

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 do Resumo das Características do Medicamento (RCM). **NOME:** Kyntheum 210 mg solução injetável em seringa pré-cheia. **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 Ovírio do Hamster Chinês (CHO). Lista completa de excipientes, ver secção 6.1 do RCM. **FORMA FARMACÊUTICA:** Solução injetável. A solução é límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada e sem partículas. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS:** Tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em doentes adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica. **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 do RCM). **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. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM. Doença de Crohn ativa. Infecções ativas clinicamente relevantes (p. ex. tuberculose ativa, ver secção 4.4 do RCM). **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. **Infecções:** 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 do RCM). 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 anti-tuberculosa 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 do RCM). **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 do RCM). 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 secção 4.6 do RCM). **Terapêutica imunossupressora concomitante:** A segurança e a eficácia de Kyntheum em combinação com imunossupressores, incluindo biológicos, ou fototerapia não foram avaliadas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:** Não devem ser administradas vacinas vivas simultaneamente com Kyntheum (ver secção 4.4 do RCM). A formação de enzimas CYP450 pode ser alterada pelo aumento dos níveis de determinadas citocinas (por exemplo, IL-1, IL-6, IL-10, TNF α , 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. **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 do RCM). Sabe-se que a IgG2 humana atravessa a barreira placentária e brodalumab é uma IgG 2 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 do RCM). **EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE UTILIZAR MÁQUINAS:** Os efeitos de Kyntheum são nulos ou desprezáveis. **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%). As reações adversas observadas em ensaios clínicos 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 ($< 1/10.000$). **Infecções 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 do RCM). 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. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** outubro de 2017. **TAIM:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dinamarca. *Para mais informações, deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado.* **CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA:** Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita.