

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kyntheum 210 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 210 mg de brodalumab en 1,5 ml de solución.
1 ml de solución contiene 140 mg de brodalumab.

Brodalumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano que se produce en células de ovario de hámster chino (CHO).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

La solución es transparente o ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarilla y libre de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kyntheum está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico.

4.2 Posología y forma de administración

Kyntheum se debe utilizar bajo la dirección y la supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la psoriasis.

Posología

La dosis recomendada es de 210 mg por inyección subcutánea en las semanas 0, 1 y 2, seguidos de 210 mg cada 2 semanas.

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 12 a 16 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado más allá de las 16 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se recomienda ajustar la dosis para los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado Kyntheum en estas poblaciones de pacientes. No se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Kyntheum en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Kyntheum se administra mediante inyección por vía subcutánea. Cada jeringa precargada es de un solo uso. Kyntheum no debe inyectarse en zonas en las que la piel es hipersensible, está irritada, enrojecida, indurada, engrosada, escamosa o afectada por psoriasis. No agitar las jeringas precargadas.

Siempre que hayan recibido antes formación adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea, los pacientes podrán inyectarse Kyntheum cuando el médico lo considere oportuno. Se debe indicar a los pacientes que se inyecten la cantidad total de Kyntheum de acuerdo con las instrucciones que figuran en el prospecto. El prospecto incluye las instrucciones de administración detalladas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enfermedad de Crohn activa.

Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, es necesario registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Enfermedad de Crohn

Los datos sobre pacientes con antecedentes de enfermedad de Crohn son limitados. Tenga precaución a la hora de prescribir Kyntheum a pacientes con antecedentes de enfermedad de Crohn. Debe vigilar los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn activa en los pacientes con antecedentes de enfermedad de Crohn. Si un paciente desarrolla enfermedad de Crohn activa, debe suspender el tratamiento de forma permanente.

Conducta e ideación suicida

Se han notificado casos de conducta e ideación suicida, incluso de suicidio consumado, en pacientes tratados con Kyntheum. La mayoría de los pacientes con conducta suicida tenían antecedentes de depresión y/o conducta o ideación suicida. No se ha establecido la relación de causalidad entre el tratamiento con Kyntheum y el aumento del riesgo de conducta e ideación suicida.

Conviene considerar la relación riesgo-beneficio del tratamiento con Kyntheum en los pacientes con antecedentes de depresión y/o conducta o ideación suicida y en los pacientes que desarrollen dichos síntomas. Se debe informar a los pacientes, cuidadores y familias de la necesidad de estar atentos a la aparición o el empeoramiento de la depresión, ideación suicida, ansiedad e inestabilidad emocional y de que deben ponerse en contacto con su médico en tal caso. Si un paciente experimenta nuevos síntomas de depresión, o un empeoramiento de los síntomas, y/o se identifica conducta o ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con Kyntheum.

Infecciones

Kyntheum puede aumentar el riesgo de infecciones.

En el periodo de 12 semanas de un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con psoriasis, se observaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Kyntheum (ver sección 4.8).

Se debe tener precaución cuando se valore el uso de Kyntheum en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente. Es preciso informar a los pacientes de que deben acudir a su médico si experimentan signos o síntomas que indiquen infección. Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes que desarrollen una infección grave y no debe volverse a administrar Kyntheum hasta que la infección se haya resuelto.

No se han notificado casos de tuberculosis activa en los ensayos clínicos. No obstante, no debe administrarse Kyntheum a los pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la administración de medicamentos antituberculosos antes del inicio del tratamiento con Kyntheum en pacientes con tuberculosis latente.

Recuento absoluto de neutrófilos reducido

En el periodo de 12 semanas de un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con psoriasis, se observó una disminución del recuento absoluto de neutrófilos (ANC) en el 5,6 % de los pacientes tratados con Kyntheum, si bien por lo general fue transitoria y reversible. Esta disminución fue de grado 3 o 4 en algunos casos. No obstante, ninguna disminución del ANC de grado 3 o 4 en los pacientes con psoriasis estuvo relacionada con una infección grave (ver también sección 4.8).

