

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fymiskina 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ustekinumab 130 mg în 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 produs pe o linie celulară din ovar de hamster chinezesc, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluția este limpede și incoloră până la maroniu-galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Boala Crohn

Fymiskina este indicat în tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la antagoniști TNFα, sau aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.

Colita ulcerativă

Fymiskina este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Fymiskina concentrat pentru soluție perfuzabilă este recomandat să se utilizeze sub îndrumarea și supravegherea medicilor cu experiență în diagnosticarea și tratamentul bolii Crohn sau al colitei ulcerative.

Fymiskina concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie utilizat doar pentru administrarea intravenoasă a dozei de inducție.

Doze

Boală Crohn și colită ulcerativă

Tratamentul cu Fymiskina se va iniția cu o singură doză intravenoasă în funcție de greutatea corporală.

Soluția perfuzabilă se va obține din numărul de flacoane de Fymkina 130 mg după cum este indicat în Tabelul 1 (vezi pct. 6.6 pentru preparare).

Tabelul 1 Doza intravenoasă inițială de Fymkina

Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării	Doza recomandată^a	Numărul de flacoane de Fymkina 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aproximativ 6 mg/kg

Prima doză subcutanată trebuie să se administreze în săptămâna 8 după doza intravenoasă. Pentru dozele schemei ulterioare de tratament administrat subcutanat, vezi pct. 4.2 din RCP-ul Fymkina soluție injectabilă în seringă preumplută.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Insuficiența renală și hepatică

Ustekinumabul nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea ustekinumabului în tratamentul bolii Crohn sau al colitei ulcerative la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Fymkina 130 mg trebuie administrată exclusiv pe cale intravenoasă. Administrarea trebuie să se facă în decurs de minimum o oră. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecție activă, cu importanță clinică (de exemplu tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul de lot al medicamentului administrat trebuie clar înregistrate.

Infecții

Ustekinumab poate avea potențialul de a crește riscul infecțiilor și de a reactiva infecțiile latente. În studiile clinice și într-un studiu observațional post punere pe piață la pacienții cu psoriazis, au fost observate infecții grave bacteriene, fungice și virale la pacienții care au fost tratați cu ustekinumab (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate infecții oportuniste, inclusiv reactivarea tuberculozei, alte infecții bacteriene oportuniste (inclusiv infecții micobacteriene atipice, meningita provocată de listeria, pneumonia provocată de legionella și nocardioză), infecții fungice oportuniste, infecții virale oportuniste (inclusiv encefalita provocată de herpes simplex 2) și infecții parazitare (inclusiv toxoplasmoză oculară) la pacienții tratați cu ustekinumab.

Utilizarea medicamentului Fymkina trebuie făcută cu precauție la pacienții cu infecții cronice sau cu

antecedente de infecții recurente (vezi pct. 4.3).

Înainte de a începe tratamentul cu Fymkina, pacienții trebuie evaluați pentru infecția tuberculoasă. Fymkina nu trebuie administrat pacienților cu forme active de tuberculoză (vezi pct. 4.3). Tratamentul infecției tuberculoase latente trebuie început înainte administrării Fymkina. De asemenea, la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmată o cură de tratament adecvat, terapia antituberculoasă trebuie avută în vedere înainte începerii tratamentului cu Fymkina. Pacienții care utilizează Fymkina trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome de tuberculoză activă în timpul tratamentului și după tratament.

Pacienții trebuie instruiți să ceară sfatul medicului dacă observă semne și simptome sugestive ale unei infecții. Dacă un pacient dezvoltă o infecție severă, acesta trebuie să fie atent monitorizat și Fymkina nu mai trebuie administrat până la dispariția infecției.

Afecțiuni maligne

Medicamentele imunosupresoare precum ustekinumab au potențial de a crește riscul de afecțiuni maligne. Unii dintre pacienții care au utilizat ustekinumab în studii clinice și într-un studiu observațional post punere pe piață, au dezvoltat afecțiuni maligne cutanate și necutanate (vezi pct. 4.8).

Riscul de afecțiuni maligne poate fi mai mare la pacienții cu psoriazis care au fost tratați cu alte medicamente biologice în perioada de evoluție a bolii.

Nu s-au efectuat studii care să includă pacienți cu antecedente de boli maligne sau care să continue tratamentul la pacienții care dezvoltă afecțiuni maligne în timpul tratamentului cu ustekinumab. Din acest motiv utilizarea medicamentului Fymkina la acești pacienți trebuie făcută cu precauție.

Toți pacienții, în special cei cu vârsta peste 60 de ani, pacienții cu antecedente medicale de terapie imunosupresoare prelungită sau cei cu antecedente de tratament PUVA, trebuie monitorizați pentru apariția cancerului de piele de tip non-melanom (vezi pct. 4.8).

Reacții de hipersensibilitate respiratorii și sistemice

Sistemice

După punerea pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, în unele cazuri la câteva zile după administrare. Au apărut anafilaxia și angioedemul. Dacă apare o reacție anafilactică sau o altă reacție de hipersensibilitate gravă, trebuie instituită o terapie adecvată, iar administrarea medicamentului Fymkina trebuie întreruptă imediat (vezi pct. 4.8).

Reacții asociate perfuzării

În studiile clinice, au fost observate reacții asociate perfuzării (vezi pct. 4.8). Reacții grave asociate perfuzării, printre care reacții anafilactice la perfuzie, au fost raportate după punerea pe piață. Dacă este observată o reacție gravă sau cu potențial letal, trebuie instituită terapie adecvată, iar tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt.

Respiratorii

În timpul utilizării ustekinumab după aprobarea de punere pe piață, au fost raportate cazuri de alveolită alergică, pneumonie eozinofilică și pneumonie organizată non-infecțioasă. Prezentările clinice au inclus tuse, dispnee și infiltrații interstițiale după administrarea a una până la trei doze. Urmările grave au inclus insuficiență respiratorie și spitalizare prelungită. Îmbunătățirea stării de sănătate a fost raportată după întreruperea administrării ustekinumab și, în unele cazuri, după administrarea de corticosteroizi. Dacă infecția a fost exclusă și diagnosticul este confirmat, administrarea ustekinumab trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratamentul corespunzător (vezi pct. 4.8).

Evenimente cardiovasculare

Au fost raportate evenimente cardiovasculare, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral, la pacienții cu psoriazis expuși la ustekinumab în cadrul unui studiu observațional post punere pe piață. În timpul tratamentului cu Fymkina trebuie evaluați periodic factorii de risc pentru boli cardiovasculare.

Vaccinări

Se recomandă ca vaccinurile virale sau bacteriene vii [cum ar fi vaccinul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG)] să nu fie administrate concomitent cu Fymkina. Nu s-au efectuat studii specifice la pacienții cărora li s-au administrat recent vaccinuri virale sau bacteriene vii. Nu există date disponibile cu privire la transmiterea secundară a infecției prin vaccinurile vii la pacienții cărora li se administrează ustekinumab. Înainte de vaccinarea cu vaccinuri vii virale sau bacteriene, tratamentul cu Fymkina trebuie întrerupt timp de minimum 15 săptămâni după ultima doză și poate fi reluat cel mai devreme la 2 săptămâni după vaccinare. Prescriptorii trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului vaccinului pentru informații suplimentare și îndrumare pentru o utilizare concomitentă a medicamentelor imunosupresoare ulterior vaccinării.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de șase luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatiche ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatiche ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile. Pacienții cărora li se administrează Fymkina li se pot administra concomitent vaccinuri inactivate sau vaccinuri non-vii.

Tratamentul pe termen lung cu ustekinumab nu suprimă răspunsul imun umoral la vaccinurile pneumococic polizaharidic sau antitetanos (vezi pct. 5.1).

Terapie imunosupresoare concomitentă

În studiile pentru psoriazis, siguranța și eficacitatea ustekinumabului în asociere cu imunosupresoare, inclusiv medicamente biologice, sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influențat siguranța sau eficacitatea ustekinumabului. În studiile pentru boală Crohn și colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influențat siguranța sau eficacitatea ustekinumabului. Este necesară prudență când se ia în considerare utilizarea concomitentă a altor imunosupresoare cu Fymkina sau când se face trecerea de la alte medicamente biologice imunosupresoare (vezi pct. 4.5).

Imunoterapie

Ustekinumabul nu a fost evaluat la pacienții care au efectuat imunoterapie pentru alergii. Nu se cunoaște dacă Fymkina poate influența imunoterapia pentru alergii.

Afecțiuni cutanate grave

La pacienții cu psoriazis, dermatita exfoliativă a fost raportată după tratamentul cu ustekinumab (vezi pct. 4.8). Pacienții cu psoriazis în plăci pot dezvolta psoriazis eritrodermic, ca parte a cursului normal al bolii lor, cu simptome care ar putea fi imposibil de distins de dermatita exfoliativă. Ca parte a monitorizării pacientului cu psoriazis, medicii trebuie să fie atenți la simptomele psoriazisului eritrodermic sau al dermatitei exfoliative. Dacă apar aceste simptome, trebuie instituit tratamentul corespunzător. Tratamentul cu Fymkina trebuie întrerupt dacă se suspectează o reacție adversă la medicament.

Afecțiuni asociate lupusului

Au fost raportate cazuri de afecțiuni asociate lupusului în cazul pacienților tratați cu ustekinumab, inclusiv lupus eritematos cutanat și sindrom similar lupusului. Dacă apar leziuni, în special în zonele pielii care sunt expuse la soare sau dacă leziunile sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală. Dacă diagnosticul de afecțiune asociată lupusului este confirmat, tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament adecvat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

În general, comparativ cu pacienții mai tineri, la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, care au utilizat ustekinumab nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța și eficacitatea medicamentului în cadrul studiilor clinice pentru indicațiile aprobate; cu toate acestea, numărul de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceștia au un răspuns

diferit comparativ cu pacienții mai tineri. Deoarece la populația vârstnică există în general o incidență mai crescută a infecțiilor, se recomandă prudență în tratamentul vârstnicilor.

Conținut de sodiu

Fymiskina conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Fymiskina este însă diluat în clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții care au o dietă hiposodată (vezi pct. 6.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Fymiskina.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de șase luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatiche ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatiche ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la om. În analizele farmacocinetice realizate la o populație de pacienți din studii clinice de fază 3, a fost evaluat efectul administrării concomitente a medicamentelor utilizate cel mai frecvent la pacienții cu psoriazis (incluzând paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, metformină, atorvastatină, levotiroxină) asupra farmacocineticii ustekinumab. Nu s-au observat indicii privind interacțiunea ustekinumab cu aceste medicamente administrate concomitent. La baza acestei analize stă faptul că minimum 100 pacienți (> 5% din populația studiată) au fost tratați concomitent cu aceste medicamente, pe durata a minimum 90% din perioada studiului. Farmacocinetica ustekinumab nu a fost influențată de utilizarea concomitentă de MTX, AINS, 6-mercaptopurină, azatioprină și corticosteroizi orali la pacienții cu artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă sau de expunerea anterioară la agenți anti-TNFα în cazul pacienților cu artrită psoriazică sau boală Crohn sau de expunerea anterioară la terapiile biologice (adică agenți anti-TNFα și/sau vedolizumab) în cazul pacienților cu colită ulcerativă.

Rezultatele unui studiu *in vitro* nu sugerează necesitatea ajustării dozei la pacienții care utilizează concomitent medicamente metabolizate de către CYP450 (vezi pct. 5.2).

În studiile pentru psoriazis, siguranța și eficacitatea ustekinumabului în asociere cu imunosupresoare, inclusiv produse biologice sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influențat siguranța sau eficacitatea ustekinumabului. În studiile pentru boală Crohn și colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influențat siguranța sau eficacitatea ustekinumabului (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 15 săptămâni după întreruperea acestuia.

Sarcina

Datele dintr-un număr moderat de sarcini, colectate prospectiv în urma expunerii la ustekinumab, cu rezultate cunoscute, incluzând peste 450 de sarcini expuse în primul trimestru, nu indică un risc crescut de malformații congenitale majore la nou-născut.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, asupra nașterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, experiența clinică disponibilă este limitată. Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Fymiskina în timpul sarcinii.

Ustekinumab traversează bariera placentară și a fost depistat în serul sugarilor născuți de către paciente cărora li s-a administrat ustekinumab în timpul sarcinii. Nu se cunoaște impactul clinic al acestui fapt, însă riscul de infecție la sugarii expuși *in utero* la ustekinumab ar putea fi mai mare după naștere. Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de șase luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, în particular, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Alăptarea

Datele limitate din literatura de specialitate publicată arată că ustekinumab se excretă în laptele matern în cantități foarte mici. Nu se cunoaște dacă ustekinumab se absoarbe sistemic după ingestie. Datorită riscului de apariție a reacțiilor adverse ale ustekinumab la copiii alăptați, trebuie luată o decizie cu privire fie la întreruperea alăptării în timpul tratamentului și până la 15 săptămâni după tratament, fie la întreruperea terapiei cu Fymkina, luând în considerare beneficiul alăptării la sân a copilului față de beneficiul terapiei cu Fymkina pentru mamă.

Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul ustekinumab asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fymkina nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (> 5%) raportate în fazele controlate ale studiilor clinice efectuate cu ustekinumab la pacienții adulți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă au fost nazofaringita și cefaleea. Majoritatea au fost considerate a fi ușoare și nu au necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul studiat. Cea mai gravă reacție adversă raportată pentru ustekinumab a fost de tipul reacțiilor grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.4). Profilul general al siguranței a fost similar la pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele de siguranță descrise mai jos reflectă expunerea la ustekinumab la adulți în 14 studii de fază 2 și fază 3 efectuate la 6709 pacienți (4135 cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, 1749 cu boala Crohn și 825 de pacienți cu colită ulcerativă). Acestea includ expunere la ustekinumab în perioada controlată și necontrolată a studiilor clinice timp de minimum 6 luni sau 1 an (4577 și 3253 pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă) și cu o expunere timp de minimum 4 sau 5 ani (1482 și respectiv 838 pacienți cu psoriazis).

Tabelul 2 prezintă lista reacțiilor adverse raportate în studiile clinice pentru psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă la adulți, precum și reacțiile adverse raportate după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și după frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Lista reacțiilor adverse

Aparate, Sisteme și Organe	Frecvență: Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente: infecții ale căilor respiratorii superioare, nazofaringită, sinuzită Mai puțin frecvente: celulită, infecții dentare, herpes zoster, infecții ale căilor respiratorii inferioare, infecții virale ale căilor respiratorii superioare, infecții micotice vulvovaginale
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie) Rare: reacții de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem)
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente: depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: amețeli, cefalee Mai puțin frecvente: paralizie facială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente: durere orofaringeală Mai puțin frecvente: congestie nazală Rare: alveolită alergică, pneumonie eozinofilică Foarte rare: pneumonie organizată*
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: diaree, greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: prurit Mai puțin frecvente: psoriazis pustular, exfoliere cutanată, acnee Rare: dermatită exfoliativă, vasculită prin hipersensibilizare Foarte rare: pemfigoid bulos, lupus eritematos cutanat
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente: durere de spate, mialgie, artralgie Foarte rare: sindrom similar lupusului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente: fatigabilitate, eritem la locul injectării, durere la locul injectării Mai puțin frecvente: reacții la locul administrării (inclusiv hemoragie, hematom, indurație, tumefacție și prurit), astenie

* Vezi pct. 4.4, Reacții de hipersensibilitate sistemice și respiratorii.

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În studiile placebo controlate efectuate la pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, frecvențele infecțiilor sau infecțiilor grave au fost similare între pacienții tratați cu ustekinumab și cei la care s-a administrat placebo. În perioada placebo controlată din cadrul acestor studii clinice, frecvența infecțiilor a fost de 1,36 per pacient-an de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab, și de 1,34 la pacienții la care s-a administrat placebo. Infecțiile grave au apărut cu o frecvență de 0,03 per pacient-ani de urmărire în grupul tratat cu ustekinumab (30 de infecții grave la 930 pacient-ani de urmărire) și 0,03 la pacienții cărora li s-a administrat placebo (15 infecții grave la 434 pacient-ani de urmărire) (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, reprezentând 11581 pacient-ani de expunere la 6709 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienți cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu colită ulcerativă. Frecvența de apariție a infecțiilor a fost de 0,91 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab și frecvența infecțiilor grave a fost de 0,02 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (199 infecții grave la 11581 pacient-ani de urmărire); infecțiile grave raportate au inclus pneumonie, abces anal, celulită, diverticulită, gastroenterită și infecții virale.

În studiile clinice, pacienții cu tuberculoză latentă care au fost tratați concomitent cu izoniazidă nu au dezvoltat tuberculoză.

Afecțiuni maligne

În perioada placebo controlată din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, incidența afecțiunilor maligne, excluzând cancerul cutanat de tip non-melanom, a fost de 0,11 per 100 pacient-ani de urmărire pentru pacienții tratați cu ustekinumab (1 pacient la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,23 pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo (1 pacient la 434 pacient-ani de urmărire). Incidența cancerului cutanat de tip non-melanom a fost de 0,43 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (4 pacienți la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,46 la pacienții care au utilizat placebo (2 pacienți la 433 pacient-ani de urmărire).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, reprezentând 11561 pacient-ani de expunere la 6709 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienți cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu colită ulcerativă. Au fost raportate afecțiuni maligne, excluzând cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign, la 62 de pacienți la 11561 pacient-ani de urmărire (incidență de 0,54 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab). Incidența afecțiunilor maligne raportată la pacienții tratați cu ustekinumab a fost comparabilă cu incidența din populația generală (rata incidenței standardizate = 0,93 [interval de încredere 95%; 0,71, 1,20], ajustată în funcție de vârstă, sex și rasă).

Afecțiunile maligne cel mai frecvent observate, altele decât cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign au fost cancerul de prostată, cancerul colorectal, melanomul malign și neoplasmul mamar. Incidența cancerului cutanat de alt tip decât melanomul malign a fost de 0,49 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (56 de pacienți la 11545 pacient-ani de urmărire). Raportul dintre pacienții cu carcinom bazocelular și cei cu carcinom spinocelular (3:1) este comparabil cu raportul estimat în cadrul populației generale (vezi pct. 4.4).

Reacții de hipersensibilitate și asociate perfuzării

În cadrul studiilor cu inducție intravenoasă pentru boală Crohn și colită ulcerativă, nu au fost raportate evenimente de anafilaxie sau alte reacții grave asociate perfuzării după administrarea primei doze intravenoase unice. În aceste studii, 2,2% din cei 785 pacienți la care s-a administrat placebo și 1,9% din cei 790 de pacienți tratați cu doza recomandată de ustekinumab au raportat evenimente adverse care au apărut în timpul sau în decurs de o oră după administrarea perfuziei. După punerea pe piață au fost raportate reacții asociate perfuzării, printre care reacții anafilactice la perfuzie (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste cu psoriazis în plăci

Siguranța ustekinumab a fost studiată în cadrul a două studii de fază 3 la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci moderat până la sever. Primul studiu a fost efectuat la 110 pacienți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, tratați pentru o perioadă de până la 60 de săptămâni și al doilea studiu a fost efectuat la 44 de pacienți cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani, tratați pentru o perioadă de 56 de săptămâni. În general, evenimentele adverse raportate în cadrul acestor 2 studii cu date de siguranță de până la un an au fost similare celor observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice au fost administrate intravenos doze unice de până la 6 mg/kg, fără toxicitate

limitată de doză. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice semne și simptome ale reacțiilor adverse și trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC05.

Fymiskina este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Ustekinumab este un anticorp monoclonal complet IgG1k uman care se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a citokinelor umane interleukina (IL)-12 și IL-23. Ustekinumab inhibă bio-activitatea IL-12 și IL-23 împiedicând p40 să se lege de receptorul proteic IL-12Rβ1 exprimat pe suprafața celulelor imune. Ustekinumab nu se poate lega de IL-12 sau IL-23 care sunt deja legate de receptorii IL-12Rβ1 de pe suprafața celulei. Prin urmare, este puțin probabil ca ustekinumab să contribuie la citotoxicitatea mediată de anticorpi sau de complement a celulelor cu receptori pentru IL-12 și/sau IL-23. IL-12 și IL-23 sunt citokine heterodimerice secretate de celule prezentatoare de antigen activate, de exemplu macrofagele și celulele dendritice și ambele citokine participă la funcția imună; IL-12 stimulează celulele natural killer (NK) și participă la diferențierea celulei-T CD4+ în fenotipul T helper 1 (Th1), IL-23 induce calea fenotipului T helper 17 (Th17). Cu toate acestea, reglarea anormală a IL-12 și IL-23 a fost asociată cu boli imuno-mediate, cum sunt psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă.

Prin legarea la subunitatea comună p40 a IL-12 și IL-23, se presupune că ustekinumab își exercită efectele clinice în psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă prin întreruperea căilor citokinelor Th1 și Th17, care sunt importante în patologia acestor boli.

La pacienții cu boală Crohn, tratamentul cu ustekinumab a avut ca rezultat o scădere a markerilor inflamatori inclusiv a proteinei C reactive (CRP) și a calprotectinei fecale în timpul fazei de inducție, care s-au menținut ulterior pe parcursul fazei de întreținere. CRP a fost evaluată în timpul extinderii studiului și reducerile observate în timpul întreținerii au fost în general susținute până în săptămâna 252.

La pacienții cu colită ulcerativă, tratamentul cu ustekinumab a determinat o scădere a markerilor inflamatori, inclusiv CRP și calprotectina fecală în timpul fazei de inducție, care a fost menținută pe tot parcursul fazei de întreținere și a extinderii studiului până în săptămâna 200.

Imunizare

În timpul extensiei pe termen lung a Studiului 2 pentru Psoriasis (PHOENIX 2), pacienții adulți care au fost tratați cu ustekinumab timp de minimum 3,5 ani au prezentat un răspuns în anticorpi atât la vaccinul pneumococic polizaharidic cât și la cel antitetanos, similar cu un grup de control cu psoriazis la care nu s-a utilizat tratament sistemic. Proporții similare de pacienți adulți au dezvoltat titruri protective de anticorpi antipneumococici și antitetanus, iar titrurile de anticorpi au fost similare în rândul pacienților tratați cu ustekinumab și la cei din grupul de control.

Eficacitate clinică

Boală Crohn

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate în cadrul a trei studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, multicentrice, desfășurate la pacienți adulți cu boala Crohn activă, moderată până la severă (Index de activitate al bolii Crohn [CDAI] cu un scor între ≥ 220 și ≤ 450). Programul de dezvoltare clinică a constatat din două studii cu inducție intravenoasă cu durată de 8 săptămâni (UNITI-1 și UNITI-2) urmate de un studiu randomizat de întreținere și retragere, cu administrare

subcutanată și cu durată de 44 de săptămâni (IM-UNITI), reprezentând 52 de săptămâni de tratament.

Studiile de inducție au inclus 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacienți. Criteriul final de evaluare principal pentru ambele studii de inducție a fost procentul de subiecți cu răspuns clinic (definit ca o scădere a scorului CDAI de ≥ 100 de puncte) în săptămâna 6. Datele referitoare la eficacitate au fost colectate și analizate până în săptămâna 8 pentru ambele studii. A fost permisă administrarea concomitentă, pe cale orală, a unor doze de corticosteroizi, imunomodulatoare, aminosalicilați și antibiotice, iar 75% dintre pacienți au continuat să utilizeze cel puțin unul dintre aceste medicamente. În ambele studii, pacienții au fost randomizați în săptămâna 0 pentru a utiliza o singură administrare intravenoasă, fie la doză în trepte recomandată de aproximativ 6 mg/kg (vezi tabelul 1, pct. 4.2), o doză fixă de ustekinumab 130 mg, fie placebo.

Pacienții din UNITI-1 au înregistrat eșec sau au dezvoltat intoleranță la terapia anterioară anti-TNF α . Aproximativ 48% dintre pacienții au avut eșec la 1 terapie anterioară anti-TNF α , iar 52% au eșuat la 2 sau 3 terapii anterioare anti-TNF α . În acest studiu, 29,1% dintre pacienți au avut un răspuns inițial inadecvat (non-responderi primari), 69,4% au răspuns, dar au pierdut răspunsul (non-responderi secundari), iar 36,4% au demonstrat intoleranță la terapiile anti-TNF α .

Pacienții din UNITI-2 au înregistrat eșec la cel puțin un tratament convențional, incluzând corticosteroizi sau imunomodulatoare și fie nu fuseseră tratați anterior cu anti-TNF α (68,6%), fie au fost tratați anterior, dar nu au avut eșec la terapia anti-TNF α (31,4%).

În ambele studii UNITI-1 și UNITI-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au înregistrat răspuns și remisiune clinică în grupul tratat cu ustekinumab comparativ cu placebo (tabelul 3). Răspunsul și remisiunea clinică au fost semnificative chiar începând din săptămâna 3 la pacienții tratați cu ustekinumab și au continuat să se îmbunătățească până în săptămâna 8. În aceste studii de inducție, eficacitatea a fost mai mare și mai bine susținută în grupul tratat la doze în trepte comparativ cu grupul tratat la doză de 130 mg și de aceea, pentru inducția intravenoasă doza recomandată este cea în trepte.

Tabelul 3: Inducerea răspunsului clinic și a remisiunii în studiile UNITI-1 și UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Doza recomandată de ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Doza recomandată de ustekinumab N = 209
Remisiune clinică, săptămâna 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Răspuns de 70 puncte, săptămâna 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Răspuns de 70 puncte, săptămâna 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca scăderea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică

Răspunsul de 70 puncte este definit ca o scădere a scorului CDAI cu minimum 70 de puncte

* Pacienți cu eșec la terapii anti-TNF α

** Pacienți cu eșec la terapii convenționale

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Studiul privind tratamentul de întreținere (IM-UNITI) a evaluat 388 pacienți care au obținut un răspuns clinic de 100 de puncte în săptămâna 8 de inducție a tratamentului cu ustekinumab în studiile UNITI-1 și UNITI-2. Pacienții au fost randomizați pentru a utiliza un tratament de întreținere administrat subcutanat ce consta fie din ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni, ustekinumab 90 mg de la interval de 12 săptămâni, fie placebo, timp de 44 de săptămâni (pentru doza de întreținere

recomandată, vezi pct. 4.2 din RCP-ul Fymiskina soluție injectabilă în seringă preumplută).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au menținut remisiunea clinică și răspunsul în grupurile de tratament cu ustekinumab, comparativ cu grupul placebo, în săptămâna 44 (vezi tabelul 4).

Tabelul 4: Menținerea răspunsului clinic și a remisiunii în studiul IM-UNITI (săptămâna 44; 52 săptămâni de la inițierea dozei de inducție)

	Placebo* N = 131[†]	ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni N = 128[‡]	ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni N = 129[‡]
Remisiune clinică	36%	53% ^a	49% ^b
Răspuns clinic	44%	59% ^b	58% ^b
Remisiune clinică în absența corticosteroizilor	30%	47% ^a	43% ^c
Remisiune clinică la pacienții:			
în remisiune la începutul terapiei de întreținere	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
proveniți din studiul CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
netratați anterior cu anti-TNFα	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
proveniți din studiul CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca reducerea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică

* Pacienții din grupul placebo erau pacienți care au răspuns la ustekinumab și care au fost randomizați să utilizeze placebo la inițierea terapiei de întreținere.

[†] Pacienți care au avut un răspuns clinic de 100 de puncte la ustekinumab la începutul terapiei de întreținere

[‡] Pacienți care au eșuat la terapia convențională, dar nu și la terapia cu anti-TNFα

[§] Pacienții care sunt refractari/prezintă intoleranță la terapia cu anti-TNFα

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominal semnificativ (p < 0,05)

În studiul IM-UNITI, 29 din 129 pacienți nu au menținut răspunsul la ustekinumab atunci când au utilizat tratament la interval de 12 săptămâni și li s-a permis ajustarea dozei pentru a utiliza ustekinumab la interval de 8 săptămâni. Pierderea răspunsului a fost definită ca un scor CDAI ≥ 220 de puncte și o creștere de ≥ 100 de puncte față de scorul CDAI la momentul inițial. La acești pacienți, remisiunea clinică a fost atinsă de 41,4% dintre pacienți la 16 săptămâni după ajustarea dozei.

Pacienții care nu au înregistrat răspuns clinic la inducția cu ustekinumab în săptămâna 8 a studiilor de inducție UNITI-1 și UNITI-2 (476 pacienți) au intrat în faza ne-randomizată a studiului de întreținere (IM-UNITI) și au utilizat la momentul respectiv o injecție subcutanată cu ustekinumab 90 mg. Opt săptămâni mai târziu, 50,5% dintre pacienți au obținut un răspuns clinic și au continuat să utilizeze doze de întreținere la interval de 8 săptămâni; dintre acești pacienți la care s-a administrat în continuare doza de întreținere, majoritatea au menținut răspunsul (68,1%) și au obținut remisiunea (50,2%) în săptămâna 44, în procente similare pacienților care au răspuns inițial la tratamentul cu ustekinumab.

Din 131 pacienți care au răspuns la tratamentul de inducție cu ustekinumab și au fost randomizați în grupul placebo la începutul studiului de întreținere, 51 au pierdut ulterior răspunsul și au utilizat ustekinumab 90 mg subcutanat administrat la interval de 8 săptămâni. Majoritatea pacienților care au pierdut răspunsul și au reluat tratamentul cu ustekinumab au făcut acest lucru în termen de 24 de săptămâni după perfuzia de inducție. Dintre acești 51 de pacienți, 70,6% au obținut răspuns clinic, iar 39,2% la sută au obținut remisiune clinică la 16 săptămâni după ce au utilizat prima doză de ustekinumab administrată subcutanat.

În studiul IM-UNITI, pacienții care au rămas în studiu până la săptămâna 44 au fost eligibili pentru continuarea tratamentului într-un studiu de extensie. Dintre 567 pacienți care au intrat și au fost tratați cu ustekinumab în studiul de extensie, remisiunea clinică și răspunsul la tratament au fost, în general, menținute până în săptămâna 252 atât pentru pacienții la care terapiile cu TNF au eșuat, cât și pentru

pacienții la care terapiile convenționale au eșuat.

Nu au fost identificate motive noi de îngrijorare cu privire la siguranță în cazul pacienților cu boală Crohn la care s-a administrat tratamentul timp de până la 5 ani în acest studiu de extensie.

Endoscopie

Aspectul endoscopic al mucoasei a fost evaluat în cadrul unui substudiu la 252 pacienți care au fost eligibili, deoarece prezentau activitate endoscopică a bolii la momentul inițial. Criteriul final de evaluare principal a fost modificarea valorii inițiale a Scorului Endoscopic Simplificat de Severitate a bolii pentru Boala Crohn (SES-CD), un scor compus pentru 5 segmente ileo-colonice privind existența/dimensiunea ulcerelor, procentul suprafeței mucoasei acoperite de ulcere, procentul suprafeței mucoasei afectate de orice alte leziuni și prezența/tipul de îngustare/stricturi. În săptămâna 8, după o doză unică de inducție intravenoasă, modificarea scorului SES-CD a fost mai mare în grupul de tratament cu ustekinumab ($n = 155$, modificarea medie = -2,8) comparativ cu grupul placebo ($n = 97$, modificarea medie = -0,7, $p = 0,012$).

