



• Dermatology
beyond the skin

KYNTHEUM[®]
(brodalumabe)

Solução injetável
210 mg/1,5 mL

LEO Pharma Ltda.

Bula do Profissional de Saúde



• Dermatology
beyond the skin

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Kyntheum®
brodalumabe

APRESENTAÇÃO

Kyntheum® (brodalumabe) é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável para administração subcutânea na concentração de 140 mg/mL, em seringa preenchida de 1,5 mL de uso único. Cada cartucho contém 2 seringas preenchidas.

VIA SUBCUTÂNEA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida contém 210 mg de brodalumabe em 1,5 mL de solução.
1 mL de solução contém 140 mg de brodalumabe.
Excipientes: prolina, ácido glutâmico, polissorbato 20 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Kyntheum® é indicado para o tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em pacientes adultos que são elegíveis para terapia sistêmica ou fototerapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança de Kyntheum® foram avaliadas em 4.373 pacientes adultos com psoríase em placas, em três ensaios clínicos multinacionais de fase 3, randomizados, duplo-cego, 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 (ustequinumabe). Todos os três ensaios incluíram uma fase de indução controlada por placebo de 12 semanas, uma fase duplo-cego de 52 semanas e uma fase de extensão aberta de longa duração.

Os pacientes envolvidos eram candidatos a terapia sistêmica, incluindo fototerapia, terapias sistêmicas biológicas e não biológicas. Aproximadamente 21% dos pacientes tinham antecedente de artrite psoriásica. Aproximadamente 30% dos pacientes tinham recebido anteriormente medicamentos biológicos e em 13% dos pacientes os medicamentos biológicos tinham falhado. 26% não receberam terapia sistêmica ou fototerapia prévia.

Os pacientes eram predominantemente homens (70%) e brancos (91%), com uma idade média de 45 anos (18 a 86 anos), dos quais 6,4% tinham ≥65 anos e 0,3% tinham >75 anos. Entre os grupos de tratamento, os valores basais do Índice de Gravidade da Psoríase por Área (*Psoriasis Area Severity Index*, PASI) variaram entre 9,4 e 72 (mediana: 17,4) e a área de superfície corpórea (ASC) basal variou entre 10 e 97% (mediana: 21). A pontuação basal da versão estática da Avaliação Global pelo Médico (*Static Physician Global Assessment*, sPGA) variou entre “3 (moderada)” (58%) e “5 (muito grave)” (5%).

O ensaio AMAGINE-1 foi conduzido em 661 pacientes. O estudo incluiu uma fase de indução de 12 semanas, duplo-cego controlada por placebo, seguida de uma fase de interrupção e reintrodução de tratamento, duplo-cego por até 52 semanas. Os pacientes randomizados 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 (Q2W). Na semana 12, os pacientes originalmente randomizados para Kyntheum® que atingiram sucesso na sPGA (0 ou 1) foram novamente randomizados para receber placebo ou para continuar a receber Kyntheum® na sua dose de indução. Os pacientes originalmente randomizados para placebo e os que não satisfaziam os critérios para serem novamente randomizados receberam Kyntheum® 210 mg de duas em duas semanas, a partir da semana 12. A reintrodução do tratamento estava disponível na semana 16 ou após a mesma, para os pacientes que

apresentavam recidiva da doença, e o tratamento de resgate estava disponível depois de 12 semanas da reintrodução ao tratamento.

Os ensaios AMAGINE-2 e AMAGINE-3 foram idênticos, controlados com placebo e ustekinumabe, realizados em 1.831 e 1.881 pacientes, respectivamente. Ambos os ensaios incluíram uma fase de indução de 12 semanas em duplo-cego, controlada com placebo e com ustekinumabe, seguida de uma fase de manutenção duplo-cego até 52 semanas. Os pacientes randomizados 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 pacientes randomizados para ustekinumabe receberam 45 mg, para pacientes ≤100 kg, e 90 mg, para pacientes >100 kg, nas semanas 0, 4 e 16, seguidos da mesma dose de 12 em 12 semanas. Na semana 12, os pacientes originalmente randomizados para Kyntheum® foram novamente randomizados 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 pacientes originalmente randomizados para placebo receberam Kyntheum® 210 mg de 2 em 2 semanas, a partir da semana 12. Na semana 12, os pacientes do grupo de ustekinumabe continuaram a receber ustekinumabe e, em seguida, foram trocados para Kyntheum® 210 mg de 2 em 2 semanas, na semana 52. O tratamento de resgate estava disponível na semana 16 ou após a mesma, para os pacientes com uma resposta inadequada única a sPGA de ≥3 ou com sPGA persistente de 2, por um período de pelo menos 4 semanas.

Os desfechos co-primários (comparados com placebo) para todos os três estudos foram a proporção de pacientes que alcançaram uma resposta PASI 75 na semana 12 e o sucesso do sPGA (pele sem lesões [0] ou quase sem lesões [1]) na semana 12. O PASI 100 na semana 12, foi um desfecho primário para as comparações com ustekinumabe no AMAGINE-2 e AMAGINE-3, e um desfecho secundário para comparações com placebo nos três ensaios clínicos.

Nos três ensaios clínicos, uma porcentagem maior de pacientes que receberam a dose 210 mg de Kyntheum® alcançou resposta em comparação com placebo em todos os desfechos primários da semana 12 (consulte a Tabela 1).

No AMAGINE-2 e no AMAGINE-3, uma porcentagem maior de pacientes que receberam a dose de 210 mg de Kyntheum® alcançou resposta em comparação com ustekinumabe para os principais desfechos da semana 12 (consulte a Tabela 1). A dose de 210 mg demonstrou melhora nas lesões da pele nos principais desfechos de eficácia: resposta PASI 75, resposta PASI 100 e sucesso de sPGA (0 ou 1). Continuou sendo observada uma alta taxa de resposta nos PASI 75, 90, 100 e sPGA em pacientes que receberam 210 mg de Kyntheum® até a semana 120 nos ensaios AMAGINE-2 e AMAGINE-3.

Nos três ensaios clínicos, a análise da idade, sexo, raça, uso de terapia sistêmica ou fototerápica prévia, uso de produtos biológicos anteriores e falhas biológicas não identificaram diferenças na resposta para os principais desfechos [PASI 75, PASI 100, sucesso de sPGA (0 ou 1) e sPGA sem lesões (0)] para Kyntheum® entre esses subgrupos.

Tabela 1: Síntese dos resultados de eficácia na semana 12 e na semana 52 nos 3 estudos de fase 3 de Kyntheum® em pacientes com psoríase moderada a grave

	AMAGINE-1		AMAGINE-2			AMAGINE-3		
	Placebo	Kyntheum® 210 mg Q2W	Placebo	Kyntheum® 210 mg Q2W	usteki- numabe	Placebo	Kyntheum® 210 mg Q2W	usteki- numabe
n-randomizado	220	222	309	612	300	315	624	313
n-concluído Semana 12	209	212	300	597	291	301	608	303
n-iniciou a fase de manutenção	84	83	NA	168	289	NA	171	301
n-concluiu a fase de manutenção	2	74	NA	116	148	NA	120	152

	AMAGINE-1		AMAGINE-2			AMAGINE-3		
	Placebo	Kyntheum® 210 mg Q2W	Placebo	Kyntheum® 210 mg Q2W	ustequi- numabe	Placebo	Kyntheum® 210 mg Q2W	ustequi- numabe
PASI								
PASI Pontuação basal (DP)	19,7 (7,7)	19,4 (6,6)	20,4 (8,2)	20,3 (8,3)	20,0 (8,4)	20,1 (8,7)	20,4 (8,3)	20,1 (8,4)
PASI 75 Semana 12 (%)	6 (3%)	185 (83%)*	25 (8%)	528 (86%)*,†	210 (70%)	19 (6%)	531 (85%)*,†	217 (69%)
PASI 75 Semana 52 (%)	0	72 (87%)*	NA	111 (66%)	140 (48%)	NA	111 (65%)	144 (48%)
PASI 90 Semana 12 (%)	2 (<1%)	156 (70%)*	10 (3%)	430 (70%)*,†	141 (47%)	5 (2%)	429 (69%)*,†	149 (48%)
PASI 90 Semana 52 (%)	0	65 (78%)	NA	108 (64%)	124 (43%)	NA	106 (62%)	128 (43%)
PASI 100 Semana 12 (%)	1 (<1%)	93 (42%)*	2 (1%)	272 (44%)*,†	65 (22%)	1 (<1%)	229 (37%)*,†	57 (18%)
PASI 100 Semana 52 (%)	0	56 (68%)*	NA	85 (51%) [†]	84 (29%)	NA	88 (52%) [†]	82 (27%)
sPGA								
Sucesso sPGA (0 ou 1) Semana 12	3 (1%)	168 (76%)*	12 (4%)	481 (79%)*,†	183 (61%)	13 (4%)	497 (80%)*,†	179 (57%)
Sucesso sPGA (0 ou 1) Semana 52	0	69 (83%)*	NA	109 (65%) [†]	129 (45%)	NA	111 (65%) [†]	138 (46%)
sPGA sem lesões (0) Semana 12	1 (<1%)	93 (42%)*	2 (1%)	272 (44%)*,†	65 (22%)	1 (<1%)	229 (37%)*,†	58 (19%)
sPGA sem lesões (0) Semana 52	0	56 (68%)*	NA	84 (50%)	84 (29%)	NA	88 (52%)	82 (27%)
PSI								
PSI Pontuação basal (DP)	19,0 (6,7)	18,9 (6,7)	18,6 (7,1)	18,6 (6,8)	18,9 (7,0)	19,0 (6,7)	18,7 (7,2)	18,7 (6,8)
PSI respondedor Semana 12 (%)	9 (4%)	135 (61%)*	21 (7%)	415 (68%)*,†	166 (55%)	20 (6%)	382 (61%)*,†	162 (52%)
Q2W = A cada 2 semanas DP = Desvio padrão PASI = <i>Psoriasis Area Severity Index</i> sPGA = <i>static Physician Global Assessment</i> PSI = <i>Psoriasis Symptom Inventory</i>								

A imputação de não-respondente (NRI) é utilizada para dados ausentes.

Os pacientes em todos os grupos de tratamento com uma resposta inadequada à sPGA após a semana 12 são imputados como não respondedores em consultas subsequentes até a semana 52. A resposta inadequada da sPGA foi definida como sPGA ≥ 3 (em todos os ensaios clínicos) ou sPGA persistente de 2 por um período de pelo menos 4 semanas ou após a semana 16 (ensaios AMAGINE-2 e AMAGINE-3), com o objetivo de permitir tratamento de resgate.

Os dados da semana 52 para AMAGINE-1 incluem pacientes que receberam Kyntheum[®] 210 mg Q2W até a semana 12 (fase de indução), foram respondedores de sucesso sPGA (0 ou 1) na semana 12 e foram randomizados novamente (1:1) para placebo ou Kyntheum[®] 210 mg Q2W da semana 12 à semana 52 (fase de manutenção).

Os dados da semana 52 para AMAGINE-2 e AMAGINE-3 incluem grupos constantes que são pacientes que receberam ustekinumabe na fase de indução e manutenção e pacientes que receberam Kyntheum[®] 210 mg Q2W na fase de indução e foram randomizados novamente para Kyntheum[®] 210 mg Q2W na fase de manutenção.

Devido à nova randomização para outros regimes de dose explorados, o número de pacientes na manutenção é substancialmente menor do que número de pacientes randomizados em vários braços. A fase de manutenção no AMAGINE-2 e AMAGINE-3 não incluiu placebo.

Respondente PSI: pontuação total ≤ 8 sem pontuação >1 em qualquer item.

* Valor-p vs placebo correspondente, ajustado por fatores de estratificação $<0,001$.

† Valor-p vs ustekinumabe, ajustado para estratificação $<0,001$.

‡ Valor-p vs ustekinumabe, ajustado para estratificação $=0,020$.

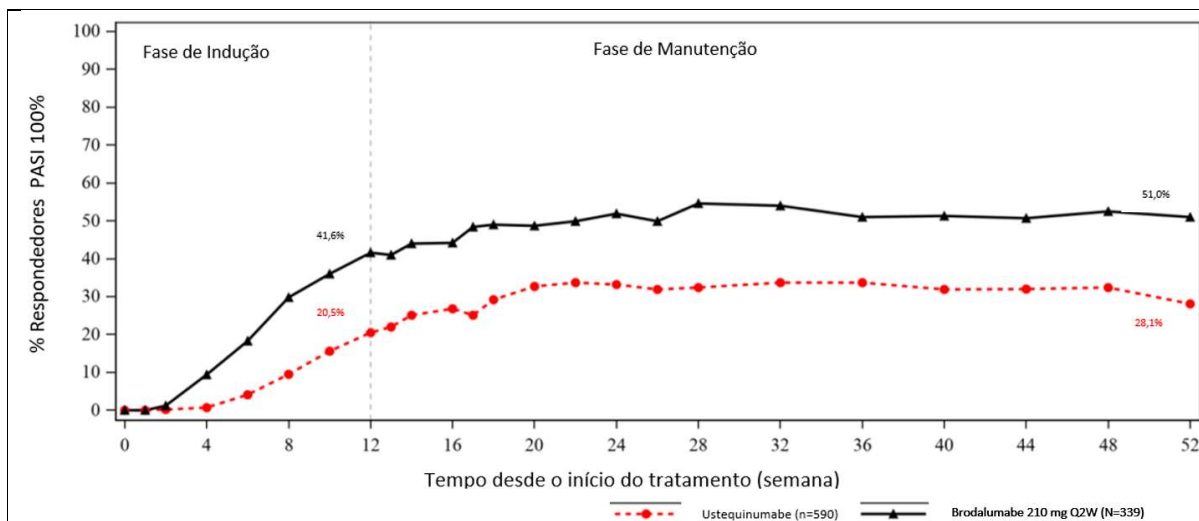
Na AMAGINE-1, 83% dos pacientes que receberam a dose de Kyntheum[®] 210 mg na fase de indução e foram randomizados novamente na semana 12 para continuar o tratamento com o mesmo regime de dosagem mantiveram o sucesso de sPGA (0 ou 1) na semana 52. Em contraste, nenhum dos pacientes randomizados novamente para placebo na semana 12 (retirados do tratamento com 210 mg de Kyntheum[®]) mantiveram o sucesso da sPGA (0 ou 1) na semana 52. Dos 84 pacientes randomizados novamente para placebo, 35% perderam o sucesso da sPGA (0 ou 1) na semana 16 (4 semanas de retirada).

Pacientes que tiveram retorno da doença (sPGA ≥ 3 entre as semanas 16 e 52) durante a fase de suspensão da terapia qualificaram-se para a reintrodução ao tratamento com a dose de indução de Kyntheum[®]. Dos 41 pacientes randomizados novamente para placebo durante a fase de suspensão do tratamento que receberam subsequentemente 12 semanas de reintrodução ao tratamento, o sucesso da sPGA (0 ou 1) foi alcançado em 81% dos pacientes no grupo Kyntheum[®] 210 mg Q2W.

Juntamente com os objetivos primários de eficácia, foram observadas melhorias clinicamente importantes no Índice de Gravidade da Psoríase do Couro Cabeludo (PSSI) na semana 12 e no Índice de Gravidade da Psoríase das Unhas (NAPSI) na semana 12 e 52 (todos os três ensaios).

Um resumo integrado da resposta PASI 100 é apresentado abaixo para AMAGINE-2 e AMAGINE-3 (Figura 1). Achados semelhantes foram observados em todos os principais parâmetros de eficácia.

Figura 1: PASI 100 durante a fase de indução e manutenção de Kyntheum® e ustequinumabe (AMAGINE-2 e AMAGINE-3)



Imputação de não-respondente (NRI) é utilizada para dados faltantes.

Pacientes com resposta sPGA inadequada após a semana 12 são imputados como não-respondentes em visitas subsequentes até a semana 52. Resposta sPGA inadequada é definida como ≥ 3 ou valores persistentes de sPGA de 2 por pelo menos um período de 4 semanas ou após a semana 16.

N = Número de pacientes.

Q2W = A cada 2 semanas.

Pacientes aos quais foi administrado ustequinumabe na fase de indução e continuaram com ustequinumabe na fase de manutenção.

Pacientes aos quais foi administrado Kyntheum® 210 mg de 2 em 2 semanas na fase de indução e que foram novamente randomizados para Kyntheum® 210 mg de 2 em 2 semanas na fase de manutenção.

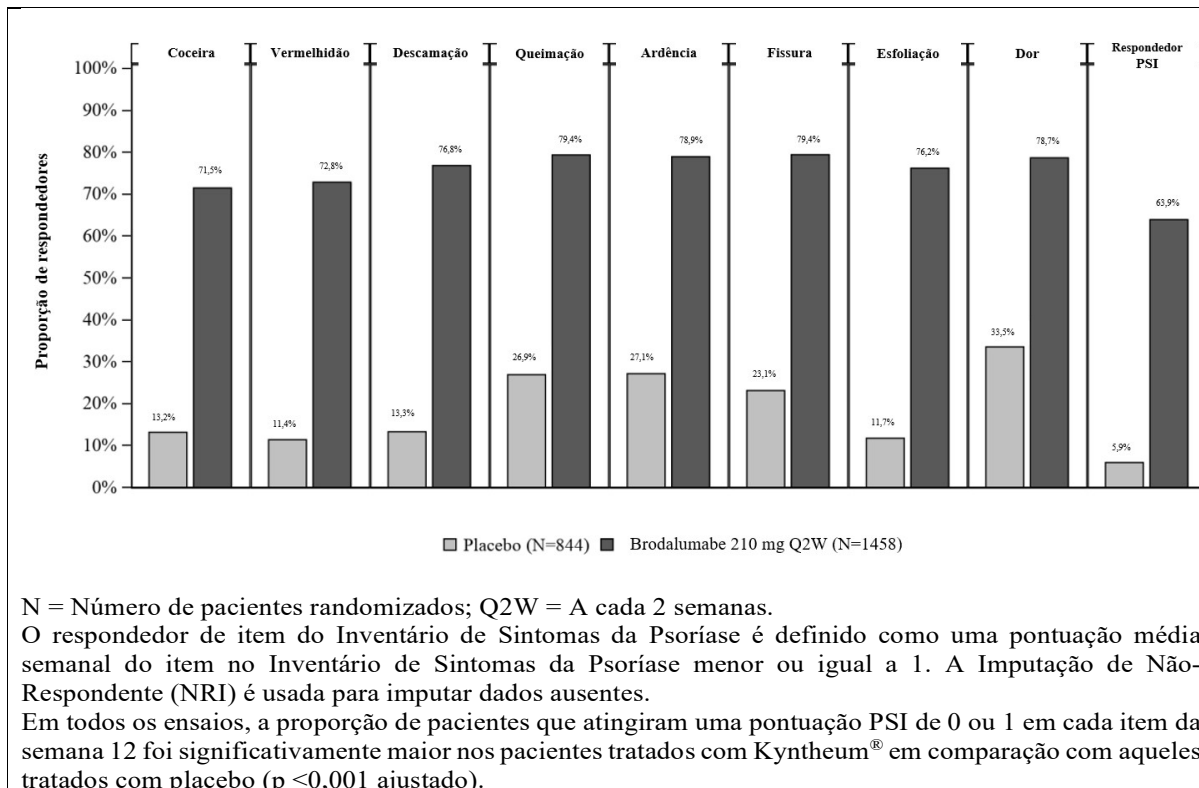
Kyntheum® foi associado a um rápido início de ação. A resposta do PASI 75 em 2 semanas para o grupo Q2W de 210 mg variou entre 20% e 25% nos estudos de Fase 3 em comparação com placebo (0% a 0,6%) e com ustequinumabe (3% a 3,5%).

Qualidade de vida / resultados relatados pelo paciente

Inventário de sintomas de psoríase (PSI)

Nos três ensaios clínicos, 90% dos pacientes completaram o Inventário de Sintomas da Psoríase (PSI) na semana 12. O PSI mede os sinais e sintomas da psoríase em uma escala de 0 (nada), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (grave) e 4 (muito grave). As pontuações dos itens PSI e o respondedor PSI na semana 12 são apresentados para AMAGINE-1, AMAGINE-2 e AMAGINE-3 (consulte a Figura 2 e Tabela 1).

Figura 2: Pontuações dos itens PSI e respondedores PSI na Semana 12 para os grupos Kyntheum® e placebo em AMAGINE-1, AMAGINE-2 e AMAGINE-3



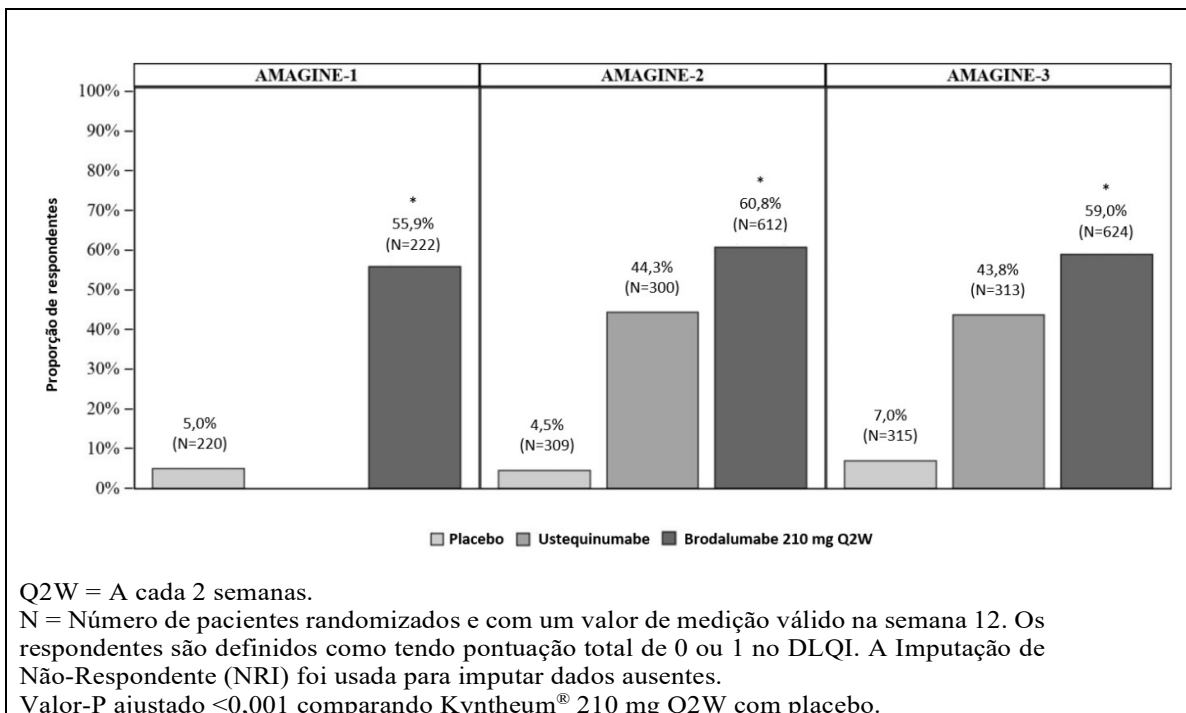
O efeito do Kyntheum® no PSI foi mantido após a semana 12 do tratamento, com 48,2% dos pacientes randomizados para Kyntheum® 210 mg Q2W considerados respondedores do PSI na semana 52 na análise integrada do AMAGINE-2 e AMAGINE-3.

No geral, esses resultados demonstram uma diferença clinicamente significativa nos sinais e sintomas relatados pelos pacientes com psoríase, quando os pacientes são tratados com Kyntheum® em comparação com o placebo, além de manter o efeito ao longo do tempo.

Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI)

O DLQI é um instrumento específico para doenças da pele que avalia a Qualidade de Vida relacionada à saúde, variando de 0 (melhor pontuação possível) a 30 (pior pontuação possível). Uma pontuação de 0 ou 1 indica que a doença não tem efeito algum na vida de um sujeito em uma visita específica. A porcentagem de pacientes que obtiveram pontuações DLQI 0 ou 1 na semana 12 é apresentada para AMAGINE-1, AMAGINE-2 e AMAGINE-3 (veja a Figura 3).

Figura 3: Pontuação total do DLQI de 0 ou 1 na Semana 12 no AMAGINE-1, AMAGINE-2, e AMAGINE-3



A manutenção do efeito do Kyntheum® no DLQI foi observada após a semana 12 do tratamento; 51,5% dos pacientes randomizados para o Kyntheum® tiveram uma pontuação no DLQI de 0 ou 1 na semana 52 na análise integrada do AMAGINE-2 e AMAGINE-3. Esses resultados demonstram que o Kyntheum® oferece uma melhora significativa na qualidade de vida a curto e longo prazo.

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

No AMAGINE-1, foi coletado a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Tabela 2). Foi observada uma melhora significativa dos valores basais até a semana 12 nos escores de depressão e ansiedade da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) no grupo que recebeu Kyntheum® 210 mg em comparação com o grupo placebo (p <0,001).

Tabela 2: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) no AMAGINE-1

		Placebo N=220	Kyntheum® 210 mg Q2W N=222	Diferença (Valor-p)
Depressão	DP Linha basal	5,3 (3,9)	5,5 (4,2)	
	EP Semana 12	5,5 (0,3)	3,5 (0,2)	2,1 (<0,001)
Ansiedade	DP Linha basal	6,4 (3,8)	6,7 (4,3)	
	EP Semana 12	6,3 (0,3)	4,9 (0,3)	1,5 (<0,001)

DP = desvio padrão, EP = erro padrão
O HADS é um questionário de 14 itens que avalia depressão e ansiedade. As pontuações possíveis variam de 0 a 21 para ansiedade e 0 a 21 para depressão. As pontuações são consideradas normais de 0 a 7 e anormais de 11 a 21.

Outros desfechos

Os pacientes tratados com Kyntheum® 210 mg apresentaram uma melhora significativa nos desfechos relatados pelos pacientes do *Short Form-36 Health Survey*, versão 2 (SF-36v2) (AMAGINE-1), questionário EuroQol-5D (EQ-5) (AMAGINE- 1) e o Questionário de Limitações de Trabalho (WLQ) (AMAGINE-2 e AMAGINE-3) em comparação com o placebo na semana 12. Também foram observadas melhorias no WLQ (AMAGINE-2 e AMAGINE-3) e SF-36v2 (AMAGINE-1) na semana 52.

Referências bibliográficas

1. Papp KA, Reich K, Paul C et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2016; 175:273-286.
2. Lebwohl M, Strober A, Menter K et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373:1318-28.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores de interleucina
Código ATC: L04AC12

Mecanismo de ação

Brodalumabe é um anticorpo monoclonal humano de IgG2, produzido por tecnologia recombinante, 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, IL-17C e IL-17E (também chamada 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 receptores utilizados por várias citocinas da família IL-17. Foram reportados 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. Foi demonstrado que a IL-17C induz respostas similares à IL-17A e à IL-17F em queratinócitos. O bloqueio da IL-17RA inibe as respostas induzidas pelas citocinas IL-17, resultando na normalização da inflamação cutânea.