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan recibido todas las vacunas necesarias de acuerdo con el calendario de vacunación local antes de comenzar el tratamiento con Kyntheum. No deben administrarse de forma concomitante vacunas elaboradas con microorganismos vivos y Kyntheum (ver sección 4.5). No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas elaboradas con microorganismos vivos ni sobre el riesgo de infección o transmisión de infecciones tras la administración de vacunas elaboradas con microorganismos vivos en pacientes tratados con Kyntheum.

Vacunación de niños pequeños

La vacunación de niños pequeños con vacunas elaboradas con microorganismos vivos después de la exposición a Kyntheum durante el tercer trimestre de embarazo debe consultarse con un médico (ver también sección 4.6).

Terapia inmunosupresora concomitante

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Kyntheum en combinación con inmunosupresores, incluidos medicamentos biológicos o fototerapia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No deben administrarse de forma concomitante vacunas elaboradas con microorganismos vivos y Kyntheum (ver sección 4.4).

La formación de las enzimas del CYP450 puede verse alterada por niveles elevados de ciertas citocinas (p. ej., IL-1, IL-6, IL-10, TNF α , IFN) durante una inflamación crónica. Aunque no se ha indicado la función de la interleucina (IL)-17A y de la IL-17RA en la regulación de las enzimas del CYP450, el efecto de brodalumab en la actividad del CYP3A4/3A5 se evaluó en un estudio de interacción medicamento-medicamento-enfermedad.

En los pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, una dosis única de 210 mg de brodalumab por vía subcutánea aumentó la exposición al midazolam, un sustrato del CYP3A4/3A5, en un 24 %. Vista la magnitud del cambio en la exposición al midazolam, no es necesario ajustar la dosis de los sustratos del CYP3A4/3A5 si se administran junto con Kyntheum.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de brodalumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se sabe que la IgG2 humana atraviesa la barrera placentaria y brodalumab es una IgG2 humana, por lo tanto, cabe la posibilidad de que brodalumab se transmita de la madre al feto en desarrollo. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Kyntheum durante el embarazo.

Puesto que se desconoce el metabolismo de brodalumab en los lactantes, se debe consultar con un médico la relación beneficio riesgo de la exposición de los lactantes a las vacunas elaboradas con microorganismos vivos tras la exposición a Kyntheum durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

Se desconoce si brodalumab se excreta en la leche materna. Brodalumab es un anticuerpo monoclonal y se espera que esté presente al inicio de la producción de leche materna y a niveles bajos más adelante.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con Kyntheum tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de brodalumab sobre la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no indicaron efectos en los órganos reproductivos masculinos y femeninos ni en el recuento, movilidad y morfología de los espermatozoides (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Kyntheum sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que los pacientes tratados con Kyntheum notificaron con mayor frecuencia fueron artralgia (4,6 %), cefalea (4,3 %), fatiga (2,6 %), diarrea (2,2 %) y dolor orofaríngeo (2,1 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se recogen de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con las más frecuentes primero. Las reacciones adversas se recogen en orden de gravedad decreciente para cada grupo de frecuencia. Por otro lado, las categorías de frecuencia correspondientes a cada reacción adversa se basan en los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1: Lista de reacciones adversas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Influenza Tiñas (incluidas tiña del pie, tiña versicolor y tiña crural)
	Poco frecuentes	Infecciones por <i>Candida</i> (incluidas infecciones orales, genitales y esofágicas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Neutropenia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Conjuntivitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea Náuseas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga Reacciones en la zona de inyección (incluidos eritema, dolor, prurito, hematomas y hemorragia en la zona de inyección)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*Infecciones*

En el periodo de 12 semanas de un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con psoriasis en placas, se observaron infecciones en el 25,4 % de los pacientes tratados con Kyntheum frente al 23,4 % de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las infecciones fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infecciones del tracto urinario, bronquitis e influenza, que no implicaron la suspensión del tratamiento. Se produjeron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Kyntheum y en el 0,2 % de los pacientes tratados con placebo. Se observó un mayor índice de infecciones por hongos, sobre todo infecciones leves por *Candida* de piel y mucosas, en los pacientes tratados con Kyntheum comparado con los pacientes que recibieron placebo, un 1,8 % frente a un 0,9 % respectivamente. En los ensayos clínicos, se observó un caso grave de meningitis criptocócica y un caso grave de infección por *Coccidioides* (ver sección 4.4).

En la semana 52, el índice de infecciones ajustado a la exposición (por 100 paciente-años) era de 114,6 para los pacientes tratados con Kyntheum y de 118,1 para los pacientes tratados con ustekinumab. El índice de infecciones graves ajustado a la exposición (por 100 paciente-años) era de 1,3 para los pacientes tratados con Kyntheum y de 1,0 para los pacientes tratados con ustekinumab.

Neutropenia

En los ensayos clínicos de 12 semanas controlados con placebo, se notificó neutropenia en el 0,8 % de los pacientes tratados con Kyntheum, frente al 0,5 % de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las neutropenias relacionadas con Kyntheum fueron leves, transitorias y reversibles.

Se notificó neutropenia de grado 3 y 4 en el 0,4 % de los pacientes tratados con Kyntheum, frente al 0,2 % de los pacientes tratados con ustekinumab. No se notificaron casos en los pacientes que recibieron placebo. Ninguna infección grave estuvo relacionada con la neutropenia.

Inmunogenicidad

Se desarrollaron anticuerpos frente a brodalumab en un 2,7 % (122/4.461) de los pacientes tratados con Kyntheum en ensayos clínicos de hasta 52 semanas en psoriasis (el 0,3 % de estos pacientes tenía anticuerpos antibrodalumab al inicio). De estos pacientes, ninguno desarrolló anticuerpos neutralizantes.

No hubo signos de alteración del perfil farmacocinético, de la respuesta clínica o del perfil de seguridad relacionados con el desarrollo de anticuerpos antibrodalumab.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se administraron dosis de hasta 700 mg por vía intravenosa sin que se produjera toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda hacer un seguimiento del paciente, a fin de detectar signos o síntomas de reacciones adversas e iniciar el tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC12

Mecanismo de acción

Brodalumab es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano de tipo IgG2 que se une con gran afinidad a la IL-17RA y bloquea la actividad biológica de las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F e IL-25, por lo que inhibe la inflamación y los síntomas clínicos asociados con la psoriasis. IL-17RA es una proteína que se expresa en la superficie celular y un componente necesario de los complejos receptores que utilizan numerosas citocinas de la familia de la IL-17. Se ha descrito que, con la psoriasis, aumentan las concentraciones de las citocinas de la familia de la IL-17. La IL-17A, la IL-17F y el heterodímero IL-17A/F presentan efectos pleiotrópicos, incluida la inducción de los mediadores proinflamatorios, como IL-6, GRO α y G-CSF de las células epiteliales, las células endoteliales y los fibroblastos que promueven la inflamación de los tejidos. Al bloquear IL-17RA se inhiben las respuestas inducidas por la citocina IL-17 dando como resultado la normalización de la inflamación de la piel.

Efectos farmacodinámicos

Los niveles de expresión génica de IL-17A, IL-17C e IL-17F están elevados en las placas de psoriasis. También están elevados en las placas de psoriasis los niveles de expresión de IL-12B e IL-23A, los genes de las dos subunidades de la IL-23, un activador anterior de la expresión de IL-17A e IL-17F. Se ha demostrado que el tratamiento con Kyntheum en los pacientes con psoriasis reduce los niveles de la IL-17A y los marcadores de proliferación celular y grosor epidérmico en las biopsias de piel lesionada a niveles de biopsias de piel no lesionada hasta 12 semanas después del tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de Kyntheum se evaluaron en tres ensayos clínicos de fase III multinacionales, aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo en 4.373 pacientes adultos con psoriasis en placas (AMAGINE-1, AMAGINE-2 y AMAGINE-3). Los ensayos AMAGINE-2 y AMAGINE-3 fueron también comparativos con un tratamiento activo (ustekinumab). Los tres ensayos incluyeron una fase de inducción controlada con placebo de 12 semanas, una fase con doble enmascaramiento de 52 semanas y una fase de extensión a largo plazo y abierta.

