenkomend met gemiddelde concentratie ($C_{av,ss}$) van 16,2 mcg/ml, de gemiddelde C_{max} was 20,9 mcg/ml (SD = 17,0 mcg/ml) en de gemiddelde minimale serumconcentratie in week 12 (C_{trough}) was 9,8 mcg/ml (SD = 11,2 mcg/ml).

Distributie

Op grond van een farmacokinetisch populatiemodel was het verwachte gemiddelde verdelingsvolume van brodalumab bij steady-state ongeveer 7,24 l.

Biotransformatie

Brodalumab is een IgG2-monoklonaal antilichaam en wordt op dezelfde manier als endogeen immunoglobuline via intracellulair katabolisme gemetaboliseerd in kleine peptiden en aminozuren.

Eliminatie

Na subcutane toediening van 210 mg vertoont brodalumab een niet-lineaire farmacokinetiek die typerend is voor een monoklonaal antilichaam dat een doelgedieerde geneesmiddeldispositie ondergaat.

De klaring van brodalumab neemt bij toenemende doses af en de blootstelling is hoger dan proportioneel aan de dosis. Bij een 3-voudige toename van de subcutane dosis brodalumab van 70 tot 210 mg, stegen de C_{max} en AUC_{0-t} van brodalumab in serum bij steady-state respectievelijk ca. 18- en 25-voudig.

Na een enkele subcutane toediening van brodalumab 210 mg bij patiënten met plaquepsoriasis, was de schijnbare klaring (CL/F) 2,95 l/dag.

Op grond van een farmacokinetisch populatiemodel was de verwachting dat 63 dagen na het staken van steady-state dosering van brodalumab 210 mg toegediend elke 2 weken, de serumconcentraties brodalumab bij 95% van de patiënten tot onder de detectielimiet (0,05 mcg/ml) zouden dalen. De brodalumabconcentraties onder de bepaalbaarheidsgrens LLOQ (Lower Limit of Quantification) werden in verband gebracht met IL-17-receptorbezetting tot 81%.

Op grond van een farmacokinetisch populatiemodel was de verwachte halfwaardetijd van brodalumab 10,9 dagen bij steady-state na een subcutane dosis van 210 mg elke twee weken.

Invloed van gewicht op de farmacokinetiek

Uit farmacokinetische populatiemodellen blijkt dat de blootstelling afneemt naarmate het lichaamsgewicht hoger is. Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen.

Ouderen

Op grond van een farmacokinetisch populatiemodel is gebleken dat leeftijd geen effect had op de farmacokinetiek van brodalumab, mede gebaseerd op 259 (6%) patiënten van 65-74 jaar en 14 (0,3%) patiënten ≥ 75 jaar, op een totale farmacokinetische populatie van 4271 patiënten met plaquepsoriasis.

Verminderde nier- of leverfunctie

Er zijn geen farmacokinetische gegevens bekend bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie. Eliminatie via de nieren van ongewijzigde brodalumab, een IgG-monoklonaal antilichaam, is naar verwachting laag en van weinig invloed. Brodalumab wordt naar verwachting voornamelijk geëlimineerd via katabolisme en een verminderde leverfunctie heeft naar verwachting geen invloed op de klaring.

Overige populaties

De farmacokinetiek van brodalumab was bij Japanse en niet-Japanse patiënten met psoriasis vergelijkbaar.

