1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kyntheum 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 210 mg Brodalumab in 1,5 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 140 mg Brodalumab.

Brodalumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper, hergestellt in Chinesischen Hamster-Ovarialzellen (CHO-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Die Lösung ist klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich und frei von Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kyntheum ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kyntheum ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Psoriasis erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 210 mg und wird als subkutane Injektion in Woche 0, 1 und 2, gefolgt von 210 mg alle 2 Wochen, verabreicht.

Bei Patienten, die nach 12 bis 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich nur partiellem Ansprechen kann sich der Zustand Ihrer Erkrankung bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 16 Wochen hinaus verbessern.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)
Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung und Beeinträchtigung der Leber
Kyntheum wurde bei diesen Patienten nicht untersucht. Es können daher keine Dosisempfehlungen abgegeben werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kyntheum bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht belegt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Kyntheum wird als subkutane Injektion verabreicht. Jede Fertigspritze ist ausschließlich zur einmaligen Anwendung bestimmt. Kyntheum soll nicht in schmerzempfindliche, geprellte, rote, harte, dicke, schuppige oder von Psoriasis betroffene Hautbereiche injiziert werden. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

Nach Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Kyntheum selbst injizieren, wenn ein Arzt dies für angebracht hält. Die Patienten sind anzuweisen, die vollständige Menge an Kyntheum gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage zu injizieren. Detaillierte Informationen zur Anwendung sind am Ende der Packungsbeilage zu finden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktiver Morbus Crohn.

Klinisch bedeutende aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Entzündliche Darmerkrankungen (einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

Es wurde über Fälle neu aufgetretener oder sich verschlechternder entzündlicher Darmerkrankungen im Zusammenhang mit IL-17-Inhibitoren berichtet. Daher wird Brodalumab bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung nicht empfohlen (siehe Ab-

schnitt 4.8). Wenn ein Patient klinische Zeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung entwickelt oder sich eine vorbestehende entzündliche Darmerkrankung verschlechtert, sollte die Behandlung beendet und eine entsprechende medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Es liegen Berichte über Suizidgedanken und suizidales Verhalten, einschließlich vollendeten Suizids, bei mit Brodalumab behandelten Patienten vor. Die meisten Patienten mit suizidalem Verhalten wiesen Depressionen und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten in der Anamnese auf. Ein Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung mit Brodalumab und einem erhöhten Risiko für Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurde nicht nachgewiesen.

Risiko und Nutzen der Behandlung mit Brodalumab bei Patienten mit Depressionen und/oder Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten in der Anamnese oder bei Patienten, die diese Symptome entwickeln, sind sorgfältig abzuwägen. Patienten, Pflegepersonal und Familien sind darauf hinzuweisen, auf ein Auftreten oder eine Verschlechterung von Depressionen, Suizidgedanken, Angst oder anderen Stimmungsschwankungen zu achten und ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal zu kontaktieren, falls dies eintritt. Wenn ein Patient an neuen oder sich verschlechternden Symptomen einer Depression leidet und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten festgestellt werden, wird empfohlen, die Behandlung zu beenden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden nach Markteinführung seltene Fälle von anaphylaktischen Reaktionen berichtet. Im Falle einer anaphylaktischen Reaktion oder einer anderen schweren allergischen Reaktion sollte die Anwendung von Brodalumab abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Infektionen

Brodalumab kann das Risiko für Infektionen erhöhen.

Während einer 12-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit Psoriasis wurden bei 0,5 % der Patienten, die Brodalumab erhielten, schwerwiegende Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Anwendung von Brodalumab bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder rezidivierenden Infektionen in der Anamnese ist Vorsicht geboten. Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hinweisen. Wenn ein Patient eine schwere Infektion entwickelt, sollte der Patient engmaschig überwacht und die Brodalumab-Therapie unterbrochen werden, bis die Infektion zurückgegangen ist.

Brodalumab soll Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist vor Beginn der Behandlung eine Therapie gegen Tuberkulose in Betracht zu ziehen.

Impfungen

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung den Impfschutz der Patienten gemäß den lokalen Impfempfehlungen zu aktualisieren. Brodalumab soll nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5). Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Lebendimpfstoffe oder zum Risiko einer Infektion oder der Übertragung einer Infektion nach Verabreichung von Lebendimpfstoffen bei mit Brodalumab behandelten Patienten vor.