Los pacientes incluidos eran candidatos a tratamiento sistémico, como fototerapia y tratamientos sistémicos biológicos y no biológicos. Aproximadamente el 21 % de los pacientes tenía antecedentes

de artritis psoriásica. Aproximadamente el 30 % de los pacientes había recibido un tratamiento biológico previo y el 12 % de los pacientes no había respondido al tratamiento biológico.

Los pacientes eran principalmente hombres (69 %), blancos (91 %) y con una edad media de 45 años (de 18 a 86 años); de estos, un 6,1 % tenía > 65 años y un 0,3 % tenía > 75 años. En todos los grupos de tratamiento, la puntuación inicial en el Índice de Gravedad y Extensión de la Psoriasis (PASI) era de entre 9,4 y 72 (mediana: 17,4) y el área de superficie corporal (BSA) afectada al inicio era de entre 10 y 97 (mediana: 21). La puntuación inicial en la escala Evaluación estática Global realizada por el Médico (sPGA) era de entre “3 (moderada)” (58 %) y “5 (muy grave)” (5 %).

AMAGINE-1 se realizó en 661 pacientes. El ensayo incluyó una fase de inducción con doble enmascaramiento y control con placebo de 12 semanas seguida de una fase de retirada y retratamiento, con doble enmascaramiento, de hasta 52 semanas. Los pacientes aleatorizados a Kyntheum recibieron 210 mg o 140 mg en la semana 0 (día 1), semana 1 y semana 2, seguidos de la misma dosis cada 2 semanas. En la semana 12, se volvió a aleatorizar a los pacientes que habían recibido Kyntheum y habían alcanzado una puntuación satisfactoria (0 o 1) en la sPGA, para recibir placebo o continuar con Kyntheum a su dosis de inducción. A partir de la semana 12, se administraron 210 mg de Kyntheum cada dos semanas a los pacientes a los que se había administrado placebo desde el inicio, así como a quienes no se ajustaban a los criterios de la segunda aleatorización. Por otro lado, se ofreció la repetición del tratamiento a partir de la semana 16 a los pacientes con reaparición de la enfermedad y un tratamiento de rescate tras 12 semanas de retratamiento.