Răspunsul fistulei

La un subgrup de pacienți cu fistulă de drenaj la momentul inițial (8,8%; $n = 26$), 12/15 (80%) dintre pacienții tratați cu ustekinumab au obținut un răspuns al fistulei în decurs de 44 săptămâni (definit ca o scădere de $\geq 50\%$ a numărului fistulelor de drenaj față de valoarea inițială în studiul de inducție), comparativ cu 5/11 (45,5%) dintre pacienții care au utilizat placebo.

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate a fost evaluată prin chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ) și chestionarul SF-36. În săptămâna 8, pacienții care au utilizat ustekinumab au demonstrat îmbunătățiri statistic semnificativ superioare și clinic semnificative a scorului total din IBDQ și a scorului rezumat al Componentei Mentale din SF-36, atât în studiul UNITI-1, cât și în studiul UNITI-2, precum și a scorului rezumat al Componentei Fizice din SF-36 în studiul UNITI-2, comparativ cu placebo. Aceste îmbunătățiri au fost, în general, mai bine menținute la pacienții tratați cu ustekinumab în studiul IM-UNITI până în săptămâna 44, comparativ cu placebo. Îmbunătățirea calității vieții corelată cu starea de sănătate a fost, în general, menținută în timpul studiului de extensie până în săptămâna 252.

Colită ulcerativă

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate în cadrul a două studii randomizate, placebo controlate, dublu-orb, multicentrice, desfășurate la pacienți adulți cu colită ulcerativă activă, moderată până la severă (scor Mayo între 6 și 12; subscor endoscopic ≥ 2). Programul de dezvoltare clinică a constat într-un studiu cu inducție intravenoasă (numit UNIFI-I) în care s-a administrat tratament cu o durată de până la 16 săptămâni, urmat de un studiu randomizat privind tratamentul de întreținere și retragerea randomizată a tratamentului, cu administrare subcutanată și durată de 44 de săptămâni (numit UNIFI-M), reprezentând cumulativ minimum 52 de săptămâni de tratament.

Rezultatele referitoare la eficacitate prezentate pentru studiile UNIFI-I și UNIFI-M s-au bazat pe analiza centralizată a endoscopiilor.

UNIFI-I a inclus 961 de pacienți. Criteriul final principal de evaluare pentru studiul de inducție a fost procentul de subiecți aflați în remisiune clinică în săptămâna 8. Pacienții au fost randomizați în săptămâna 0 pentru a utiliza o singură administrare intravenoasă, fie la doza în trepte recomandată de aproximativ 6 mg/kg (vezi Tabelul 1, pct. 4.2), o doză fixă de ustekinumab 130 mg, fie placebo.

A fost permisă administrarea concomitentă, pe cale orală, a unor doze de corticosteroizi, imunomodulatoare și aminosalicilați, iar 90% dintre pacienți au continuat să utilizeze cel puțin unul dintre aceste medicamente. Pacienții înrolați trebuiau să fi înregistrat eșec la terapia convențională (corticosteroizi sau imunomodulatoare) sau la minimum o terapie biologică (anti-TNF α sau vedolizumab). Patruzeci și nouă la sută dintre pacienți avuseseră eșec la terapia convențională, dar nu și la o terapie biologică (dintre aceștia, 94% nu fuseseră tratați cu medicamente biologice), Cincizeci și unu la sută dintre pacienți avuseseră eșec sau prezentau intoleranță la un medicament biologic.

Aproximativ 50% dintre pacienți avuseseră eșec la minimum 1 terapie anterioară anti-TNF α (dintre aceștia, 48% au fost non-responderi primari), iar 17% avuseseră eșec la minimum 1 terapie anterioară anti-TNF α și vedolizumab.

În studiul UNIFI-I, o proporție semnificativ mai mare de pacienți se aflau în remisiune clinică în grupul de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo în săptămâna 8 (tabelul 5). Un procent mai mare de pacienți tratați cu ustekinumab comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo nu au prezentat sângerare rectală sau au obținut o frecvență normală a scaunelor chiar începând din săptămâna 2, când a fost programată prima vizită de studiu, și ulterior la fiecare vizită. Încă din săptămâna 2, au fost observate diferențe semnificative între ustekinumab și placebo din perspectiva scorului Mayo parțial și a remisiunii simptomatice.

La anumite criterii finale de evaluare, eficacitatea a fost mai mare în grupul tratat cu doze în trepte (6 mg/kg) comparativ cu grupul tratat cu doză de 130 mg și, prin urmare, pentru inducția intravenoasă doza recomandată este cea în trepte.

Tabelul 5: Rezumatul principalelor rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului UNIFI-I (săptămâna 8)

	Placebo N = 319	Doza recomandată de ustekinumab[‡] N = 322
Remisiune clinică*	5%	16% ^a
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
La pacienții care au eșuat la terapia biologică [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
La pacienții care au eșuat la terapia atât cu un TNF cât și cu vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Răspuns clinic [§]	31%	62% ^a
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
La pacienții care au eșuat la terapia biologică [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
La pacienții care au eșuat la terapia atât cu un TNF cât și cu vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Vindecarea mucoasei [†]	14%	27% ^a
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
La pacienții care au eșuat la terapia biologică	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remisiune simptomatică [‡]	23%	45% ^b
Combinație de remisiune simptomatică și vindecare a mucoasei [‡]	8%	21% ^b

[‡] Doza de ustekinumab pentru perfuzie utilizând un regim de doze în funcție de greutatea corporală conform Tabelului 1.

* Remisiunea clinică este definită ca scor Mayo ≤ 2 puncte, fără nici un subscor individual > 1 .

§ Răspunsul clinic este definit ca o scădere a scorului Mayo cu $\geq 30\%$ și ≥ 3 puncte față de momentul inițial, însoțită fie de o scădere a subscorului de sângerare rectală ≥ 1 față de momentul inițial, fie de un subscor 0 sau 1 pentru sângerare rectală.

¥ Un antagonist al TNF α și/sau vedolizumab.

† Vindecarea mucoasei este definită ca subscor Mayo 0 sau 1 pentru endoscopie.

‡ Remisiunea simptomatică este definită ca subscor Mayo 0 sau 1 pentru frecvența scaunelor și subscor 0 pentru sângerare rectală.

‡ Combinația de remisiune simptomatică și vindecare a mucoasei este definită ca subscor 0 sau 1 pentru frecvența scaunelor, subscor 0 pentru sângerare rectală și subscor 0 sau 1 pentru endoscopie.

^a $p < 0,001$

^b Nominal semnificativ ($p < 0,001$)

^c Nominal semnificativ ($p < 0,05$)

Studiul UNIFI-M a evaluat 523 de pacienți care obținuseră răspuns clinic cu o singură administrare intravenoasă de ustekinumab în studiul UNIFI-I. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra

fie ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni, ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni, fie placebo timp de 44 săptămâni ca tratament de întreținere administrat subcutanat (pentru dozele de întreținere recomandate, vezi pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Fymiskina Soluție injectabilă în seringă preumplută).

În săptămâna 44, procentele de pacienți care erau în remisiune clinică în ambele grupuri de tratament cu ustekinumab erau semnificativ mai mari comparativ cu grupul de tratament cu placebo (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Rezumatul principalelor rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului UNIFI-M (săptămâna 44; 52 de săptămâni de la inițierea dozei de inducție)

	Placebo* N = 175	ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni N = 176	ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni N = 172
Remisiune clinică**	24%	44% ^a	38% ^b
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
La pacienții care au eșuat la terapia biologică [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^a	23% (16/70) ^b
La pacienții care au eșuat atât la terapia cu un TNF cât și cu vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
Menținerea răspunsului clinic până în săptămâna 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
La pacienții care au eșuat la terapia biologică [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
La pacienții care au eșuat atât la terapia cu un TNF cât și cu vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Vindecarea mucoasei [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Menținerea remisiunii clinice până în săptămâna 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remisiune clinică în absența corticosteroizilor [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Remisiune durabilă ¹	35%	57% ^c	48% ^d
Remisiune simptomatică [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Combinație de remisiune simptomatică și vindecare a mucoasei [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* În urma răspunsului la tratamentul cu ustekinumab IV

** Remisiunea clinică este definită ca scor Mayo ≤ 2 puncte, fără nici un subscor individual > 1.

§ Răspunsul clinic este definit ca o scădere a scorului Mayo cu ≥ 30% și ≥ 3 puncte față de momentul inițial, însoțită fie de o scădere a subscorului de sângerare rectală ≥ 1 față de momentul inițial, fie de un subscor 0 sau 1 pentru sângerare rectală.

¥ Un antagonist al TNFα și/sau vedolizumab.

† Vindecarea mucoasei este definită ca subscor Mayo 0 sau 1 pentru endoscopie.

£ Menținerea remisiunii clinice până în săptămâna 44 a fost definită ca pacienții aflați în remisiune clinică până în săptămâna 44 în rândul pacienților aflați în remisiune clinică la momentul inițial al tratamentului de întreținere

€ Remisiunea clinică în absența corticosteroizilor este definită ca pacienți aflați în remisiune clinică și care nu sunt tratați cu corticosteroizi în săptămâna 44.

¹ Remisiunea durabilă este definită ca remisiune parțială pe baza scorului Mayo ≥ 80% la toate vizitele înainte de săptămâna 44 și remisiune parțială pe baza scorului Mayo la ultima vizită (săptămâna 44).

[‡] Remisiunea simptomatică este definită ca subscor Mayo 0 sau 1 pentru frecvența scaunelor și subscor 0 pentru sângerea rectală.

[‡] Combinația de remisiune simptomatică și vindecare a mucoasei este definită ca subscor 0 sau 1 pentru frecvența scaunelor, subscor 0 pentru sângerare rectală și subscor 0 sau 1 pentru endoscopie.

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c Nominal semnificativ (p < 0,001)

^d Nominal semnificativ ($p < 0,05$)

^e Nesemnificativ statistic

Efectul benefic al ustekinumab asupra răspunsului clinic, vindecării mucoasei și remisiunii clinice a fost observat în tratamentul de inducție și cel de întreținere la pacienții care au avut eșec la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică, precum și la cei care au avut eșec la minimum o terapie anterioară anti-TNF α , inclusiv pacienți care au fost non-responderi primari la terapia anti-TNF α . De asemenea, a fost observat un efect benefic și în tratamentul de inducție la pacienții care au eșuat la minimum o terapie anterioară anti-TNF α și vedolizumab, dar numărul pacienților din acest subgrup a fost totuși prea mic pentru a formula concluzii finale cu privire la efectul benefic în acest grup pe parcursul tratamentului de întreținere.