Propriedades Farmacodinâmicas

Níveis elevados da expressão gênica de IL-17A, IL-17C e IL-17F foram identificados 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 pacientes 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.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Com base na modelagem farmacocinética populacional, após 20 semanas de dosagem, a taxa de acumulação estimada foi de 2,5 vezes. Nos pacientes com psoríase em placas moderada a grave, após uma administração única subcutânea de Kyntheum® de 210 mg, a concentração sérica média máxima (C_{max}) foi de 13,4 µg/mL (desvio-padrão [DP] = 7,29 µg/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 (AUC_{last}) foi de 111 µg*dia/mL (DP= 64,4 µg*dia/mL). A biodisponibilidade subcutânea de brodalumabe estimada por modelagem farmacocinética populacional foi de 55%.

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

Distribuição

Com base na modelagem farmacocinética populacional, a média estimada do volume de distribuição no estado de equilíbrio de brodalumabe foi de aproximadamente 7,24 L.

Biotransformação

Como um anticorpo monoclonal humano IgG2, espera-se que o brodalumabe se degrade em pequenos peptídeos e em aminoácidos através de vias catabólicas, de modo semelhante às IgG endógenas.

Eliminação

Após as administrações subcutâneas de 210 mg, brodalumabe exibe uma farmacocinética não linear típica para um anticorpo monoclonal que possui uma atuação alvo.

A depuração de brodalumabe 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 subcutânea de brodalumabe de 70 para 210 mg, o estado de equilíbrio sérico da $C_{\text{máx}}$ de brodalumabe e a AUC_{0-t} aumentaram aproximadamente 18 e 25 vezes, respectivamente.

Após uma única administração subcutânea de brodalumabe 210 mg em pacientes com psoríase em placas, a depuração aparente (CL/F) é de 2,95 L/dia.

A modelagem farmacocinética populacional previu que as concentrações séricas de brodalumabe ficaram abaixo do limite de quantificação (0,05 µg/mL) 63 dias após a descontinuação da dosagem do estado de equilíbrio de 210 mg de brodalumabe, administrado de 2 em 2 semanas, em 95% dos pacientes.

No entanto, as concentrações de brodalumabe abaixo do limite inferior de quantificação foram associadas à ocupação do receptor IL-17 de até 81%.

Com base na modelagem farmacocinética populacional, a meia-vida estimada de brodalumabe foi de 10,9 dias no estado de equilíbrio após a dose subcutânea de 210 mg em semanas alternadas.

Impacto do peso na farmacocinética

A modelagem farmacocinética populacional indicou que a exposição diminuiu com o aumento do peso corporal. Não é recomendado o ajuste posológico.

Pacientes idosos

A modelagem farmacocinética populacional indicou que a idade não tem efeito na farmacocinética de brodalumabe, que foi baseada em 259 (6%) pacientes com 65-74 anos de idade e em 14 (0,3%) pacientes com ≥75 anos de idade, numa população farmacocinética total de 4.271 pacientes com psoríase em placas.

Comprometimento renal ou hepático

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos relativos aos pacientes com comprometimento da função renal ou hepática. É esperado que a eliminação renal de brodalumabe intacto, um anticorpo monoclonal IgG, seja baixa e de consequências consideradas mínimas. É esperado que brodalumabe seja eliminado principalmente por catabolismo e não é esperado que o comprometimento hepático influencie na depuração.

Outras populações

A farmacocinética de brodalumabe foi semelhante entre pacientes japoneses e não japoneses com psoríase.

As análises da farmacocinética da população indicaram que o gênero não teve efeito na farmacocinética de brodalumabe.

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 pacientes mantivessem uma concentração contínua superior ao valor IC_{90} estimado de 1,51 µg/mL. Com base numa análise descritiva exploratória, não foi observada uma relação entre a exposição e a incidência de eventos de infecções graves e infestações, infecções por *Candida*, infecções virais e ideação e comportamento suicida. A análise de exposição-resposta indica que as concentrações superiores de brodalumabe estão relacionadas com melhor resposta PASI e sPGA.

Dados de segurança pré-clínicos

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

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com brodalumabe. No entanto, não se observaram alterações proliferativas em macacos *cynomolgus* nos quais foram administradas doses semanais por via subcutânea de brodalumabe a 90 mg/kg, durante 6 meses (exposição AUC 47 vezes superior à dos pacientes humanos que recebem Kyntheum® 210 mg de 2 em 2 semanas). O potencial mutagênico de brodalumabe não foi avaliado; no entanto, não é esperado que os anticorpos monoclonais alterem o DNA ou cromossomos.

Nos macacos *cynomolgus*, não ocorreram efeitos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos, nem no número, mobilidade ou morfologia de espermatozoides, após a administração de brodalumabe em doses até 90 mg/kg, uma vez por semana, durante 6 meses (exposição AUC até 47 vezes superior à dos pacientes humanos que recebem 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 brodalumabe foi administrado por via subcutânea durante a gestação, com níveis de exposição até 27 vezes superiores aos atingidos em pacientes humanos que recebem 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 brodalumabe da mãe para o feto, no final da gestação.

Nos macacos *cynomolgus*, após a dosagem semanal subcutânea de brodalumabe em doses até 90 mg/kg, durante 6 meses, os efeitos relacionados com brodalumabe limitaram-se a reações no local da injeção e inflamação muco-cutânea, consistentes com a modulação farmacológica da vigilância do hospedeiro à microflora comensal. Não se observaram efeitos na determinação de imunofenótipos do sangue periférico e no ensaio de resposta a anticorpos dependentes de células T. Em um teste de tolerância local em coelhos, observou-se edema moderado a grave após a injeção subcutânea de uma formulação contendo brodalumabe na concentração clínica de 140 mg/mL.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Doença de Crohn ativa.