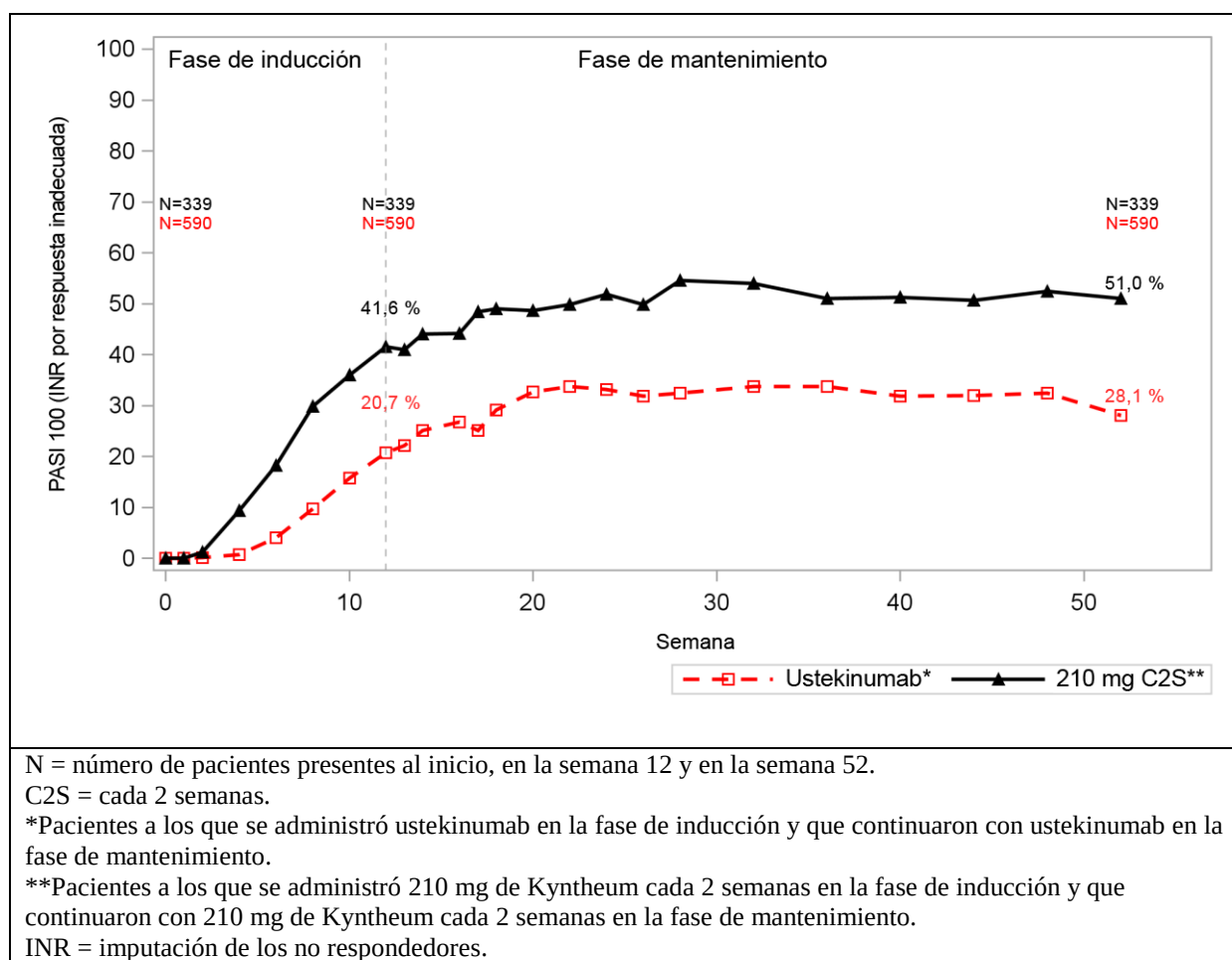
AMAGINE-2 y AMAGINE-3 fueron dos ensayos idénticos controlados con placebo y ustekinumab realizados en 1.831 y 1.881 pacientes respectivamente. Ambos incluyeron una fase de inducción con doble enmascaramiento controlada con placebo y ustekinumab de 12 semanas, seguida de una fase de mantenimiento con doble enmascaramiento de 52 semanas. En la fase de inducción, se aleatorizó a los pacientes para recibir 210 mg o 140 mg de Kyntheum en la semana 0 (día 1), semana 1 y semana 2, seguidos de la misma dosis cada 2 semanas. En las semanas 0, 4 y 16, los pacientes asignados a ustekinumab con un peso $\leq$ 100 kg recibieron 45 mg del medicamento, mientras que los pacientes con un peso > 100 kg recibieron 90 mg. A continuación, recibieron la misma dosis cada 12 semanas. En la semana 12, se volvió a aleatorizar a los pacientes que habían recibido Kyntheum para recibir 210 mg cada 2 semanas, 140 mg cada 2 semanas, 140 mg cada 4 semanas o 140 mg cada 8 semanas durante la fase de mantenimiento. Los pacientes que habían recibido el placebo desde el inicio comenzaron a recibir 210 mg de Kyntheum cada 2 semanas a partir de la semana 12. En la semana 12, los pacientes del grupo de ustekinumab siguieron recibiendo ustekinumab, pero comenzaron a recibir 210 mg de Kyntheum cada 2 semanas a partir de la semana 52. A partir de la semana 16, se ofreció tratamiento de rescate a los pacientes con una respuesta inadecuada única $\geq$ 3 en la sPGA o con una respuesta persistente de 2 en la sPGA durante al menos 4 semanas.