Uit farmacokinetische populatieanalyse blijkt dat het geslacht geen effect heeft op de farmacokinetiek van brodalumab.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Uit een populatie-farmacokinetisch/farmacodynamisch model, ontwikkeld met gebruik van alle beschikbare gegevens, bleek dat bij een dosis van 210 mg elke 2 weken 90% van alle patiënten naar verwachting een dalconcentratie groter dan de verwachte IC₉₀-waarde van 1,51 mcg/ml behield. Op basis van een verkennende beschrijvende analyse, werd geen verband waargenomen tussen blootstelling en de incidentie van ernstige infecties en parasitaire aandoeningen, Candida-infecties, virale infecties en suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag. Uit blootstelling-responsanalyse blijkt dat hogere concentraties brodalumab wijzen op een betere PASI- en sPGA-respons.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied toxiciteit bij herhaalde dosering (waaronder eindpunten voor veiligheidsfarmacologie en evaluatie van vruchtbaarheidsgerelateerde eindpunten), en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Onderzoeken naar carcinogeniciteit van brodalumab zijn niet uitgevoerd. Er waren echter geen proliferatieve veranderingen bij cynomolgus-aper die wekelijks een subcutane dosis brodalumab van 90 mg/kg gedurende 6 maanden kregen (AUC-blootstelling 47 maal hoger dan bij menselijke patiënten die Kyntheum 210 mg elke 2 weken kregen). De mutagene potentie van brodalumab is niet beoordeeld; het valt echter niet te verwachten dat monoklonale antilichamen het DNA of chromosomen veranderen.

Bij cynomolgus-aper zijn geen effecten op de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen en op het aantal zaadcellen en de motiliteit en morfologie van het sperma waargenomen na toediening van brodalumab bij doses tot 90 mg/kg eenmaal per week gedurende 6 maanden, (AUC-blootstelling tot 47 maal hoger dan bij menselijke patiënten die elke 2 weken Kyntheum 210 mg kregen).

Bij cynomolgus-aper werden geen effecten op de embryonale, foetale of postnatale (tot 6 maanden) ontwikkeling waargenomen wanneer brodalumab subcutaan werd toegediend gedurende de dracht bij blootstelling tot 27 maal hoger dan die wordt bereikt in menselijke patiënten die Kyntheum 210 mg elke 2 weken op basis de AUC (area under the concentration curve) krijgen. Uit serumconcentraties in apenzuigelingen en konijnfoetussen blijkt een aanzienlijke overgang van brodalumab van de moeder naar de foetus aan het eind van de zwangerschap.

Bij cynomolgus-aper waren na wekelijkse subcutane toediening van brodalumab bij doses tot 90 mg/kg gedurende 6 maanden de brodalumab-gerelateerde effecten beperkt tot injectieplaatsreacties en mucocutane ontsteking die overeenkomen met farmacologische modulatie van hostbewaking voor de commensale flora. Er zijn geen effecten waargenomen op immunofenotypering van het perifere bloed en T-cel afhankelijke antilichaamreactie. In een lokale tolerantietest bij konijnen werd matig tot ernstig oedeem waargenomen na subcutane injectie van een formulering die brodalumab in de klinische concentratie van 140 mg/ml bevatte.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Proline
Glutamaat
Polysorbaat 20
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Kyntheum kan in de buitenverpakking tot 14 dagen bij kamertemperatuur (maximaal 25°C) worden bewaard. Nadat Kyntheum uit de koelkast is gehaald en op kamertemperatuur (maximaal 25°C) is gekomen, moet het binnen 14 dagen worden gebruikt of worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1,5 ml oplossing in een voorgevulde spuit van type I-glas, met roestvrijstalen naald van 0,4x12 mm (27G x ½”) waarop een elastomeren naalddop is geplaatst.

Elke verpakking bevat 2 voorgevulde spuiten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Kyntheum is een steriele oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit. Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. De 'Instructies voor gebruik' bevatten gedetailleerde instructies voor toediening van Kyntheum.

De voorgevulde spuit moet gedurende ten minste 30 minuten op kamertemperatuur komen voordat de injectie wordt toegediend om ongemak op de injectieplaats te voorkomen. De voorgevulde spuit mag niet op een andere manier worden verwarmd. De voorgevulde spuit mag niet worden geschud. De grijze naalddop van de voorgevulde spuit mag niet worden verwijderd terwijl deze op kamertemperatuur komt.

Kyntheum dient visueel te worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring voorafgaand aan de toediening. Kyntheum is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van deeltjes. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de oplossing troebel of verkleurd is of klontjes, vlokken of deeltjes bevat.