Pacienții care au răspuns la tratamentul de inducție cu ustekinumab în săptămâna 16

Pacienților tratați cu ustekinumab care nu au avut răspuns până în săptămâna 8 a studiului UNIFI-I li s-a administrat ustekinumab 90 mg s.c. în săptămâna 8 (36% dintre pacienți). Dintre aceștia, 9% dintre pacienții randomizați inițial pentru a li se administra doza de inducție recomandată au obținut remisiunea clinică, iar 58% au obținut răspuns clinic în săptămâna 16.

Pacienții care nu au avut răspuns clinic la tratamentul de inducție cu ustekinumab în săptămâna 8 din studiul UNIFI-I, dar aveau răspuns în săptămâna 16 (157 de pacienți) au intrat în partea nerandomizată a studiului UNIFI-M și au primit în continuare doza de întreținere o dată la interval de 8 săptămâni; dintre acești pacienți, majoritatea (62%) au menținut răspunsul, iar 30% au obținut remisiune în săptămâna 44.

Extinderea studiului

În UNIFI, pacienții care au finalizat studiul în săptămâna 44 au fost eligibili să continue tratamentul într-o extensie a studiului. Dintre cei 400 de pacienți care au intrat în faza de extensie a studiului și au fost tratați cu ustekinumab la interval de 12 sau 8 săptămâni, remisiunea simptomatică a fost în general menținută până în săptămâna 200 pentru pacienții care nu au răspuns la terapia convențională (dar nu la o terapie biologică) și pentru cei care au eșuat în terapia biologică, inclusiv cei care nu au răspuns atât la anti-TNF cât și la vedolizumab. Dintre pacienții care au utilizat tratament cu ustekinumab timp de 4 ani și au fost evaluați cu ajutorul scorului Mayo complet la săptămâna 200 de menținere a tratamentului, la 74,2% (69/93), respectiv 68,3% (41/60) s-a menținut vindecarea mucoasei și remisia clinică.

Nu au fost identificate noi probleme de siguranță în această fază de extensie a studiului cu până la 4 ani de tratament la pacienții cu colită ulcerativă.

Normalizarea endoscopică

Normalizarea endoscopică a fost definită ca un subscor Mayo 0 pentru endoscopie și a fost observată încă din săptămâna 8 a studiului UNIFI-I. În săptămâna 44 a studiului UNIFI-M, normalizarea endoscopică a fost obținută la 24% și 29% dintre pacienții tratați cu ustekinumab la interval de 12 sau, respectiv, 8 săptămâni, comparativ cu 18% dintre pacienții din grupul de tratament cu placebo.

Vindecarea histologică și histoendoscopică a mucoasei

Vindecarea histologică (definită ca infiltrarea neutrofilelor în $< 5\%$ dintre cripte, absența distrugerii criptelor și absența eroziunilor, a ulcerărilor sau a țesutului granular) a fost evaluată în săptămâna 8 din studiul UNIFI-I și în săptămâna 44 din studiul UNIFI-M. În săptămâna 8, după administrarea unei singure doze de inducție intravenoasă, procente semnificativ mai mari de pacienți din grupul de tratament cu doza recomandată au obținut vindecarea histologică (36%) comparativ cu pacienții din grupul în care s-a administrat placebo (22%). Menținerea acestui efect a fost observată în săptămâna 44, când numărul de pacienți care prezentau vindecare histologică era semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab la interval de 12 săptămâni (54%) și la interval de 8 săptămâni (59%) comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo (33%).

În săptămâna 8 din studiul UNIFI-I și în săptămâna 44 din studiul UNIFI-M, a fost evaluat un criteriu final de evaluare combinat constând în vindecarea histoendoscopică a mucoasei definită ca subiecți

care au prezentat atât vindecarea mucoasei, cât și vindecarea histologică. Pacienții tratați cu ustekinumab în doza recomandată au prezentat ameliorări semnificative din perspectiva criteriului final de evaluare în săptămâna 8, constând în vindecarea histoendoscopică a mucoasei în grupul de tratament cu ustekinumab (18%) comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo (9%). Menținerea acestui efect a fost observată în săptămâna 44, când numărul de pacienți care prezentau vindecare histoendoscopică a mucoasei era semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab la interval de 12 săptămâni (39%) și la interval de 8 săptămâni (46%) comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo (24%).

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate a fost evaluată cu ajutorul chestionarului de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ) și a chestionarelor SF-36 și EuroQoL-5D (EQ-5D).

În săptămâna 8 din cadrul studiului UNIFI-I, pacienții care au utilizat ustekinumab au demonstrat îmbunătățiri semnificativ superioare și clinic relevante ale scorului total din IBDQ, EQ-5D și EQ-5D VAS, precum și în ceea ce privește scorul rezumat al Componentei Mentale din SF-36 și scorul rezumat al Componentei Fizice din SF-36 comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. Aceste îmbunătățiri au fost menținute la pacienții tratați cu ustekinumab în studiul UNIFI-M până în săptămâna 44. Îmbunătățirea calității vieții corelată cu starea de sănătate, măsurată prin IBDQ și SF-36, a fost în general menținută în timpul extensiei studiului până în săptămâna 200.

Pacienții cărora li s-a administrat ustekinumab au prezentat mai multe îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește productivitatea muncii, conform evaluării prin reduceri mai ample ale afectării globale a activității profesionale și a activității, conform evaluării cu ajutorul chestionarului WPAI-GH comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Spitalizări și intervenții chirurgicale legate de colita ulcerativă (CU)

Până în săptămâna 8 din studiul UNIFI-I, procentele de subiecți cu spitalizări legate de colita ulcerativă au fost semnificativ mai mici pentru subiecții din grupul de tratament cu doza recomandată de ustekinumab (1,6%, 5/322) comparativ cu subiecții din grupul în care s-a administrat placebo (4,4%, 14/319) și niciun subiect dintre cei tratați cu ustekinumab în doza de inducție recomandată nu a fost supus niciunei intervenții chirurgicale legate de colita ulcerativă comparativ cu 0,6% (2/319) dintre subiecții din grupul în care s-a administrat placebo.

Până în săptămâna 44 din studiul UNIFI-M, în grupul de tratament asociat cu ustekinumab a fost observat un număr semnificativ mai mic de spitalizări legate de colita ulcerativă (2,0%, 7/348) comparativ cu subiecții din grupul de tratament cu placebo (5,7%, 10/175). Un număr mai mic de subiecți din grupul de tratament cu ustekinumab (0,6%, 2/348) au fost supuși intervențiilor chirurgicale legate de colita ulcerativă comparativ cu subiecții din grupul în care s-a administrat placebo (1,7%, 3/175) până în săptămâna 44.

Imunogenicitate

În timpul tratamentului cu ustekinumab se pot dezvolta anticorpi la ustekinumab, majoritatea fiind neutralizanți. La pacienții cu boala Crohn sau cu colită ulcerativă, formarea anticorpilor anti-ustekinumab este asociată cu clearance crescut al ustekinumab. Nu s-a observat o scădere a eficacității. Nu există nicio corelație aparentă între prezența anticorpilor anti-ustekinumab și apariția reacțiilor la locul injectării.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține ustekinumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu boală Crohn și colită ulcerativă (vezi pct 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma dozei de inducție intravenoase recomandate, mediana concentrației plasmatice maxime de

ustekinumab observată la o oră după perfuzie, a fost de 126,1 µg/ml la pacienții cu boală Crohn și de 127,0 µg/ml la pacienții cu colită ulcerativă.

Distribuție

Volumul de distribuție median în timpul fazei terminale (V_z) după o singură administrare intravenoasă la pacienții cu psoriazis a variat de la 57 la 83 ml/kg.

Metabolizare

Nu se cunoaște calea exactă de metabolizare a ustekinumab.

Eliminare

Clearance-ul sistemic (CL) median după o singură administrare intravenoasă la pacienții cu psoriazis a variat de la 1,99 la 2,34 ml/zi și kg. Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) plasmatică median al ustekinumab a fost de aproximativ 3 săptămâni la pacienții cu colită ulcerativă, boala Crohn, psoriazis și/sau artrită psoriazică, cu variații de la 15 la 32 de zile, în toate studiile de psoriazis și artrită psoriazică.

Linearitate

Expunerea sistemică la ustekinumab (C_{max} și ASC) a crescut într-un mod aproximativ proporțional cu doza după o singură administrare intravenoasă de doze cuprinse între 0,09 mg/kg și 4,5 mg/kg

Grupe speciale de pacienți

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Nu au fost efectuate studii specifice pentru pacienți vârstnici sau copii și adolescenți cu ustekinumab administrat intravenos.

La pacienții cu boală Crohn și colită ulcerativă, variabilitatea clearance-ului ustekinumab a fost influențată de greutatea corporală, valoarea albuminei serice, genul și statusul anticorpilor la ustekinumab, în timp ce greutatea corporală a fost co-variabila principală care influențează volumul de distribuție. În plus, în boala Crohn, clearance-ul a fost afectat de proteina C reactivă, statusul eşecului la tratamentul cu antagonist TNF și rasă (asiatică *versus* celelalte rase). Impactul acestor co-variabile s-a situat într-un interval de $\pm 20\%$ de valori normale sau de referință ale respectivului parametru PK, prin urmare ajustarea dozei nu este justificată în cazul acestor co-variabile. Utilizarea concomitentă a imunomodulatorilor nu a exercitat un impact semnificativ asupra distribuției ustekinumab.

Reglarea enzimelor CYP450

Efectul IL-12 sau al IL-23 asupra reglării enzimelor CYP450 a fost evaluat într-un studiu *in vitro* utilizând hepatocite umane, care a demonstrat că IL-12 și/sau IL-23 la valori de 10 ng/ml nu a influențat activitatea enzimatică a CYP450 uman (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4; vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special (de exemplu toxicitate pentru organele interne) pentru om, pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării, incluzând și evaluările de siguranță farmacologică. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere și a dezvoltării efectuate la maimuțele cynomolgus, nu au fost observate efecte adverse nici asupra indicilor de fertilitate la masculi și nici anomalii congenitale sau toxicitate asupra dezvoltării. Folosind un anticorp analog față de IL-12/23, nu au fost observate efecte adverse asupra indicilor de fertilitate feminină la șoareci.

Dozele utilizate în studiile la animale au fost până la de 45 de ori mai mari decât echivalentul celei mai mari doze care urma să fie administrată pacienților cu psoriazis și au avut ca rezultat concentrații plasmatice maxime la maimuțe, cu valori de 100 de ori mai mari decât cele observate la om.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu ustekinumab din cauza absenței unor modele adecvate pentru un anticorp fără reactivitate încrucișată cu IL-12/23 p40 de la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

EDTA disodic dihidrat (E 385)
L-histidină
Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat
L-metionină
Polisorbat 80 (E 433)
Zahăr
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Fymiskina trebuie diluat doar cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Fymiskina nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente în aceeași linie intravenoasă.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani
A nu se congela.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la o temperatură 15-25 °C.