Tabla 2: Resumen de los principales resultados de eficacia

	AMAGINE-1		AMAGINE-2 y AMAGINE-3		
	Placebo	Kyntheum 210 mg C2S	Placebo	Kyntheum 210 mg C2S	Ustekinumab
n _{aleatorizados}	220	222	624	1.236	613
n _{completado hasta semana 12}	209	212	601	1.205	594
n _{en mantenimiento}	84	83	NA	339	590
n _{completado hasta semana 52}	2	74	NA	236	300
PASI					
PASI _{puntuación inicial} (media ± DE)	19,7 ± 7,7	19,4 ± 6,6	20,2 ± 8,4	20,3 ± 8,3	20,0 ± 8,4
PASI 75 semana 12 (%)	3	83*	7	86*	70*
PASI 75 semana 52 (%)	0	87*	NA	65	48
sPGA (%)					
sPGA 0 o 1 semana 12	1	76*	4	79*	59*
sPGA 0 o 1 semana 52	0	83*	NA	65	45
PSI					
PSI _{puntuación inicial} (media ± DE)	19,0 ± 6,7	18,9 ± 6,7	18,8 ± 6,9	18,7 ± 7,0	18,8 ± 6,9
PSI _{respondedor semana 12 (%)}	4	61*	7	64*	54*
<p>C2S = cada 2 semanas.</p> <p>PSI = Inventario de Síntomas de la Psoriasis; PSI respondedor: puntuación total ≤ 8 sin ninguna puntuación individual > 1; DE: desviación estándar.</p> <p>La imputación de pacientes no respondedores se utilizó para consignar los datos que faltaban.</p> <p>Debido a la segunda aleatorización a otras pautas posológicas estudiadas, el número de pacientes en n-en mantenimiento es considerablemente inferior al número de pacientes en n-aleatorizados en varios brazos. La fase de mantenimiento de los ensayos clínicos AMAGINE -2 y AMAGINE-3 no incluía placebo.</p> <p>*Valor de p frente al placebo correspondiente, ajustado según los factores de estratificación: < 0,001.</p>					

En los ensayos de fase III, del 20 % al 25 % de los sujetos alcanzó una respuesta PASI 75 a las 2 semanas, en comparación con los grupos de placebo (0 % a 0,6 %) y de ustekinumab (3 % a 3,5 %).

Figura 1: PASI 100 durante las fases de inducción y mantenimiento de Kyntheum y ustekinumab (AMAGINE-2 y AMAGINE-3 en conjunto)



En los tres ensayos clínicos, la valoración de la edad, sexo, raza, uso previo de tratamientos sistémicos o fototerapia, uso previo de tratamientos biológicos y fracaso con un medicamento biológico no permitieron identificar diferencias entre estos subgrupos en todas las variables de respuesta a Kyntheum [PASI 75, PASI 100, sPGA 0 o 1 (respuesta satisfactoria) y sPGA 0 (blanqueamiento completo)].

Junto con las variables principales de eficacia, se observaron mejoras clínicamente significativas en el Índice de Gravedad de la Psoriasis en el Cuero Cabelludo (PSSI) en la semana 12 (AMAGINE-1) y en el Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal (NAPSI) en las semanas 12 y 52 (AMAGINE-1, 2 y 3).

Calidad de vida/resultados comunicados por los pacientes

La Tabla 2 recoge la proporción de pacientes que alcanzó puntuaciones de 0 (en absoluto) o 1 (leve) en todos los elementos (picor, quemazón, escozor, dolor, enrojecimiento, escamas, agrietamiento y descamación) del Inventario de Síntomas de la Psoriasis (PSI) en la semana 12.

Los porcentajes de pacientes que alcanzaron puntuaciones de 0 o 1 en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) en la semana 12 fueron del 56 %, 61 % y 59 % en el grupo de Kyntheum (210 mg) y del 5 %, 5 % y 7 % en el grupo de placebo de los ensayos AMAGINE-1, 2 y 3, respectivamente (valor de p ajustado < 0,001) y del 44 % en el grupo de ustekinumab (AMAGINE-2 y 3).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Kyntheum para la psoriasis en placas en uno o más subgrupos

de la población pediátrica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

De acuerdo con el modelo farmacocinético poblacional, el factor de acumulación estimado tras 20 semanas de administración es de 2,5. Tras una dosis única de 210 mg de Kyntheum por vía subcutánea, la concentración máxima (C_{max}) media en suero en los pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave fue de 13,4 µg/ml (desviación estándar [DE] = 7,29 µg/ml). La mediana del tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima (T_{max}) fue de 3,0 días (rango: de 2,0 a 4,0 días) y la media del área bajo la curva de concentración-tiempo hasta la última concentración cuantificable (AUC_{last}) fue de 111 µg*día/ml (DE = 64,4 µg*día/ml). La biodisponibilidad subcutánea de brodalumab estimada según el modelo farmacocinético poblacional fue del 54,7 % (error estándar relativo [EER] = 4,25 %).