Impfung von Säuglingen
Die Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen nach einer Exposition mit Brodalumab im dritten Trimenon sollte mit einem Arzt besprochen werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Gleichzeitige immunsuppressive Therapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brodalumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, wurden nicht untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe sollen nicht gleichzeitig mit Brodalumab verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Bildung von CYP450-Enzymen kann während einer chronischen Entzündung durch erhöhte Konzentrationen bestimmter Zytokine (z. B. IL-1, IL-6, IL-10, TNFα, IFN) verändert sein. Obwohl kein Einfluss von Interleukin (IL)-17A und IL-17RA bei der Regulierung von CYP450-Enzymen berichtet wurde, wurde die Wirkung von Brodalumab auf die CYP3A4/3A5-Aktivität in einer krankheitsspezifischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie untersucht.

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis erhöhte eine subkutane Einzeldosis von 210 mg Brodalumab die Exposition von Midazolam, einem CYP3A4/3A5-Substrat, um 24 %. Auf Grundlage des Ausmaßes der Veränderung der Exposition von Midazolam ist keine Dosisanpassung von CYP3A4/3A5-Substraten erforderlich, wenn diese gleichzeitig mit Brodalumab angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und bis mindestens 12 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen bei der Anwendung von Brodalumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist bekannt, dass humanes IgG2 die Plazentaschranke passiert und Brodalumab ist ein humanes IgG2. Daher besitzt Brodalumab das Potenzial, von der Mutter auf den Fötus übertragen zu werden. Vorsichtshalber soll eine Anwendung von Kyntheum während der Schwangerschaft vermieden werden.

Da die Metabolisierung von Brodalumab bei Säuglingen unbekannt ist, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Exposition des Säuglings mit Lebendimpfstoffen nach einer Therapie mit Kyntheum im dritten Trimester mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brodalumab in die Muttermilch übergeht. Da Brodalumab ein monoklonaler Antikörper ist, kann Brodalumab im Kolostrum und in niedrigen Konzentrationen in der späteren Milch vorkommen.

Ein Risiko für das Neugeborene / den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob entweder auf das Stillen verzichtet oder die Behandlung mit Kyntheum unterbrochen wird. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Brodalumab auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Geschlechtsorgane und die Anzahl, die Motilität und die Morphologie von Spermien (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kyntheum hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Arthralgie (4,6 %), Kopfschmerzen (4,3 %), Ermüdung (2,6 %), Diarrhoe (2,2 %) und Schmerzen im Oropharynx (2,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetretenen Nebenwirkungen (Tabelle 1) sind nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit angeordnet, beginnend mit den häufigsten. Zusätzlich basiert die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung auf den folgenden Häufigkeitsdefinitionen: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Liste der in klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetretenen Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Grippe Tinea-Infektionen (einschließlich Tinea pedis, Tinea versicolor, Tinea cruris)
	Gelegentlich	Candida-Infektionen (einschließlich oraler und genitaler Infektionen sowie Infektionen der Speiseröhre)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Konjunktivitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe Übelkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem,

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
		Schmerzen, Juckreiz, blauer Fleck und Blutung an der Injektionsstelle)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Pyoderma gangraenosum

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Entzündliche Darmerkrankungen
Es wurde über Fälle berichtet, bei denen entzündliche Darmerkrankungen (einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) im Zusammenhang mit IL-17-Inhibitoren aufgetreten sind oder sich verschlechtert haben (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen
Während einer 12-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studienphase bei Plaque-Psoriasis wurden Infektionen bei 28,2% der mit Brodalumab behandelten Patienten berichtet, im Vergleich zu 23,4 % der mit Placebo behandelten Patienten. Bei der Mehrzahl dieser Infektionen handelte es sich um Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis, Harnwegsinfektionen, Bronchitis, Grippe und Sinusitis, die kein Absetzen der Behandlung erforderten. Schwerwiegende Infektionen traten bei 0,5 % der mit Brodalumab behandelten und bei 0,1 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Es wurden höhere Raten an Pilzinfektionen (2,5 %), vor allem nicht schwerwiegende Candida-Infektionen der Haut und der Schleimhaut, bei mit Brodalumab behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten (1,0 %) beobachtet.