De voorgevulde spuit mag niet worden gebruikt als deze op een harde ondergrond is gevallen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1155/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way, West Greenwich,
Rhode Island, 02817
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kyntheum 210 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
brodalumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 210 mg brodalumab in 1,5 ml oplossing (140 mg/1 ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: proline, glutamaat, polysorbaat 20 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

2 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1155/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kyntheum 210 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kyntheum 210 mg injectievloeistof
brodalumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kyntheum 210 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit brodalumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kyntheum en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kyntheum en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Kyntheum is een geneesmiddel dat de werkzame stof brodalumab bevat. Brodalumab is een monoklonaal antilichaam, een speciaal soort eiwit dat zich specifiek bindt aan bepaalde eiwitten in het lichaam.

Brodalumab behoort tot een groep geneesmiddelen die interleukineremmers worden genoemd. Dit geneesmiddel werkt doordat het de activiteit van een eiwit genaamd IL-17 neutraliseert; dit eiwit komt in grotere hoeveelheden voor bij aandoeningen als psoriasis.

Kyntheum wordt gebruikt voor de behandeling van een huidaandoening die plaquepsoriasis wordt genoemd. Deze aandoening veroorzaakt ontsteking en vorming van schilferige plaques op de huid. Kyntheum wordt gebruikt bij volwassenen met matige tot ernstige plaquepsoriasis die voorkomt op grote delen van het lichaam.

U zult baat hebben bij het gebruik van Kyntheum bij psoriasis doordat het de huid verbetert en uw klachten als jeuk, roodheid, schubvorming, steken, kloofvorming, afschilfering en pijn van de huid vermindert.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor brodalumab of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve ziekte van Crohn.
- U heeft een infectie die volgens uw arts ernstig is (bijvoorbeeld actieve tuberculose).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- Als u een geschiedenis van de ziekte van Crohn heeft.
- Als u gedachten aan en pogingen tot zelfdoding, depressie, angst of stemmingsproblemen heeft.
- Als u nu een infectie heeft of als u vaak infecties krijgt.
- Als u een langdurige (chronische) infectie heeft.
- Als u tuberculose heeft, u positief getest bent op tuberculose of u in nauw contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft. U wordt mogelijk eerst behandeld met een geneesmiddel tegen tuberculose voordat u wordt behandeld met dit middel.
- Als u onlangs bent gevaccineerd of u binnenkort gevaccineerd moet worden. U mag bepaalde vaccintypen (de zogenaamde ‘levende vaccins’) niet krijgen tijdens uw behandeling met dit middel.
- Als u in de laatste drie maanden van uw zwangerschap dit middel heeft gebruikt. Overleg in dat geval met uw arts voordat u uw baby laat vaccineren.
- Als u een andere behandeling voor psoriasis krijgt, zoals een ander middel dat de natuurlijke afweer onderdrukt (immunosuppressivum) of fotherapie met ultraviolet (UV) licht.

Neem nadat u met dit middel bent gestart in de volgende gevallen onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige:

- Uw arts heeft u verteld dat u de ziekte van Crohn heeft ontwikkeld.
- U voelt zich depressief of angstig, u heeft gedachten aan zelfdoding of u heeft ongewone stemmingswisselingen.
- U heeft een infectie of verschijnselen van een infectie zoals vermeld in rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”.
- U heeft te horen gekregen dat u tuberculose heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kyntheum wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat het in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

- Gebruikt u naast Kyntheum nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
- U bent onlangs gevaccineerd of u of uw baby moeten gevaccineerd worden. Zie “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” in rubriek “2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Dit middel is niet getest bij zwangere vrouwen en het is niet bekend of dit geneesmiddel schade kan toebrengen aan het ongeboren kind. Het heeft daarom de voorkeur het gebruik van dit middel te vermijden tijdens de zwangerschap. Als u vrouw bent en zwanger kunt worden, wordt u aangeraden een zwangerschap te voorkomen en effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens het gebruik van dit middel en gedurende ten minste 12 weken na de laatste dosis van dit middel.

Het is niet bekend of brodalumab overgaat in de moedermelk. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven. Uw arts helpt u een afweging te maken of u beter kunt stoppen met borstvoeding of met het gebruik van dit middel. U weegt samen het voordeel van borstvoeding voor de baby af tegen het voordeel van behandeling met dit middel voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Kyntheum heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit middel moet u worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met diagnose en behandeling van psoriasis.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel van dit middel wordt er toegediend?