Los parámetros farmacocinéticos observados en estado estacionario (semanas 10-12) fueron los siguientes: el promedio del área bajo la curva de concentración-tiempo durante un intervalo de dosificación en el estado estacionario (AUC_T) fue de 227,4 µg*día/ml (DE = 191,7 µg*día/ml), que corresponde a una concentración media ($C_{av,ss}$) de 16,2 µg/ml; el promedio de la C_{max} fue de 20,9 µg/ml (DE = 17,0 µg/ml); y el promedio de la concentración mínima en suero en la semana 12 (C_{min}) fue de 9,8 µg/ml (DE = 11,2 µg/ml).

Distribución

De acuerdo con el modelo farmacocinético poblacional, el valor medio estimado del volumen de distribución en estado estacionario de brodalumab fue de aproximadamente 7,24 l.

Biotransformación

Como anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG2, se espera que brodalumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos por vía catabólica, como ocurriría con la IgG endógena.

Eliminación

Tras la administración de 210 mg por vía subcutánea, brodalumab presenta una farmacocinética no lineal típica de un anticuerpo monoclonal que experimenta una disposición mediada por diana terapéutica.

El aclaramiento de brodalumab disminuye con el aumento de la dosis y la exposición aumenta de forma superior a la proporcional a la dosis. Con el triple —de 70 mg a 210 mg— de la dosis de brodalumab por vía subcutánea, la C_{max} y el AUC_{0-t} de brodalumab en suero en estado estacionario se multiplicaron por aproximadamente 18 y 25, respectivamente.

Tras la administración de una dosis única de 210 mg de brodalumab por vía subcutánea en pacientes con psoriasis en placas, el aclaramiento aparente (CL/F) es de 2,95 l/día.

El modelo farmacocinético poblacional anticipó que las concentraciones de brodalumab en suero serían inferiores al límite de cuantificación (0,05 µg/ml) 63 días tras la interrupción de la administración en estado estacionario de 210 mg de brodalumab cada 2 semanas en el 95 % de los pacientes. No obstante, las concentraciones de brodalumab inferiores al LLOQ (límite inferior de cuantificación) se vincularon con una ocupación del receptor de la IL-17 de hasta el 81 %. De acuerdo con modelo farmacocinético poblacional, la semivida de eliminación estimada de brodalumab es de 10,9 días en estado estacionario tras la administración de 210 mg por vía subcutánea cada dos semanas.

Impacto del peso en la farmacocinética

El modelo farmacocinético poblacional indicó que la exposición disminuye con el aumento de peso. No se recomienda ajustar la dosis.

Pacientes de edad avanzada

El modelo farmacocinético poblacional reveló que la edad no afecta a las propiedades farmacocinéticas de brodalumab. El análisis se basó en 259 (6 %) pacientes de 65-74 años de edad y en 14 (0,3 %) pacientes con ≥ 75 años de edad, de una población farmacocinética total de 4.271 pacientes con psoriasis en placas.

Insuficiencia renal o hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se espera que la eliminación renal de brodalumab intacto, un anticuerpo monoclonal de tipo IgG, sea baja y de menor importancia. Se espera que brodalumab se elimine principalmente por catabolismo y que la insuficiencia hepática no afecte al aclaramiento.