Bis einschließlich Woche 52 betrugen die Ereignisraten pro 100 Patientenjahre für Infektionen 134,7 bei mit Brodalumab behandelten Patienten und 124,1 bei mit Ustekinumab behandelten Patienten. Die Ereignisraten pro 100 Patientenjahre für schwerwiegende Infektionen betrugen 2,4 bei mit Brodalumab behandelten Patienten und 1,2 bei mit Ustekinumab behandelten Patienten.
In klinischen Studien wurden ein schwerer Fall von Kryptokokkenmeningitis und ein schwerer Fall einer Coccidioides-Infektion beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenie
Während der 12-wöchigen, placebokontrollierten Phase in klinischen Studien wurde bei 0,9 % der mit Brodalumab behandelten Patienten eine Neutropenie beobachtet, verglichen mit 0,5 % der Patienten, die Placebo erhielten. Die meisten Brodalumab-assoziierten Neutropenien waren leicht, vorübergehend und reversibel.

Neutropenie des Schweregrades 3 (<1,0 × 10^9/L bis 0,5 × 10^9/L) wurde bei 0,5 % der Patienten, die Brodalumab erhielten, berichtet, im Vergleich zu keinem der Patienten, die Ustekinumab oder Placebo erhielten. Bei Patienten, die Brodalumab oder Placebo erhielten, wurde kein Neutropenie Schweregrad 4 (<0,5 × 10^9/L) gemeldet, dies war jedoch der Fall bei 0,2 % der Patienten, die Ustekinumab erhielten. Es traten im Zusammenhang mit Neutropenie keine schwerwiegenden Infektionen auf.

Immunogenität
In den klinischen Psoriasis-Studien entwickelten 2,2 % (88/3935) der über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen mit Brodalumab behandelten Patienten Antikörper gegen Brodalumab (0,3 % der Patienten wiesen bei Baseline Antikörper gegen Brodalumab auf). Keiner dieser Patienten entwickelte neutralisierende Antikörper.

Es gab keine Hinweise für Veränderungen des pharmakokinetischen Profils, des klinischen Ansprechens oder des Sicherheitsprofils im Zusammenhang mit der Entwicklung von Antikörpern gegen Brodalumab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 700 mg intravenös ohne Evidenz für eine dosislimitierende Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung wird zu einer Überwachung des Patienten auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen sowie zur sofortigen Einleitung einer geeigneten symptomatischen Behandlung geraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC12

Wirkmechanismus

Brodalumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner, monoklonaler IgG2-Antikörper, der mit hoher Affinität an IL-17RA bindet und die biologische Aktivität der proinflammatorischen Zytokine IL-17A, IL-17F, IL-17A/F-Heterodimer, IL-17C und IL-17E (auch bekannt als IL-25) blockiert, was zu einer Hemmung der mit Psoriasis einhergehenden Entzündung und deren klinischen Symptome führt. IL-17RA ist ein Protein, das auf der Zelloberfläche exprimiert wird und ein notwendiger Bestandteil der Rezeptorkomplexe ist, die von verschiedenen Zytokinen der IL-17-Familie genutzt werden. Bei Psoriasis wurden erhöhte Spiegel von Zytokinen der IL-17-Familie nachgewiesen. IL-17A, IL-17F und das IL-17A/F-Heterodimer besitzen pleiotrope Aktivität, d.h. sie können proinflammatorische Mediatoren, wie etwa IL-6, GROα und G-CSF von Epithelzellen, Endothelzellen und Fibroblasten, welche die Entzündung des Gewebes fördern, induzieren. Es wurde gezeigt, dass IL-17C in Keratinozyten ähnliche Antworten wie IL-17A und IL-17F induziert. Durch das Blockieren von IL-17RA werden die durch das Zytokin IL-17 induzierten Reaktionen gehemmt, was zu einem Abklingen der Entzündung in der Haut führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei psoriatischen Plaques ist die Genexpression von IL-17A, IL-17C und IL-17F erhöht. Erhöhte Expression von IL-12B und IL-23A, den Genen für zwei Untereinheiten von IL-23, einem „upstream"-Aktivator von IL-17A und IL-17F, finden sich ebenfalls in psoriatischen Plaques. Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Brodalumab bei Psoriasis-Patienten bis zu 12 Wochen nach der Behandlung die Spiegel an IL-17A und Markern der Zellproliferation sowie den Grad der epidermalen Dicke bei Biopsien erkrankter Haut auf den Grad von Biopsien gesunder Haut senkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Brodalumab wurden bei 4.373 erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis in drei multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien der Phase III (AMAGINE-1, AMAGINE-2 und AMAGINE-3) untersucht. AMAGINE-2 und AMAGINE-3 beinhalteten zudem eine Kontrolle durch ein wirkstoffhaltiges Vergleichspräparat (Ustekinumab). Alle drei Studien umfassten eine 12-wöchige placebokontrollierte Induktionsphase, eine doppelblinde Phase von 52 Wochen und eine unverblindete Langzeituntersuchung.