- Uw arts beslist hoeveel van dit middel u nodig heeft en hoe lang. De aanbevolen dosis is 210 mg (één injectie).
- Na de eerste dosis heeft u een wekelijkse injectie nodig in week 1 (een week na de eerste dosis) en week 2 (twee weken na de eerste dosis). Daarna krijgt u een injectie elke twee weken.
- Dit middel is bedoeld voor langdurige behandeling. Uw arts zal regelmatig uw toestand controleren om te zien of de behandeling het gewenste effect heeft. Vertel het uw arts als u denkt dat uw klachten en verschijnselen van psoriasis niet zijn verbeterd nadat u dit middel heeft gebruikt.

Hoe wordt dit middel toegediend?

Kyntheum wordt gegeven als een injectie onder de huid (dit wordt een subcutane injectie genoemd).

Instructies voor zelftoediening

Zie de “Instructies voor gebruik” van dit geneesmiddel voor informatie over de juiste manier om zelf thuis de injecties te bewaren, voor te bereiden en toe te dienen.

- Als uw arts besluit dat u of een zorgverlener thuis de injecties kunnen geven, moeten u of uw zorgverlener een training krijgen in het op de juiste manier voorbereiden en injecteren van dit middel. Wacht met injecteren van dit middel totdat uw arts u of uw zorgverlener heeft laten zien hoe dat moet.
- De voorgevulde spuit voor gebruik niet schudden.
- Dit middel wordt door u of een zorgverlener geïnjecteerd in uw bovenbeen (dij) of de onderbuik (abdomen). Een zorgverlener kan u ook een injectie geven aan de buitenzijde van uw bovenarm.
- Niet injecteren op een plaats waar de huid gevoelig, gekneusd, rood, hard is, of op een plaats waar de huid is aangetast door psoriasis.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Vertel het uw arts als u meer van dit geneesmiddel heeft gebruikt dan voorgeschreven of als u de dosis eerder heeft toegediend dan nodig.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten een dosis van dit middel te injecteren, dien de volgende dosis dan toe zodra u eraan denkt. Overleg vervolgens met uw arts wanneer u de volgende dosis moet injecteren. Dien geen dubbele dosis toe om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Kyntheum zonder dit vooraf met uw arts te bespreken. Als u de behandeling stopt, kunnen uw psoriasisklachten weer terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of een afdeling Spoedeisende hulp als u verschijnselen krijgt van een ernstige infectie.

Mogelijk ernstige infecties (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers). De volgende verschijnselen kunnen voorkomen:

- Koorts, griepachtige verschijnselen, nachtelijk zweten
- Moe gevoel of kortademig, hoest die niet overgaat
- Warme, rode en pijnlijke huid of pijnlijke huiduitslag met blaren

Andere bijwerkingen die werden gemeld

Bijwerkingen die vaak voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Diarree
- Misselijkheid
- Roodheid, pijn, jeuk, blauwe plek of bloeding op de injectieplaats
- Vermoeidheid
- Mond- of keelpijn
- Tekort aan witte bloedlichaampjes
- Tinea-huidinfecties (schimmelinfecties) (ook op voeten en in de lies)
- Griep (influenza)
- Hoofdpijn
- Gewrichtspijn
- Spierpijn

Bijwerkingen die soms voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Candida-infectie (schimmelinfectie) in de mond, keel of geslachtsorganen
- Oogafscheiding met jeuk, roodheid en zwelling (conjunctivitis)

De meeste van deze bijwerkingen zijn licht tot matig-ernstig van aard. Als een van deze bijwerkingen ernstig wordt, vertel dat dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket van de voorgevulde spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

In de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Dit middel kan in de buitenverpakking gedurende 14 dagen bij een kamertemperatuur van maximaal 25°C worden bewaard. Gooi dit middel weg als het niet binnen 14 dagen van bewaren op kamertemperatuur is gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing troebel of verkleurd is of klontjes, vlokken of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is brodalumab. Elke voorgevulde spuit bevat 210 mg brodalumab in 1,5 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn proline, glutamaat, polysorbaat 20 en water voor injecties.