A nu se reintroduce în frigider după diluare.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de diluare nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

26 ml soluție, în flacon de sticlă de tip I, cu capacitate de 30 ml, închis cu dop din cauciuc bromobutilic. Fymiskina este disponibil în ambalaj cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția din flaconul cu Fymiskina nu trebuie agitată. Înaintea administrării, soluția trebuie inspectată vizual pentru a detecta eventuale particule sau modificări de culoare. Soluția este limpede, incoloră până la maroniu-galben. Medicamentul nu trebuie folosit dacă soluția prezintă modificări de culoare sau este tulbure, sau dacă sunt prezente particule străine.

Diluarea

Fymiskina concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat și preparat de un specialist din domeniul sănătății, utilizând tehnica aseptică.

1. Se calculează doza și numărul de flacoane de Fymiskina necesare în funcție de greutatea pacientului (vezi pct 4.2, tabelul 1). Fiecare flacon de 26 ml de Fymiskina conține ustekinumab 130 mg. Utilizați numai flacoane întregi de Fymiskina.

2. Extrageți și aruncați din punga de perfuzie de 250 ml un volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de Fymkina care urmează să fie adăugat (eliminați 26 ml de clorură de sodiu pentru fiecare flacon de Fymkina necesar, pentru 2 flacoane se vor elimina 52 ml, pentru 3 flacoane se vor elimina 78 ml, pentru 4 flacoane se vor elimina 104 ml).
3. Extrageți 26 ml de Fymkina din fiecare flacon necesar și adăugați-l în punga de perfuzie de 250 ml. Volumul final din punga de perfuzie ar trebui să fie de 250 ml. Se amestecă ușor.
4. Examinați vizual soluția diluată înainte de administrare. A nu se utiliza dacă se observă particule vizibil opace, modificări de culoare sau particule străine.
5. Administrați soluția diluată în decurs de minimum o oră. După diluare, perfuzia trebuie finalizată în decurs de 24 de ore de la diluarea în punga de perfuzie.
6. Folosiți doar un set de perfuzie prevăzut cu filtru încorporat în linia de perfuzie, steril, apirogen, cu legare redusă a proteinelor (dimensiunea porilor de 0,2 microni).
7. Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare și orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1862/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fymiskina 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Fymiskina 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fymiskina 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține ustekinumab 45 mg în 0,5 ml soluție.

Fymiskina 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Fiecare seringă preumplută conține ustekinumab 90 mg în 1 ml soluție.

Ustekinumab este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 produs pe o linie celulară din ovar de hamster chinezesc, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Fymiskina 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Soluție injectabilă (injecție).

Fymiskina 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Soluție injectabilă (injecție).

Soluția este limpede și incoloră până la maroniu-galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Psoriazis în plăci

Fymiskina este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A) (vezi pct. 5.1).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Fymiskina este indicat pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe și care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică (APs)

Fymiskina, în monoterapie sau în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice non-biologice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB) (vezi pct. 5.1).

Boala Crohn

Fymiskina este indicat în tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă, moderată spre severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la terapiile convenționale, fie la antagoniști TNF α , fie aceste terapii le sunt contraindicate din punct de vedere medical.

Colita ulcerativă

Fymiskina este indicată în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Fymiskina este recomandat să se utilizeze sub îndrumarea și supravegherea unor medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care are indicație Fymiskina.

Doze

Psoriazis în plăci

Posologia recomandată pentru Fymiskina este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la interval de 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate corporală > 100 kg

Pentru pacienții cu o greutate corporală > 100 kg, doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg administrată 4 săptămâni mai târziu, și apoi la interval de 12 săptămâni. La acești pacienți, a fost, de asemenea, eficace doza de 45 mg. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare (vezi pct. 5.1, Tabelul 3).

Artrită psoriazică (APs)

Posologia recomandată pentru Fymiskina este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg la 4 săptămâni, și apoi la interval de 12 săptămâni. Alternativ, la pacienții cu o greutate corporală > 100 kg se poate utiliza o doză de 90 mg.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală și hepatică

Ustekinumabul nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea ustekinumabului la copii cu psoriazis cu vârsta mai mică de 6 ani sau la copii cu artrită psoriazică cu vârsta mai mică de 18 ani.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)

Doza recomandată de Fymiskina în funcție de greutatea corporală este indicată mai jos (Tabelul 1). Fymiskina trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Tabelul 1 Doza recomandată de Fymiskina în psoriazis la copii și adolescenți

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg*	-

$\geq 60 - \leq 100$ kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

* Fymiskina nu este disponibil la pacienți care necesită mai puțin de o doză integrală de 45 mg. Dacă este necesară o doză alternativă trebuie să se utilizeze alte medicamente cu ustekinumab care oferă o astfel de opțiune.

Pentru Fymiskina nu există o formă de prezentare care să permită stabilirea dozei în funcție de greutatea corporală pentru pacienții copii și adolescenți cu greutatea sub 60 kg. Pacienților cu greutatea sub 60 kg trebuie să li se stabilească doza cu precizie pe bază de mg/kg utilizând alt medicament cu ustekinumab, soluția injectabilă 45 mg în flacoane oferind posibilitatea administrării în funcție de greutatea corporală.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă niciun răspuns până la 28 de săptămâni de tratament.

Boală Crohn și colită ulcerativă

Ca parte a schemei de tratament, prima doză de Fymiskina se administrează intravenos. Pentru doza schemei de tratament intravenos, vezi pct 4.2 din RCP-ul Fymiskina 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Prima administrare subcutanată de 90 mg Fymiskina trebuie să aibă loc în săptămâna 8 după doza intravenoasă. După aceasta, se recomandă administrarea dozei la interval de 12 săptămâni.

Pacienții care răspund inadecvat la 8 săptămâni după administrarea subcutanată a primei doze, pot primi o a doua doză subcutanată în acest moment (vezi pct 5.1).

Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la interval de 12 săptămâni pot beneficia de o creștere a frecvenței administrării la interval de 8 săptămâni (vezi pct. 5.1, pct. 5.2).

Ulterior, pacienții pot beneficia de administrarea la interval de 8 săptămâni sau de 12 săptămâni, în conformitate cu evaluarea clinică (vezi pct 5.1).

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficii terapeutice după 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție IV sau după 16 săptămâni de la trecerea la doza de întreținere administrată la interval de 8 săptămâni.

Terapia cu imunomodulatoare și/sau corticosteroizi poate fi continuată în timpul tratamentului cu Fymiskina. La pacienții care au răspuns la tratamentul cu Fymiskina, doza de corticosteroizi se poate reduce sau terapia se poate întrerupe, în conformitate cu standardul de îngrijire.

În boala Crohn sau colita ulcerativă, dacă tratamentul este întrerupt, reluarea tratamentului cu administrare subcutanată la interval de 8 săptămâni este sigură și eficientă.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct 4.4).

Insuficiență renală și hepatică

Ustekinumabul nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ustekinumabului în tratamentul bolii Crohn sau al colitei ulcerative la copii cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Fymiskina 45 mg și 90 mg seringi preumplute sunt destinate exclusiv injectării subcutanate. Dacă este posibil, zonele de piele acoperite de psoriazis trebuie evitate ca loc de injectare.

După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacientul sau aparținătorul acestuia pot injecta Fymiskina, dacă medicul stabilește că această acțiune este adecvată. Totuși, medicul trebuie să asigure supravegherea adecvată a pacienților. Pacienții sau aparținătorii acestora trebuie instruiți să injecteze cantitatea prescrisă de Fymiskina, potrivit indicațiilor din prospect. Instrucțiuni complete pentru administrare sunt oferite în prospect.

Pentru instrucțiuni suplimentare pentru preparare și precauții speciale de manipulare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecție activă, cu importanță clinică (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul de lot al medicamentului administrat trebuie clar înregistrate.

Infecții

Ustekinumab poate avea potențialul de a crește riscul infecțiilor și de a reactiva infecțiile latente.

În studiile clinice și într-un studiu observațional post punere pe piață la pacienții cu psoriazis, au fost observate infecții grave bacteriene, fungice și virale la pacienții care au fost tratați cu ustekinumab (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate infecții oportuniste, inclusiv reactivarea tuberculozei, alte infecții bacteriene oportuniste (inclusiv infecții micobacteriene atipice, meningita provocată de listeria, pneumonia provocată de legionella și nocardioză), infecții fungice oportuniste, infecții virale oportuniste (inclusiv encefalita provocată de herpes simplex 2) și infecții parazitare (inclusiv toxoplasmoză oculară) la pacienții tratați cu ustekinumab.

Utilizarea medicamentului Fymiskina trebuie făcută cu precauție la pacienții cu infecții cronice sau cu antecedente de infecții recurente (vezi pct. 4.3).

Înainte de a începe tratamentul cu Fymiskina, pacienții trebuie evaluați pentru infecția tuberculoasă.

Fymiskina nu trebuie administrat pacienților cu forme active de tuberculoză (vezi pct. 4.3).

Tratamentul infecției tuberculoase latente trebuie început înaintea administrării de Fymiskina. De asemenea, la pacienții cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmată o cură de tratament adecvat, terapia antituberculoasă trebuie avută în vedere înaintea începerii tratamentului cu Fymiskina. Pacienții care utilizează Fymiskina trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome de tuberculoză activă în timpul tratamentului și după tratament.

Pacienții trebuie instruiți să ceară sfatul medicului dacă observă semne și simptome sugestive ale unei infecții. Dacă un pacient dezvoltă o infecție severă, acesta trebuie să fie atent monitorizat și Fymiskina nu mai trebuie administrat până la dispariția infecției.

Afecțiuni maligne

Medicamentele imunosupresoare precum ustekinumab au potențial de a crește riscul de afecțiuni maligne. Unii dintre pacienții care au utilizat ustekinumab în studii clinice și într-un studiu observațional post punere pe piață, au dezvoltat afecțiuni maligne cutanate și necutanate (vezi pct. 4.8).

Riscul de afecțiuni maligne poate fi mai mare la pacienții cu psoriazis care au fost tratați cu alte medicamente biologice în perioada de evoluție a bolii.

Nu s-au efectuat studii care să includă pacienți cu antecedente de boli maligne sau care să continue tratamentul la pacienții care dezvoltă afecțiuni maligne în timpul tratamentului cu ustekinumab. Din

acest motiv utilizarea medicamentului Fymkina la acești pacienți trebuie făcută cu precauție.