Infecções ativas clinicamente relevantes (por exemplo: tuberculose ativa, ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doença inflamatória intestinal (incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa)

Foram notificados novos casos ou casos exacerbados de doença inflamatória intestinal associados aos inibidores da IL-17. Por este motivo, Kyntheum® não é recomendado em pacientes com doença inflamatória intestinal. Se um paciente desenvolver sinais e sintomas de doença inflamatória intestinal, ou apresentar exacerbação de doença inflamatória intestinal preexistente, Kyntheum® deve ser descontinuado e o tratamento médico adequado deve ser iniciado.

Ideação e comportamento suicida

Foram notificados ideação e comportamento suicida, incluindo o suicídio consumado, em pacientes tratados com Kyntheum®. A maioria dos pacientes 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 pacientes com antecedentes de depressão e/ou ideação ou comportamento suicida ou para os pacientes que desenvolvam tais sintomas. Os pacientes, cuidadores e familiares devem ser informados da necessidade de



estarem alertas para o aparecimento ou o agravamento da depressão, ideação suicida, ansiedade ou outras alterações de humor e devem contactar o respectivo profissional de saúde, caso esses eventos ocorram. Se um paciente apresentar sintomas novos ou agravados de depressão e/ou forem identificados ideação ou comportamento suicida, recomenda-se a descontinuação do tratamento com Kyntheum®.

Reações de hipersensibilidade

Casos raros de reações anafiláticas foram relatados no período pós-comercialização. No caso de uma reação anafilática, ou qualquer outra reação alérgica grave, a administração de Kyntheum® deve ser interrompida e a terapia apropriada iniciada.

Infecções

Kyntheum® pode aumentar o risco de infecções.

Durante o período de 12 semanas do ensaio clínico controlado por placebo, em pacientes com psoríase em placas, foram observadas infecções graves em 0,5% dos pacientes que receberam Kyntheum® (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Recomenda-se precaução ao considerar a utilização de Kyntheum® em pacientes com uma infecção crônica ou com antecedentes de infecções recorrentes. Os pacientes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de uma infecção. Se um paciente desenvolver uma infecção grave, este deverá ser cuidadosamente monitorizado e Kyntheum® não deverá ser administrado até resolução da infecção.

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

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Vacinação

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

Não devem ser administradas vacinas vivas simultaneamente com Kyntheum® (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Não existem dados disponíveis sobre a resposta a vacinas vivas ou o risco de infecção ou de transmissão de infecção após a administração de vacinas vivas em pacientes que estejam recebendo Kyntheum®.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Vacinação de crianças

Deve-se discutir com o médico a vacinação de crianças com vacinas vivas para aquelas crianças que tenham tido exposição intrauterina ao Kyntheum® após o terceiro trimestre de gestação.

Terapêutica imunossupressora concomitante

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

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 brodalumabe em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Sabe-se que a IgG2 humana atravessa a barreira placentária e brodalumabe é uma IgG2 humana, portanto, brodalumabe 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 brodalumabe nos bebês não é conhecido, o risco-benefício de exposição do bebê a vacinas vivas após exposição a Kyntheum® durante o terceiro trimestre deve ser discutido com um médico.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Desconhece-se se o brodalumabe é excretado no leite humano. Brodalumabe é um anticorpo monoclonal e espera-se que esteja presente no primeiro leite e em níveis baixos depois. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção do tratamento com Kyntheum® tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício terapêutico para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre os efeitos de brodalumabe 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.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não devem ser administradas vacinas vivas simultaneamente com Kyntheum® (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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 crônica. Embora não tenha sido relatado um papel para a interleucina (IL)-17A e IL-17RA na regulação das enzimas CYP450, o efeito de brodalumabe na atividade da CYP3A4/3A5 foi avaliado num estudo de interação de doença-medicamento-medicamento.

Em pacientes com psoríase em placas, moderada a grave, uma única dose subcutânea de 210 mg de brodalumabe 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®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Kyntheum® deve ser armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Não congelar. Não agitar. Manter a seringa preenchida na embalagem original (cartucho de cartolina) para protegê-la da luz.

Kyntheum® pode ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) na embalagem original, por um período único de, no máximo, 14 dias. Depois de Kyntheum® ter sido retirado da geladeira e de ter atingido a temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C), tem de ser utilizado dentro de 14 dias ou descartado.



• Dermatology
beyond the skin

Kyntheum[®] tem validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Kyntheum[®] é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada e sem partículas.

Natureza do conteúdo do recipiente

1,5 mL de solução em seringa preenchida de vidro transparente (tipo I), com agulha em aço inoxidável 27G x ½”, coberta com uma tampa de agulha de elastômero.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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 a cada 2 semanas.

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

Pacientes idosos (com idade igual ou superior a 65 anos): Não são necessários ajustes posológicos para pacientes idosos.

Insuficiência renal e hepática: Kyntheum[®] não foi estudado nessas populações. 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 ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Kyntheum[®] é administrado por injeção subcutânea. Cada seringa preenchida é de uso único. Kyntheum[®] não deve ser injetado em áreas em que a pele está sensível, com contusões, vermelha, dura, espessa, com descamação ou afetada pela psoríase. A seringa preenchida não pode ser agitada.

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

Kyntheum[®] deve ser inspecionado visualmente para detecção 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 preenchida não deve ser utilizada caso esta tenha caído numa superfície dura.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados.