Hoe ziet Kyntheum eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kyntheum is een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie, met geen zichtbare deeltjes.

Dit middel is verkrijgbaar in een verpakking met twee voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Fabrikant

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 888 0525

Malta

PHARMA-COS LTD
Tel: +356 2144 1870

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**Instructies voor gebruik:
Kyntheum (brodalumab)
Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**

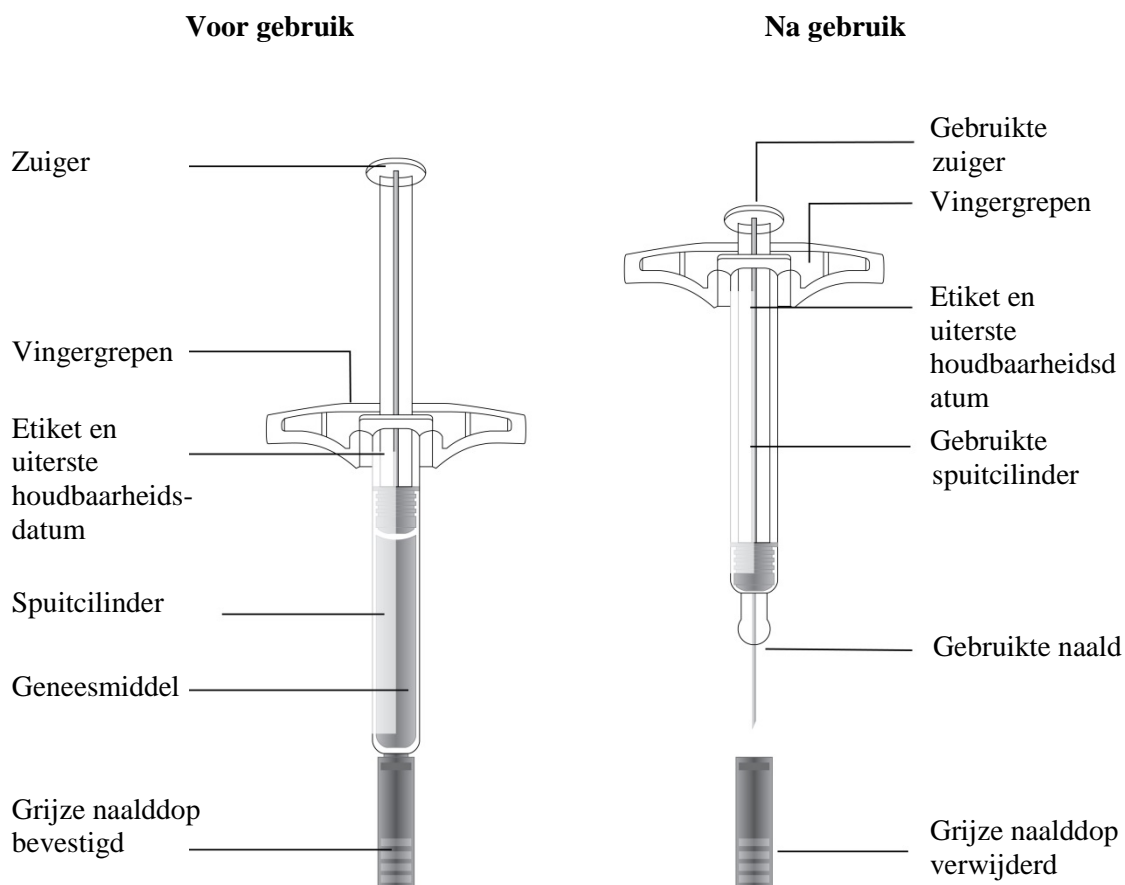
Voor subcutaan gebruik

Kyntheum is verkrijgbaar als een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik. Elke spuit bevat een dosis van 210 mg Kyntheum. Uw arts, apotheker of verpleegkundige vertellen u hoe vaak u het geneesmiddel moet injecteren. **Elke Kyntheum voorgevulde spuit kan slechts eenmaal worden gebruikt.**

Als uw arts besluit dat u of een zorgverlener thuis de injecties kunnen geven, moeten u of uw zorgverlener een training krijgen in het op de juiste manier voorbereiden en injecteren van Kyntheum. Probeer niet uzelf een injectie toe te dienen voordat uw arts, verpleegkundige of apotheker u heeft voorgedaan hoe dat moet.