Toți pacienții, în special cei cu vârsta peste 60 de ani, pacienții cu antecedente medicale de terapie imunosupresoare prelungită sau cei cu istoric de tratament PUVA, trebuie monitorizați pentru apariția cancerului de piele de tip non-melanom (vezi pct. 4.8).

Reacții de hipersensibilitate respiratorii și sistemice

Sistemice

După punerea pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, în unele cazuri la câteva zile după administrare. Au apărut anafilaxia și angioedemul. Dacă apare o reacție anafilactică sau o altă reacție de hipersensibilitate gravă, trebuie instituită o terapie adecvată, iar administrarea medicamentului Fymkina trebuie întreruptă imediat (vezi pct. 4.8).

Respiratorii

În timpul utilizării ustekinumab după aprobarea de punere pe piață, au fost raportate cazuri de alveolită alergică, pneumonie eozinofilică și pneumonie organizată non-infecțioasă. Prezentările clinice au inclus tuse, dispnee și infiltrații interstițiale după administrarea a una până la trei doze. Urmările grave au inclus insuficiență respiratorie și spitalizare prelungită. Îmbunătățirea stării de sănătate a fost raportată după întreruperea administrării ustekinumab și, în unele cazuri, după administrarea de corticosteroizi. Dacă infecția a fost exclusă și diagnosticul este confirmat, administrarea ustekinumab trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratamentul corespunzător (vezi pct. 4.8).

Evenimente cardiovasculare

Au fost raportate evenimente cardiovasculare, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral, la pacienții cu psoriazis expuși la ustekinumab în cadrul unui studiu observațional post punere pe piață. În timpul tratamentului cu Fymkina trebuie evaluați periodic factorii de risc pentru boli cardiovasculare.

Vaccinări

Se recomandă ca vaccinurile virale sau bacteriene vii [cum ar fi vaccinul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG)] să nu fie administrate concomitent cu Fymkina. Nu s-au efectuat studii specifice la pacienții cărora li s-au administrat recent vaccinuri virale sau bacteriene vii. Nu există date disponibile cu privire la transmiterea secundară a infecției prin vaccinurile vii la pacienții cărora li se administrează ustekinumab. Înainte de vaccinarea cu vaccinuri vii virale sau bacteriene, tratamentul cu Fymkina trebuie întrerupt timp de minimum 15 săptămâni după ultima doză și poate fi reluat cel mai devreme la 2 săptămâni după vaccinare. Prescriptorii trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului vaccinului pentru informații suplimentare și îndrumare pentru o utilizare concomitentă a medicamentelor imunosupresoare post-vaccinare.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de șase luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Pacienții care utilizează Fymkina pot primi concomitent vaccinuri inactivate sau vaccinuri non-vii.

Tratamentul pe termen lung cu ustekinumab nu suprimă răspunsul imun umoral la vaccinurile pneumococic polizaharidic sau antitetanos (vezi pct. 5.1).

Terapie imunosupresoare concomitentă

În studiile pentru psoriazis, siguranța și eficacitatea medicamentului ustekinumab în asociere cu imunosupresoare, inclusiv medicamente biologice, sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influențat siguranța sau eficacitatea ustekinumabului. În studiile pentru boală Crohn și colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influențat siguranța sau eficacitatea ustekinumabului. Este necesară prudență când se ia în considerare utilizarea concomitentă a altor

imunopresoare cu Fymkina sau când se face trecerea de la alte medicamente biologice imunopresoare (vezi pct. 4.5).

Imunoterapie

Ustekinumabul nu a fost evaluat la pacienții care au efectuat imunoterapie pentru alergii. Nu se cunoaște dacă ustekinumabul poate influența imunoterapia pentru alergii.

Afecțiuni cutanate grave

La pacienții cu psoriazis, dermatita exfoliativă a fost raportată după tratamentul cu ustekinumab (vezi pct. 4.8). Pacienții cu psoriazis în plăci pot dezvolta psoriazis eritrodermic, ca parte a cursului normal al bolii lor, cu simptome care ar putea fi imposibil de distins de dermatita exfoliativă. Ca parte a monitorizării pacientului cu psoriazis, medicii trebuie să fie atenți la simptomele psoriazisului eritrodermic sau al dermatitei exfoliative. Dacă apar aceste simptome, trebuie instituit tratamentul corespunzător. Tratamentul cu Fymkina trebuie întrerupt dacă se suspectează o reacție adversă la medicament.

Afecțiuni asociate lupusului

Au fost raportate cazuri de afecțiuni asociate lupusului în cazul pacienților tratați cu ustekinumab, inclusiv lupus eritematos cutanat și sindrom similar lupusului. Dacă apar leziuni, în special în zonele pielii care sunt expuse la soare sau dacă leziunile sunt însoțite de artralgii, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală. Dacă diagnosticul de afecțiune asociată lupusului este confirmat, tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament adecvat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

În general, comparativ cu pacienții mai tineri, la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, care au utilizat ustekinumab nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța și eficacitatea medicamentului în cadrul studiilor clinice pentru indicațiile aprobate; cu toate acestea, numărul de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceștia au un răspuns diferit comparativ cu pacienții mai tineri. Deoarece la populația vârstnică există în general o incidență mai crescută a infecțiilor, se recomandă prudență în tratamentul vârstnicilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Fymkina.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de șase luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la om. În analizele farmacocinetice realizate la o populație de pacienți din studii clinice de fază 3, a fost evaluat efectul administrării concomitente a medicamentelor utilizate cel mai frecvent la pacienții cu psoriazis (incluzând paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, metformină, atorvastatină, levotiroxină) asupra farmacocineticii ustekinumab. Nu s-au observat indicii privind interacțiunea ustekinumab cu aceste medicamente administrate concomitent. La baza acestei analize stă faptul că minimum 100 pacienți (> 5% din populația studiată) au fost tratați concomitent cu aceste medicamente, pe durata a minimum 90% din perioada studiului. Farmacocinetica ustekinumab nu a fost influențată de utilizarea concomitentă de MTX, AINS, 6-mercaptopurină, azatioprină și corticosteroizi orali la pacienții cu artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă sau de expunerea anterioară la agenți anti-TNFα în cazul pacienților cu artrită psoriazică sau boală Crohn sau de expunerea anterioară la terapiile biologice (adică agenți anti-TNFα și/sau vedolizumab) în cazul pacienților cu colită ulcerativă.

Rezultatele unui studiu *in vitro* nu sugerează necesitatea ajustării dozei la pacienții care utilizează concomitent medicamente metabolizate de către CYP450 (vezi pct. 5.2).

În studiile pentru psoriazis, siguranța și eficacitatea ustekinumabului în asociere cu imunosupresoare, inclusiv produse biologice sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influențat siguranța sau eficacitatea ustekinumabului. În studiile pentru boală Crohn și cele pentru colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influențat siguranța sau eficacitatea ustekinumabului (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 15 săptămâni după întreruperea acestuia.

Sarcina

Datele dintr-un număr moderat de sarcini, colectate prospectiv în urma expunerii la ustekinumab, cu rezultate cunoscute, incluzând peste 450 de sarcini expuse în primul trimestru, nu indică un risc crescut de malformații congenitale majore la nou-născut.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, asupra nașterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, experiența clinică disponibilă este limitată. Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Fymkina în timpul sarcinii.

Ustekinumab traversează bariera placentară și a fost depistat în serul sugarilor născuți de către paciente cărora li s-a administrat ustekinumab în timpul sarcinii. Nu se cunoaște impactul clinic al acestui fapt, însă riscul de infecție la sugarii expuși *in utero* la ustekinumab ar putea fi mai mare după naștere. Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de șase luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatiche ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, în particular, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatiche ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Alăptarea

Datele limitate din literatura de specialitate publicată arată că ustekinumab se excretă în laptele matern uman în cantități foarte mici. Nu se cunoaște dacă ustekinumab se absoarbe sistemic după ingestie. Datorită riscului de apariție a reacțiilor adverse ale ustekinumab la copiii alăptați, trebuie luată o decizie cu privire fie la întreruperea alăptării în timpul tratamentului și până la 15 săptămâni după tratament, fie la întreruperea terapiei cu Fymkina, luând în considerare beneficiul alăptării la sân a copilului față de beneficiul terapiei cu Fymkina pentru mamă.

Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul ustekinumab asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fymkina nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (> 5%) raportate în fazele controlate ale studiilor clinice efectuate cu ustekinumab la pacienții adulți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă au fost nazofaringita și cefaleea. Majoritatea au fost considerate a fi ușoare și nu au necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul studiat. Cea mai gravă reacție adversă raportată pentru ustekinumab a

fost de tipul reacțiilor grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.4). Profilul general al siguranței a fost similar la pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele de siguranță descrise mai jos reflectă expunerea la ustekinumab la adulți în 14 studii de fază 2 și fază 3 efectuate la 6709 pacienți (4135 cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, 1749 cu boala Crohn și 825 de pacienți cu colită ulcerativă). Acestea includ expunere la ustekinumab în perioada controlată și necontrolată a studiilor clinice timp de minimum 6 luni sau 1 an (4577 și 3253 pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă) și cu o expunere timp de minimum 4 sau 5 ani (1482 și respectiv 838 de pacienți cu psoriazis).

Tabelul 2 prezintă lista reacțiilor adverse raportate în studiile clinice pentru psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă la adulți, precum și reacțiile adverse raportate după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și după frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Lista reacțiilor adverse

Aparate, Sisteme și Organe	Frecvență: Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente: infecții ale căilor respiratorii superioare, nazofaringită, sinuzită Mai puțin frecvente: celulită, infecții dentare, herpes zoster, infecții ale căilor respiratorii inferioare, infecții virale ale căilor respiratorii superioare, infecții micotice vulvovaginale
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie) Rare: reacții de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem)
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente: depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: amețeli, cefalee Mai puțin frecvente: paralizie facială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente: durere orofaringeală Mai puțin frecvente: congestie nazală Rare: alveolită alergică, pneumonie eozinofilică Foarte rare: pneumonie organizată*
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: diaree, greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: prurit Mai puțin frecvente: psoriazis pustular, exfoliere cutanată, acnee Rare: dermatită exfoliativă, vasculită prin hipersensibilizare Foarte rare: pemfigoid bulos, lupus eritematos cutanat
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente: durere de spate, mialgie, artralgie Foarte rare: sindrom similar lupusului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente: fatigabilitate, eritem la locul injectării, durere la locul injectării Mai puțin frecvente: reacții la locul administrării (inclusiv hemoragie, hematom, indurație, tumefacție și prurit), astenie

* Vezi pct. 4.4, Reacții de hipersensibilitate sistemice și respiratorii.