Die in die klinischen Studien eingeschlossenen Patienten kamen für eine systemische Therapie, beispielsweise Phototherapie, biologische und nicht biologische systemische Therapie infrage. Etwa 21 % der Patienten wiesen psoriatische Arthritis in der Anamnese auf. Etwa 30 % der Patienten hatten zuvor ein Biologikum erhalten und 13 % waren Therapieversager unter Biologika-Therapie.

Die Patienten waren mehrheitlich männlich (70 %), mit heller Hautfarbe (91 %) und mit einem durchschnittlichen Alter von 45 Jahren (18 bis 86 Jahre). 6,4 % waren 65 Jahre oder älter und 0,3 % waren älter als 75 Jahre. In den Behandlungsgruppen lag der Wert des Psoriasis Area Severity Index (PASI-Wert) bei Baseline zwischen 9,4 und 72 (Median: 17,4), die Body Surface Area (BSA) bei Baseline betrug 10 bis 97 (Median: 21). Der Baseline static Physician Global Assessment (sPGA)-Wert lag zwischen „3 (mittelschwer)" (58 %) und „5 (sehr schwer)" (5 %).

AMAGINE-1 wurde mit 661 Patienten durchgeführt. Die Studie umfasste eine 12-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Induktionsphase, gefolgt von einer doppelblinden, kontrollierten Absetzungs- und Wiederaufnahme-Phase von bis zu 52 Wochen. Die in den Brodalumab-Arm randomisierten Patienten erhielten 210 mg oder 140 mg in Woche 0 (Tag 1), Woche 1 und Woche 2, gefolgt von der gleichen Dosis alle 2 Wochen. In Woche 12 wurden die Patienten, die ursprünglich in den Brodalumab-Arm randomisiert wurden und eine Verbesserung der Schwere der Erkrankung beim sPGA (0 oder 1) erzielten, erneut randomisiert und erhielten entweder Placebo oder weiter Brodalumab in der Induktionsdosis. Die Patienten, die ursprünglich in den Placeboarm randomisiert wurden und die Kriterien für eine erneute Randomisierung nicht erfüllten, erhielten ab Woche 12 Brodalumab 210 mg alle zwei Wochen. Eine Neubehandlung war ab Woche 16 bei Patienten mit erneutem Auftreten der Erkrankung möglich und eine Rescue-Therapie nach 12 Wochen Neubehandlung verfügbar.

Bei AMAGINE-2 und AMAGINE-3 handelte es sich um identische, Placebo- bzw. Ustekinumab-kontrollierte Studien, die mit 1.831 bzw. 1.881 Patienten durchgeführt wurden. Beide Studien umfassten eine 12-wöchige doppelblinde, Placebo- bzw. Ustekinumab-kontrollierte Induktionsphase, gefolgt von einer doppelblinden Erhaltungsphase von bis zu 52 Wochen. Die in der Induktionsphase in die Brodalumab-Gruppen randomisierten Patienten erhielten 210 mg oder 140 mg in Woche 0 (Tag 1), Woche 1 und Woche 2, gefolgt von der gleichen Dosierung alle 2 Wochen. Die in die Ustekinumab-Gruppe randomisierten Patienten erhielten bei einem Körpergewicht von ≤ 100 kg 45 mg und bei einem Körpergewicht von > 100 kg 90 mg in Woche 0, 4 und 16, gefolgt von der gleichen Dosierung alle 12 Wochen. In Woche 12 wurden die Patienten, die ursprünglich in die Brodalumab-Gruppen randomisiert wurden, erneut randomisiert und erhielten während der Erhaltungsphase entweder 210 mg alle 2 Wochen oder 140 mg alle 2 Wochen oder 140 mg alle 4 Wochen oder 140 mg alle 8 Wochen. Die Patienten, die ursprünglich in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, erhielten ab Woche 12 Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen. In Woche 12 erhielten die Patienten in der Ustekinumab-Gruppe weiterhin Ustekinumab und wechselten dann in Woche 52 zu Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen. Eine Rescue-Therapie war ab Woche 16 für Patienten mit unzureichendem Ansprechen in Form eines einmaligen sPGA-Werts ≥ 3 oder eines dauerhaften sPGA-Werts von 2 über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen verfügbar.