Lees eerst alle instructies door voordat u de Kyntheum voorgevulde spuit gaat gebruiken. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u of uw zorgverlener vragen hebben over de juiste manier om Kyntheum te injecteren.

Onderdelen



Belangrijk: de naald zit binnenin

Belangrijk

Lees voordat u een Kyntheum voorgevulde spuit gaat gebruiken eerst deze belangrijke informatie door:

Uw Kyntheum voorgevulde spuiten bewaren

- Buiten het zicht en het bereik van kinderen houden.
- In de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht of schade aan het product.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
- Indien nodig kunt u de Kyntheum voorgevulde spuit gedurende maximaal 14 dagen bewaren bij een kamertemperatuur van maximaal 25°C. Gooi de Kyntheum voorgevulde spuit weg als deze langer dan 14 dagen op kamertemperatuur is bewaard.
- **Niet** in de vriezer bewaren.

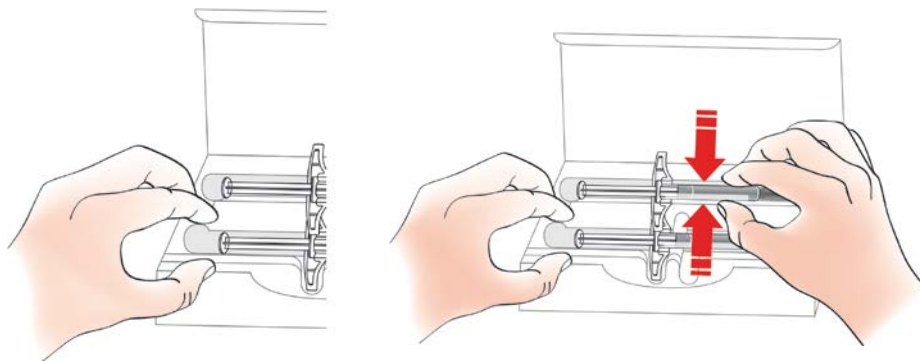
Uw Kyntheum voorgevulde spuit gebruiken

- **Gebruik de spuit niet** na de uiterste houdbaarheidsdatum die op het etiket is vermeld.
- **Schud** de spuit **niet**.
- **Verwijder** de grijze naalddop pas vlak voordat u de injectie toedient.
- **Gebruik** een Kyntheum voorgevulde spuit **niet** als deze op een harde ondergrond is gevallen. De spuit kan gebroken zijn.

Stap 1: Voorbereiden

A. Haal de Kyntheum voorgevulde spuit uit de doos

Neem de spuit aan de spuitcilinder uit de tray.



Houd met vinger of duim de tray op zijn plaats terwijl u de spuit uitneemt.

Hier vastpakken

Plaats de doos met ongebruikte spuiten weer in de koelkast.

Houd u om veiligheidsredenen aan het volgende:

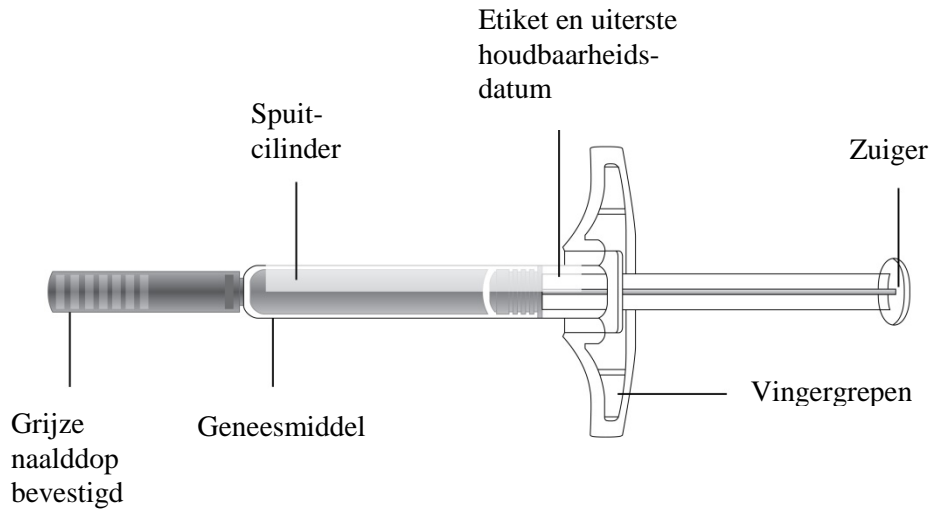
- **Pak de spuit niet vast aan de zuiger.**
- **Raak de grijze naalddop niet** aan.
- **Verwijder** de grijze naalddop pas vlak voordat u de injectie toedient.
- **Verwijder** de vingergrepen **niet**. Deze zijn onderdeel van de spuit.

Laat de spuit gedurende ten minste **30** minuten op kamertemperatuur komen voordat u de injectie toedient.

- **Plaats de spuit niet** terug in de koelkast nadat deze op kamertemperatuur is gekomen.
- **Probeer de spuit niet** te verwarmen met een hittebron, zoals heet water of een magnetron.
- **Laat de spuit niet** in direct zonlicht liggen.
- **Schud** de spuit **niet**.

Belangrijk: Houd de voorgevulde spuit altijd vast aan de spuitcilinder.

B. De Kyntheum voorgevulde spuit controleren



Houd de spuit altijd vast aan de spuitcilinder.

Controleer of het geneesmiddel in de spuit helder tot licht opaalachtig en kleurloos tot lichtgeel is.

- **Gebruik** de spuit in de volgende gevallen **niet**:
 - Het geneesmiddel is troebel of verkleurd of bevat vlokken of deeltjes.
 - Een deel van de spuit lijkt gebarsten of gebroken.

C. Alle benodigde materialen verzamelen

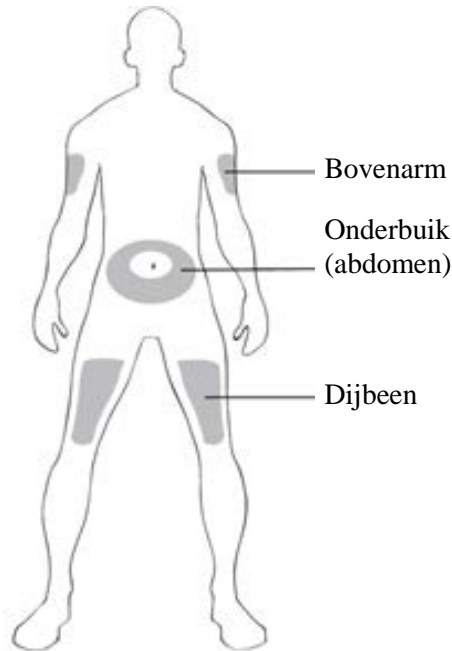
Was uw handen grondig met water en zeep.

Leg het volgende op een schone en goed verlichte ondergrond:

- Nieuwe spuit
- Alcoholdoekjes
- Wattenbolletje of gaasje
- Pleister
- Naaldencontainer (de kleur en vorm van de container kunnen verschillen, afhankelijk van nationale vereisten)



D. De injectieplaats voorbereiden en schoonmaken



U of uw zorgverlener kunnen de volgende plaatsen gebruiken:

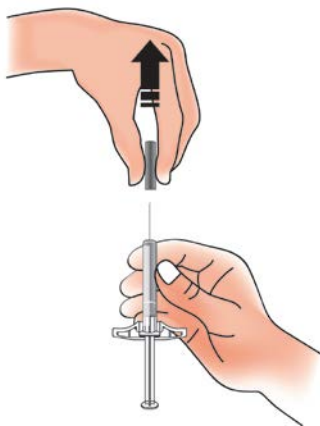
- Uw dijbeen
- Uw onderbuik (abdomen), behalve het gebied van 5 centimeter rond de navel