Após orientação adequada sobre a técnica de injeção subcutânea, a injeção de Kyntheum® pode ser administrada pelo próprio paciente, quando considerado adequado pelo médico. Os pacientes devem ser instruídos para injetar a quantidade total de Kyntheum®.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas reportadas com maior frequência em todos os pacientes tratados com Kyntheum® foram artralgia, cefaleia, fadiga, diarreia e dor orofaríngea. A estimativa da frequência das reações adversas é baseada em uma análise conjunta dos dados de ensaios clínicos e de relatos espontâneos.

Lista tabulada de reações adversas

Os dados de reações adversas dos ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização estão listados na Tabela 3 de acordo com o Classe de Sistemas de Órgãos (SOC) do MedDRA. Dentro de cada SOC, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais comuns aparecendo primeiro. Dentro de cada agrupamento por frequência, as reações são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Lista de reações adversas em ensaios clínicos e experiência pós-comercialização

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	Comum	Influenza Infecções por <i>Tinea</i> (incluindo tinha do pé, tinha versicolor, tinha cruris)
	Incomum	Infecções por <i>Candida</i> (incluindo infecções oral, genital e esofágica)
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Incomum	Neutropenia
Distúrbios do sistema imunitário	Rara	Reação anafilática
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia
Distúrbios oculares	Incomum	Conjuntivite
Distúrbios do sistema respiratório, torácico e mediastino	Comum	Dor orofaríngea
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Diarreia Náuseas
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum	Artralgia Mialgia
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de aplicação	Comum	Fadiga Reações no local da aplicação (incluindo eritema no local da injeção, dor, prurido e contusão, hemorragia)
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecida	Pioderma gangrenoso

Descrição das reações adversas selecionadas

Doença inflamatória intestinal

Foram notificados novos casos ou casos exacerbados de doença inflamatória intestinal (incluindo doença de Crohn e colite ulcerosa) associados aos inibidores da IL-17 (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).



Infecções

Durante o período experimental de 12 semanas, controlado por placebo, em pacientes com psoríase em placas, foram relatadas infecções em 28,2% dos pacientes tratados com Kyntheum[®], em comparação com 23,4% dos pacientes tratados com placebo. A maioria das infecções consistiu em nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, faringite, infecções do trato urinário, bronquite, influenza e sinusite, que não exigiu a descontinuação do tratamento. Infecções graves ocorreram em 0,5% dos pacientes tratados com Kyntheum[®] e em 0,1% dos pacientes tratados com placebo. Taxas mais altas de infecções fúngicas, principalmente infecções não graves da pele e cândida da mucosa, foram observadas em 2,5% dos pacientes que utilizaram Kyntheum[®] em comparação com 1,0% dos pacientes do grupo placebo.

Até a semana 52, as taxas de eventos por 100 pacientes-ano para infecções foram de 134,7 nos pacientes tratados com Kyntheum[®] e de 124,1 nos pacientes tratados com ustekinumabe. As taxas de eventos por 100 pacientes-ano para infecções graves foram de 2,4 para pacientes tratados com Kyntheum[®] e 1,2 para pacientes tratados com ustekinumabe.

Um caso sério de meningite criptocócica e um caso grave de infecção por coccidioide foram observados nos ensaios clínicos (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Neutropenia

Durante o período de 12 semanas dos ensaios clínicos controlados por placebo, foi relatada neutropenia em 0,9% dos pacientes tratados com Kyntheum[®] em comparação com 0,5% dos pacientes tratados com placebo. A maioria das neutropenias associadas ao Kyntheum[®] eram leves, transitórias e reversíveis.

Neutropenia de Grau 3 ($<1,0 \times 10^9/L$ a $0,5 \times 10^9/L$) foi relatada em 0,5% dos pacientes tratados com Kyntheum[®] em comparação com nenhum dos pacientes que receberam ustekinumabe ou placebo. Não foi relatada neutropenia de Grau 4 ($<0,5 \times 10^9/L$) em pacientes que receberam Kyntheum[®] ou placebo, mas em 0,2% dos pacientes que receberam ustekinumabe. A neutropenia não foi associada ao surgimento de infecções graves.

Imunogenicidade

Ensaios clínicos em pacientes com psoríase identificaram que anticorpos contra brodalumabe foram desenvolvidos em 2,2% (88/3935) dos pacientes tratados com Kyntheum[®] por até 52 semanas. Os ensaios também identificaram que 0,3% dos pacientes tinham anticorpos anti-brodalumabe antes do início do tratamento (dados basais). Desses pacientes, nenhum tinha anticorpos neutralizantes.

Não foram encontradas evidências de alteração do perfil farmacocinético, da resposta clínica ou do perfil de segurança associados ao desenvolvimento de anticorpos anti-brodalumabe.

Notificação de suspeitas de reações adversas

Notificar suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante e permite o monitoramento contínuo da relação benefício/risco do medicamento. Solicita-se aos profissionais de saúde que relatem quaisquer suspeitas de reações adversas.

Ao relatar uma suspeita de reação adversa de um medicamento biológico, o nome do medicamento e o número do lote devem ser incluídos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



• Dermatology
beyond the skin

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.8569.0015

Produzido por:

Patheon Italia S.p.A.
Monza, Itália

Registrado por:

LEO Pharma Ltda.
Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 1645, Cj. 71
CEP 04571-011 - São Paulo - SP
CNPJ 11.424.477/0001-10

Importado por:

LEO Pharma Ltda.
Itapevi, São Paulo

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 779 7799

Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/09/2025.

Kyntheum[®] é uma marca registrada da LEO Pharma A/S.



Kyntheum_VPS03_CCDS eDoc-000644134 v3.0_SmPC eDoc-000624731 v29.0