Otras poblaciones

La farmacocinética de brodalumab fue similar entre los pacientes japoneses y los no japoneses con psoriasis.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que el sexo no afecta a la farmacocinética de brodalumab.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

El modelo farmacocinético/farmacodinámico poblacional desarrollado a partir de todos los datos disponibles indicó que, con una dosis de 210 mg cada 2 semanas, se podría predecir que el 90 % de los pacientes mantendría una concentración mínima superior al valor de la CI_{90} de 1,51 $\mu\text{g/ml}$. En un análisis descriptivo exploratorio no se observó una relación entre la exposición y la incidencia de infecciones e infestaciones graves, infecciones por *Candida*, infecciones víricas ni episodios de conducta e ideación suicida. Los análisis de la relación exposición-respuesta indican que las concentraciones de brodalumab más elevadas están relacionadas con una mejor respuesta en el PASI y la sPGA.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas (incluidos los criterios de valoración de farmacología de seguridad y la evaluación de los criterios de valoración relacionados con la fertilidad) y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con brodalumab. No obstante, no se observaron cambios proliferativos en los macacos de Java a los que se administró una dosis semanal de brodalumab por vía subcutánea de 90 mg/kg durante 6 meses (exposición en el AUC hasta 47 veces mayor que en los pacientes humanos que recibieron 210 mg de Kyntheum cada 2 semanas). No se ha evaluado el potencial mutágeno de brodalumab. No obstante, los anticuerpos monoclonales no suelen modificar el ADN ni los cromosomas.

En los macacos de Java, no se produjo ningún efecto en los órganos reproductivos masculinos y femeninos ni en la movilidad, morfología y recuento de espermatozoides tras la administración de una dosis de brodalumab de hasta 90 mg/kg una vez a la semana durante 6 meses (exposición en el AUC hasta 47 veces mayor que en los pacientes humanos que recibieron 210 mg de Kyntheum cada 2 semanas).

En los macacos de Java, no se observaron efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal o posnatal (hasta los 6 meses) con la administración de brodalumab por vía subcutánea durante el embarazo y con niveles de exposición hasta 27 veces superiores a los alcanzados en los pacientes humanos que recibieron 210 mg de Kyntheum cada 2 semanas según el área bajo la curva de concentración (AUC). Las concentraciones en sangre en macacos lactantes y en fetos de conejo indicaron que una cantidad considerable de brodalumab se transfiere de la madre al feto al final del embarazo.

En los macacos de Java, los efectos de la administración semanal de dosis de hasta 90 mg/kg de brodalumab por vía subcutánea durante 6 meses se limitaron a reacciones en la zona de inyección e inflamación mucocutánea, congruentes con la modulación farmacológica del mecanismo de vigilancia de la microflora comensal. No se produjeron efectos en la determinación de inmunofenotipos en la sangre periférica ni en la producción de anticuerpos dependientes de los linfocitos T. En una prueba de tolerancia local en conejos, se observó edema de moderado a grave tras la inyección por vía subcutánea de una formulación que contenía brodalumab en una concentración clínica de 140 mg/ml.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Prolina
Glutamato
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Kyntheum puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25°C) en el embalaje exterior durante un plazo máximo de 14 días. Una vez haya sacado Kyntheum de la nevera y éste haya alcanzado la temperatura ambiente (hasta 25°C), debe usarlo en un plazo máximo de 14 días o bien desecharlo.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1,5 ml de solución en una jeringa precargada de vidrio de tipo I con una aguja de acero inoxidable de 27G x ½”, cubierta por un protector elastomérico.

Kyntheum está disponible en envases unitarios que contienen 2 jeringas precargadas y en envases múltiples que contienen 6 (3 envases de 2) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Kyntheum es una solución estéril inyectable en jeringa precargada. Las jeringas precargadas son de un solo uso. Es preciso consultar las “Instrucciones de uso” para saber más sobre la administración de Kyntheum.

Para evitar molestias en la zona de inyección, es preciso esperar a que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente, durante al menos 30 minutos, antes de inyectar la solución. La jeringa precargada no debe calentarse de ningún otro modo. La jeringa precargada no debe agitarse. El protector gris de la aguja de la jeringa precargada no debe retirarse mientras ésta alcanza la temperatura ambiente.

Antes de la administración, es preciso inspeccionar visualmente Kyntheum para asegurarse de que la solución no se ha decolorado ni contiene partículas. Kyntheum es una solución transparente o ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarilla, libre de partículas. Este medicamento no debe usarse si la solución está turbia, ha perdido color o contiene grumos, copos o partículas.

La jeringa precargada no debe usarse si se ha caído sobre una superficie dura.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 Julio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/09/2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.