Alleen uw zorgverlener kan de volgende plaats gebruiken:

- De buitenkant van uw bovenarm
- **Injecteer niet** op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.
- Vermijd injecties op plaatsen met littekens of huidstriemen (striae).
- Vermijd injecties op gezwollen, verdikte, rode of schilferige huid of beschadigde huddelen.
- Maak de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje. Laat uw huid drogen.
- **Raak** dit gebied **niet** meer aan voordat u de injectie toedient.
- Als u elke keer hetzelfde injectiegebied wilt gebruiken, moet de injectie niet op precies dezelfde plaats als de vorige injectie worden gegeven.

Stap 2: Klaarmaken voor de injectie

E. Zodra u gaat injecteren, verwijdert u de grijze naalddop in een rechte beweging van uw lichaam af

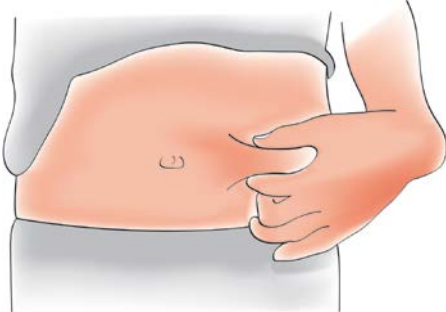


Gooi de naalddop weg in de meegeleverde naaldencontainer.

- **Draai of buig** de grijze naalddop niet.
- **Plaats de** grijze naalddop niet terug op de spuit.

Het is normaal dat er een druppel vloeistof aan het uiteinde van de naald zit.

F. Pak voorzichtig een huidplooi op de injectieplaats



Pak de huid stevig tussen duim en wijsvinger, zodat een gebied van ongeveer 5 centimeter breed ontstaat.

Belangrijk: blijf de huid vasthouden tot na de injectie.

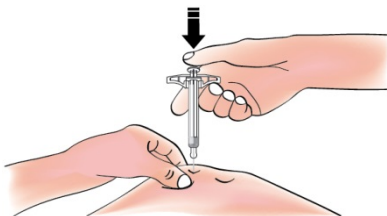
Stap 3: Injecteren

G. Houd de huid tussen duim en wijsvinger. Breng de naald zonder de grijze naalddop onder een hoek van 45 tot 90 graden in de huid in

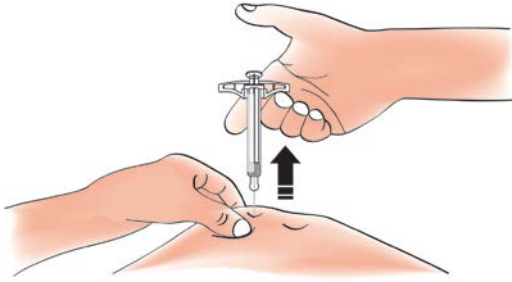


Houd uw vinger niet op de zuiger terwijl u de naald in de huid steekt.

H. Duw onder langzame en constante drukt de zuiger helemaal omlaag totdat deze niet meer beweegt



I. Haal uw duim weg als u klaar bent. Verwijder daarna langzaam de naald uit uw huid



Belangrijk: Als u de naald verwijdert terwijl er nog wat geneesmiddel in de spuitcilinder zit, betekent dit dat u niet de volledige dosis heeft gekregen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Stap 4: Voltooien

J. Gooi de gebruikte spuit weg



- Gooi de gebruikte voorgevulde spuit meteen na gebruik in een prikveilige naaldencontainer.
- **Gebruik** de spuit **niet** opnieuw.
- **Hergebruik** de spuit of naaldencontainer **niet** en gooi ze niet in de vuilnisbak.

Belangrijk: Houd de naaldencontainer altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.

K. Controleer de injectieplaats

Als u bloed ziet, drukt u een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats. **Wrijf niet** op de injectieplaats. Bedek de plaats indien nodig met een pleister.