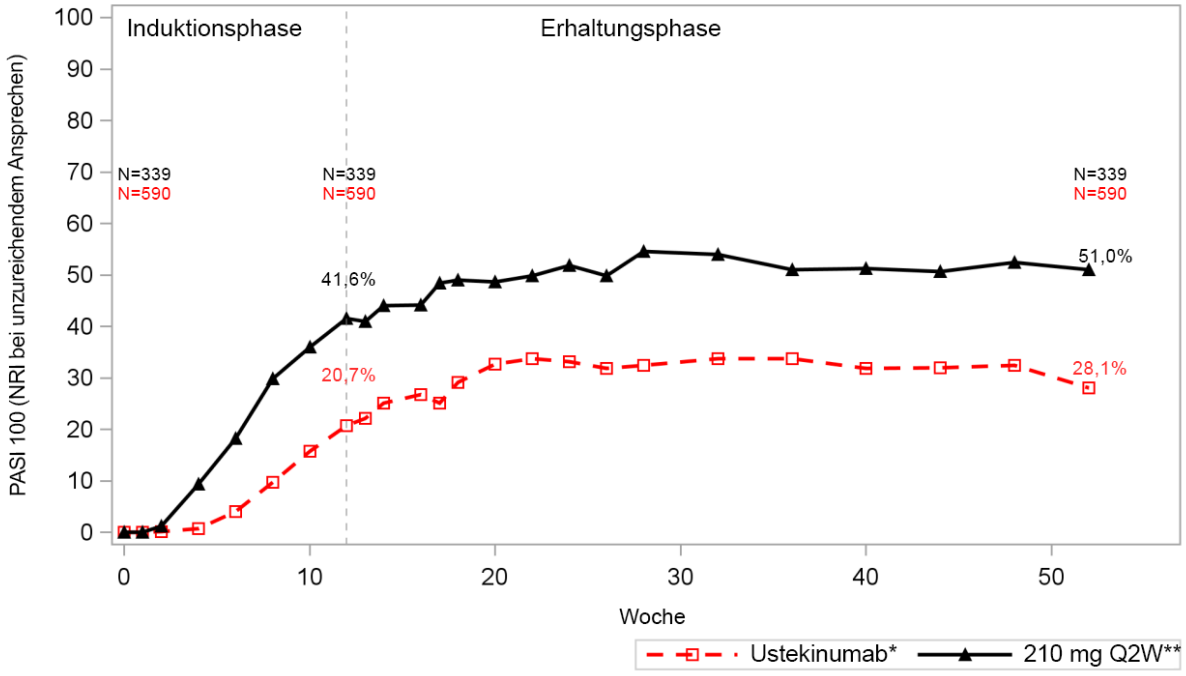
Tabelle 2: Überblick der Hauptwirksamkeitsergebnisse

	AMAGINE-1		AMAGINE-2 und AMAGINE-3		
	Placebo	Brodalumab 210 mg Q2W	Placebo	Brodalumab 210 mg Q2W	Ustekinumab
$n_{\text{-randomisiert}}$	220	222	624	1.236	613
$n_{\text{-Woche 12 abgeschlossen}}$	209	212	601	1.205	594
$n_{\text{-in Erhaltungsphase}}$	84	83	n. z.	339	590
$n_{\text{-Woche 52 abgeschlossen}}$	2	74	n. z.	236	300
PASI					
$PASI_{\text{Baseline-Wert}}$ (Durchschnitt±SA)	19,7±7,7	19,4±6,6	20,2±8,4	20,3±8,3	20,0±8,4
PASI 75 Woche 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PASI 75 Woche 52 (%)	0	87*	n. z.	65	48
sPGA(%)					
sPGA 0 oder 1 Woche 12	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 oder 1 Woche 52	0	83*	n. z.	65	45
PSI					
$PSI_{\text{Baseline-Wert}}$ (Durchschnitt±SA)	19,0±6,7	18,9±6,7	18,8±6,9	18,7±7,0	18,8±6,9
$PSI_{\text{Responder Woche 12}}$ (%)	4	61*	7	64*	54*

Q2W = alle 2 Wochen
PSI = Psoriasis Symptom Inventory. PSI-Responder: Gesamtwert ≤ 8 und kein Teilwert > 1; SA: Standardabweichung.
Zur Zurechnung fehlender Daten wurde eine Non-Responder-Imputation verwendet.
Aufgrund der erneuten Randomisierung in die untersuchten Dosierungsarme ist n-in Erhaltungsphase wesentlich niedriger als n-randomisiert. Die Erhaltungsphase in AMAGINE-2 und AMAGINE-3 beinhaltete keine Placebo-Gruppe.
*p-Wert im Vergleich zu Placebo, adjustiert an Stratifikationsfaktoren <0,001

Das PASI-75-Ansprechen nach 2 Wochen lag in den Phase-III-Studien bei 20 % bis 25 %, verglichen mit Placebo (0 % bis 0,6 %) und Ustekinumab (3 % bis 3,5 %).

Abbildung 1: PASI 100 während der Induktions- und Erhaltungsphase für Brodalumab und Ustekinumab (AMAGINE-2 und AMAGINE-3, gepoolt)



N = Anzahl Patienten bei Baseline, in Woche 12 und in Woche 52
Q2W = alle 2 Wochen
*Die Patienten erhielten Ustekinumab in der Induktionsphase und während der Erhaltungsphase.
**Die Patienten erhielten Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen in der Induktionsphase und re-randomisiert für die Erhaltungsphase Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen.
NRI = Non-responder Imputation

In allen drei klinischen Studien konnte beim Vergleich von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, vorheriger Anwendung einer systemischen oder Phototherapie, vorheriger Anwendung von Biologika und vorherigem Therapieversagen von Biologika kein Unterschied beim Ansprechen auf Brodalumab in allen wichtigen Endpunkten [PASI 75, PASI 100, Verbesserung des sPGA auf 0 oder 1 und sPGA clear (0)] identifiziert werden.

Neben den primären Wirksamkeitsendpunkten wurden klinisch relevante Verbesserungen beim Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) in Woche 12 (AMAGINE-1) und beim Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) in Woche 12 und 52 beobachtet (AMAGINE-1, -2 und -3).

Lebensqualität/Von Patienten beschriebene Ergebnisse
Die prozentualen Anteile an Patienten, die in Woche 12 einen Wert beim Psoriasis Symptom Inventory (PSI) von 0 (keine Symptome) oder 1 (leichte Symptome) bei jedem Parameter (Jucken, Brennen, Stechen, Schmerzen, Rötung, Abschuppung, rissige Haut und Abschälen) erzielten, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

In den AMAGINE-1, -2 bzw. -3 Studien betrugen die prozentualen Anteile an Patienten, die in Woche 12 einen DLQI-Wert (Dermatology Life Quality Index) von 0 oder 1 erzielten, in der Gruppe mit Brodalumab 210 mg 56 %, 61 %, 59 % und in der Gruppe mit Placebo 5 %, 5 %, 7 % (adjustierter p-Wert <0,001). In AMAGINE-2 und -3 betrugen diese 44 % für Ustekinumab.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Brodalumab die Auflage ausgesetzt, Studiendaten bei einer oder mehreren pädiatrischen Subpopulationen mit Plaque-Psoriasis einzureichen (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

In einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug das geschätzte Akkumulationsverhältnis nach der Verabreichung über einen Zeitraum von 20 Wochen das 2,5-Fache. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis wurden nach einer subkutanen Einzelgabe von Brodalumab 210 mg mittlere maximale Serumkonzentrationen (C_{max}) von 13,4 µg/ml (Standardabweichung [SA] = 7,29 µg/ml) gemessen. Die mediane Zeit bis zur maximalen Konzentration (T_{max}) betrug 3,0 Tage (Bereich: 2,0 bis 4,0 Tage) und die durchschnittliche Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bezüglich der letzten messbaren Konzentration (AUC_{letzte}) 111 µg*Tag/ml (SA = 64,4 µg*Tag/ml). Die anhand eines populationspharmakokinetischen Modells geschätzte subkutane Bioverfügbarkeit von Brodalumab betrug 55 %.

Beobachtete pharmakokinetische Parameter im Steady-State (Woche 10-12) waren: die durchschnittliche Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bei Steady State über das Dosisintervall (AUC_{tau}) betrug 227,4 µg*Tag/ml (SA = 191,7 µg*Tag/ml), was einer durchschnittlichen Konzentration ($C_{av,ss}$) von 16,2 µg/ml entspricht, die durchschnittliche C_{max} betrug 20,9 µg/ml (SA = 17,0 µg/ml) und die durchschnittliche niedrigste Serumkonzentration (C_{Tal}) in Woche 12 betrug 9,8 µg/ml (SA = 11,2 µg/ml).

Verteilungsvolumen

Auf Grundlage eines populationspharmakokinetischen Modells betrug das geschätzte durchschnittliche Steady-State-Verteilungsvolumen von Brodalumab etwa 7,24 l.

Biotransformation

Es ist zu erwarten, dass Brodalumab als humaner, monoklonaler IgG2-Antikörper in ähnlicher Weise wie endogenes IgG in kleine Peptide und Aminosäuren über Abbauwege zerlegt wird.

Elimination

Nach subkutaner Gabe von 210 mg weist Brodalumab über eine Zielstruktur-vermittelte Arzneimittel-Disposition eine für einen monoklonalen Antikörper typische nicht-lineare Pharmakokinetik auf.

Die Brodalumab-Clearance sinkt mit steigenden Dosen, und die Exposition erhöht sich überproportional zur Dosierung. Bei einer 3-fachen Erhöhung von subkutanen Brodalumab-Dosen von 70 auf 210 mg stiegen die Steady-State-C_{max} im Serum und die AUC_{0-t} um etwa das 18- bzw. 25-Fache.

Nach einer subkutanen Einzelgabe von Brodalumab 210 mg an Patienten mit Plaque-Psoriasis beträgt die apparente Clearance (CL/F) 2,95 l/Tag.

Die populationspharmakokinetische Analyse prognostizierte, dass die Serumkonzentrationen von Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen, 63 Tage nach Absetzen bei 95 % der Patienten unter die Nachweisgrenze (0,05 µg/ml) fällt. Dabei waren Brodalumab-Konzentrationen unter den Bestimmungsgrenzen (LLOQ) mit einer IL-17-Rezeptorbelegung von bis zu 81 % assoziiert.

Auf Grundlage der populationspharmakokinetischen Analyse betrug die geschätzte Halbwertszeit von Brodalumab nach subkutanen Dosen von 210 mg alle 2 Wochen 10,9 Tage im Steady-State.

Auswirkungen des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Exposition mit steigendem Körpergewicht sinkt. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Ältere Patienten

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass das Alter keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Brodalumab hat. Die Ergebnisse sind co-basierend auf 259 Patienten (6 %), im Alter von 65-74 Jahren und 14 Patienten (0,3 %) im Alter von ≥ 75 Jahren innerhalb einer PK-Population von 4.271 Plaque-Psoriasis-Patienten.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionseinschränkungen vor. Es ist zu erwarten, dass die renale Elimination von intaktem Brodalumab, einem monoklonalen IgG-Antikörper, gering und von niedriger Bedeutung ist. Es ist zu erwarten, dass Brodalumab hauptsächlich über den intrazellulären Katabolismus eliminiert wird und dass eine Leberfunktionseinschränkung die Clearance nicht beeinflusst.

Andere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Brodalumab war bei japanischen und nicht-japanischen Patienten mit Psoriasis ähnlich.

Eine populationspharmakokinetische Analyse lässt erkennen, dass das Geschlecht keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Brodalumab hat.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Eine populationspharmakokinetische/pharmakodynamische Analyse, die unter Verwendung aller verfügbaren Daten entwickelt wurde, lässt erkennen, dass bei einer Dosis von 210 mg alle 2 Wochen voraussichtlich bei 90 % aller Patienten ein Talspiegel aufrechterhalten wird, der höher als der geschätzte IC_{90}-Wert von 1,51 µg/ml ist. Auf Grundlage einer explorativen, deskriptiven Analyse wurde kein Zusammenhang zwischen der Exposition und der Inzidenz von schweren Infektionen und parasitären Erkrankungen, Candida-Infektionen, Virusinfektionen sowie von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten beobachtet. Eine Analyse zum Verhältnis von Exposition und Ansprechen lässt erkennen, dass höhere Brodalumab-Konzentrationen mit einem besseren PASI- und sPGA-Ansprechen einhergehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe (einschließlich Endpunkte im Hinblick auf die Sicherheitspharmakologie und Beurteilung von Endpunkten im Zusammenhang mit der Fertilität) und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien zu Brodalumab durchgeführt. Allerdings ergaben sich keine proliferativen Veränderungen bei Langschwanzmakaken, denen über einen Zeitraum von 6 Monaten wöchentlich subkutane Brodalumab-Dosen von 90 mg/kg verabreicht wurden (AUC-Exposition 47-fach höher als bei menschlichen Patienten, die Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen erhalten). Das mutagene Potenzial von Brodalumab wurde nicht evaluiert. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass monoklonale Antikörper die DNA oder Chromosomen verändern.

Bei Langschwanzmakaken zeigten sich nach Gabe von Brodalumab in Dosen von bis 90 mg/kg einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 6 Monaten (AUC-Exposition 47-fach höher als bei menschlichen Patienten, die Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen erhalten) keine Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Geschlechtsorgane oder die Zahl, Motilität und Morphologie der Spermien.

Bei Langschwanzmakaken wurden keine Auswirkungen auf die embryo-fetale oder postnatale (bis zu einem Alter von 6 Monaten) Entwicklung beobachtet, wenn Brodalumab subkutan während der Trächtigkeit in Expositionskonzentrationen verabreicht wurde, die auf Grundlage der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) bis zu 27-fach höher als jene bei menschlichen Patienten sind, die Brodalumab 210 mg alle 2 Wochen erhalten. Serumkonzentrationen von Affenjungen und Kaninchenfeten wiesen auf eine nicht zu vernachlässigende Weitergabe von Brodalumab von der Mutter auf den Fötus zu Ende der Gestation hin.

Bei Langschwanzmakaken waren nach wöchentlichen subkutanen Brodalumab-Dosen von bis zu 90 mg/kg über einen Zeitraum von 6 Monaten die durch Brodalumab hervorgerufenen Reaktionen begrenzt auf Reaktionen an der Injektionsstelle und Schleimhautentzündungen. Diese stimmten bei der pharmakologischen Modulation der Wirtsinteraktion mit der kommensalen Mikroflora überein. Es gab keine Wirkungen auf die Immunophänotypisierung im peripheren Blut und den Test auf T-Zell-abhängige Antikörperreaktion. In einem Versuch zur lokalen Verträglichkeit bei Kaninchen wurden nach subkutanen Injektionen einer Formulierung, die Brodalumab in der klinischen Konzentration von 140 mg/ml enthielt, mittelschwere bis schwere Ödeme beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Prolin
Glutamat

Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kyntheum kann im Umkarton ein einziges Mal über einen Zeitraum von maximal 14 Tagen bei Zimmertemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Sobald Kyntheum aus dem Kühlschrank genommen wurde und Zimmertemperatur (bis zu 25 °C) erreicht hat, muss es entweder innerhalb von 14 Tagen verwendet oder verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,5 ml Lösung in einer Fertigspritze aus Glas vom Typ I mit einer Edelstahlnadel der Größe 27G x ½" und einer Nadelschutzkappe aus Elastomer.

Kyntheum ist in Einzelpackungen mit 2 Fertigspritzen und in Bündelpackungen, die 6 (3 Packungen à 2) Fertigspritzen enthalten, erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, soll die Fertigspritze vor der Anwendung mindestens für 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert werden. Die Fertigspritze soll nicht auf andere Weise erwärmt werden. Die Fertigspritze soll nicht geschüttelt werden. Die Nadelschutzkappe auf der Fertigspritze soll bis zum Erreichen der Zimmertemperatur nicht entfernt werden.

Kyntheum soll vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Das Arzneimittel soll nicht verwendet werden, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder Klümpchen, Flocken oder Partikel enthält.

Die Fertigspritze sollte nicht verwendet werden, wenn sie auf eine harte Oberfläche gefallen ist.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 17. Juli 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.