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În studiile placebo controlate efectuate la pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, frecvențele infecțiilor sau infecțiilor grave au fost similare între pacienții tratați cu ustekinumab și cei la care s-a administrat placebo. În perioada placebo controlată din cadrul acestor studii clinice, frecvența infecțiilor a fost de 1,36 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab, și de 1,34 la pacienții la care s-a administrat placebo. Infecțiile grave au apărut cu o frecvență de 0,03 per pacient-ani de urmărire în grupul tratat cu ustekinumab (30 de infecții grave la 930 pacient-ani de urmărire) și 0,03 la pacienții cărora li s-a administrat placebo (15 infecții grave la 434 pacient-ani de urmărire) (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boala Crohn și colită ulcerativă, reprezentând 11581 pacient-ani de expunere la 6709 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienți cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu colită ulcerativă. Frecvența de apariție a infecțiilor a fost de 0,91 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab și frecvența infecțiilor grave a fost de 0,02 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (199 infecții grave la 11581 pacient-ani de urmărire); infecțiile grave raportate au inclus pneumonie, abces anal, celulită, diverticulită, gastroenterită și infecții virale.

În studiile clinice, pacienții cu tuberculoză latentă care au fost tratați concomitent cu izoniazidă nu au dezvoltat tuberculoză.

Afecțiuni maligne

În perioada placebo controlată din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, incidența afecțiunilor maligne, excluzând cancerul cutanat de tip non-melanom, a fost de 0,11 per 100 pacient-ani de urmărire pentru pacienții tratați cu ustekinumab (1 pacient la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,23 pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo (1 pacient la 434 pacient-ani de urmărire). Incidența cancerului cutanat de tip non-melanom a fost de 0,43 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (4 pacienți la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,46 la pacienții care au utilizat placebo (2 pacienți la 433 pacient-ani de urmărire).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, reprezentând 11561 pacient-ani de expunere la 6709 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienți cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu colită ulcerativă. Au fost raportate afecțiuni maligne, excluzând cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign, la 62 pacienți la 11561 pacient-ani de urmărire (incidență de 0,54 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab). Incidența afecțiunilor maligne raportată la pacienții tratați cu ustekinumab a fost comparabilă cu incidența din populația generală (rata incidenței standardizate = 0,93 [interval de încredere 95%; 0,71, 1,20], ajustată în funcție de vârstă, sex și rasă). Afecțiunile maligne cel mai frecvent observate, altele decât cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign au fost cancerul de prostată, melanomul malign, cancerul colorectal și neoplasmul mamar. Incidența cancerului cutanat de alt tip decât melanomul malign a fost de 0,49 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (56 de pacienți la 11545 pacient-ani de urmărire). Raportul dintre pacienții cu carcinom bazocelular și cei cu carcinom spinocelular (3:1) este comparabil cu raportul estimat în cadrul populației generale (vezi pct. 4.4).

Reacții de hipersensibilitate

În perioadele controlate ale studiilor clinice cu ustekinumab efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, erupția cutanată tranzitorie și urticaria au fost observate la < 1% dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste cu psoriazis în plăci

Siguranța ustekinumab a fost studiată în cadrul a două studii de fază 3 la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci moderat până la sever. Primul studiu a fost efectuat la 110 pacienți cu vârste

cuprinse între 12 și 17 ani, tratați pentru o perioadă de până la 60 de săptămâni și al doilea studiu a fost efectuat la 44 de pacienți cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani, tratați pentru o perioadă de până la 56 de săptămâni. În general, evenimentele adverse raportate în cadrul acestor 2 studii cu date de siguranță de până la un an au fost similare celor observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice au fost administrate intravenos doze unice de până la 6 mg/kg, fără toxicitate limitată de doză. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice semne și simptome ale reacțiilor adverse și trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC05.

Fymiskina este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acțiune

Ustekinumab este un anticorp monoclonal complet IgG1k uman care se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a citokinelor umane interleukina (IL)-12 și IL-23. Ustekinumab inhibă bio-activitatea IL-12 și IL-23 împiedicând p40 să se lege de receptorul proteic IL-12Rβ1 exprimat pe suprafața celulelor imune. Ustekinumab nu se poate lega de IL-12 sau IL-23 care sunt deja legate de receptorii IL-12Rβ1 de pe suprafața celulei. Prin urmare, este puțin probabil ca ustekinumab să contribuie la citotoxicitatea mediata de anticorpi sau de complement a celulelor cu receptori pentru IL-12 și/sau IL-23. IL-12 și IL-23 sunt citokine heterodimerice secretate de celule prezentatoare de antigen activate, de exemplu macrofagele și celulele dendritice și ambele citokine participă la funcția imună; IL-12 stimulează celulele natural killer (NK) și participă la diferențierea celulei-T CD4+ în fenotipul T helper 1 (Th1), IL-23 induce calea fenotipului T helper 17 (Th17). Cu toate acestea, reglarea anormală a IL-12 și IL-23 a fost asociată cu boli imuno-mediate, cum sunt psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă.

Prin legarea la subunitatea comună p40 a IL-12 și IL-23, se presupune că ustekinumab își exercită efectele clinice în psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă prin întreruperea căilor citokinelor Th1 și Th17, care sunt importante în patologia acestor boli.

La pacienții cu boală Crohn tratamentul cu ustekinumab a avut ca rezultat o scădere a markerilor inflamatori inclusiv a proteinei C reactive (CRP) și a calprotectinei fecale în timpul fazei de inducție, care s-au menținut ulterior pe parcursul fazei de întreținere. CRP a fost evaluată în timpul extinderii studiului și reducerile observate în timpul întreținerii au fost în general susținute până în săptămâna 252.

La pacienții cu colită ulcerativă, tratamentul cu ustekinumab a determinat o scădere a markerilor inflamatori, inclusiv CRP și calprotectina fecală în timpul fazei de inducție, care a fost menținută pe tot parcursul fazei de întreținere și a extinderii studiului până în săptămâna 200.

Imunizare

În timpul extensiei pe termen lung a Studiului 2 pentru Psoriazis (PHOENIX 2), pacienții adulți care

au fost tratați cu ustekinumab timp de minimum 3,5 ani au prezentat un răspuns în anticorpi atât la vaccinul pneumococic polizaharidic cât și la cel antitetanos, similar cu un grup de control cu psoriazis la care nu s-a utilizat tratament sistemic. Proporții similare de pacienți adulți au dezvoltat titruri protective de anticorpi antipneumococici și antitetanus, iar titrurile de anticorpi au fost similare în rândul pacienților tratați cu ustekinumab și la cei din grupul de control.

Eficacitate clinică

Psoriazis în plăci (adulți)

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate la 1996 pacienți în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe și care erau selectați pentru fototerapie sau terapie sistemică. În plus, un studiu clinic randomizat, orb, controlat activ, a comparat ustekinumab și etanercept la pacienții cu psoriazis în plăci, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, intoleranță, sau contraindicații la ciclosporină, MTX sau PUVA.

Studiul 1 pentru psoriazis (PHOENIX 1) a evaluat 766 pacienți. 53% dintre acești pacienți erau fie rezistenți, fie intoleranți, fie aveau o contraindicație la altă terapie sistemică. Pacienții randomizați pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 și 4, urmată de aceeași doză la interval de 12 săptămâni. Pacienții randomizați pentru tratament cu placebo în săptămânile 0 și 4 au fost trecuți la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 și 16, urmate de doze la interval de 12 săptămâni. Pacienții randomizați inițial pentru tratament cu ustekinumab, care au avut un răspuns de 75 al Indexului de suprafață afectată și de gravitate a psoriazisului (Psoriasis Area and Severity Index) (îmbunătățirea PASI cu minimum 75% față de valoarea inițială) în săptămânile 28 și 40 au fost re-randomizați pentru a primi ustekinumab la interval de 12 săptămâni sau la placebo (de exemplu întreruperea terapiei). Pacienții care au fost re-randomizați pentru a primi placebo în săptămâna 40 au reînceput tratamentul cu ustekinumab cu dozajul lor inițial când au suferit o pierdere de minimum 50% din ameliorarea PASI obținută în săptămâna 40. Toți pacienții au fost urmăriți până la 76 săptămâni după prima administrare a tratamentului studiat.

Studiul 2 pentru psoriazis (PHOENIX 2) a evaluat 1230 pacienți. 61% dintre acești pacienți erau fie rezistenți, fie intoleranți, fie aveau o contraindicație la altă terapie sistemică. Pacienții care au fost randomizați pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză suplimentară în săptămâna 16. Pacienții randomizați să primească placebo în săptămânile 0 și 4 au fost trecuți la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 și 16. Toți pacienții au fost urmăriți până la 52 săptămâni după prima administrare a tratamentului studiat.

Studiul 3 pentru psoriazis (ACCEPT) a evaluat 903 pacienți cu forme clinice moderate până la severe care au răspuns inadecvat la, au avut intoleranță la, sau au avut contraindicații pentru alte tratamente sistemice, și a comparat eficacitatea ustekinumab față de etanercept și a evaluat siguranța ustekinumab și etanercept. În cursul perioadei controlate activ a studiului, de 12 săptămâni, pacienții au fost randomizați să primească etanercept (50 mg de două ori pe săptămână), ustekinumab 45 mg în săptămânile 0 și 4, sau ustekinumab 90 mg în săptămânile 0 și 4.

Caracteristicile inițiale ale bolii au fost în general comparabile pentru toate grupele de tratament în studiile de psoriazis 1 și 2, cu un scor PASI inițial median de la 17 la 18, o arie a suprafeței corporale inițială mediană ($ASC \geq 20$) și un Indice Dermatologic al Calității Vieții (IDCV) mediu variind de la 10 la 12. Aproximativ o treime (Studiul 1 pentru psoriazis) și un sfert (Studiul 2 pentru psoriazis) dintre subiecți au avut Artrită Psoriazică (APs). Un grad similar de severitate a bolii a fost de asemenea observat în Studiul 3 pentru psoriazis.

Criteriul final principal de evaluare din aceste studii a fost proporția de pacienți care au atins răspunsul PASI 75 față de valoarea inițială, în săptămâna 12 (vezi Tabelele 3 și 4).

Tabelul 3: Rezumatul răspunsului clinic în Studiul 1 pentru Psoriazis (PHOENIX 1) și Studiul 2 pentru Psoriazis (PHOENIX 2)

	Săptămâna 12 2 doze (Săptămâna 0 și Săptămâna 4)			Săptămâna 28 3 doze (Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Studiul 1 pentru Psoriazis					
Numărul de pacienți randomizați	255	255	256	250	243
Răspuns PASI 50 N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
Răspuns PASI 75 N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
Răspuns PASI 90 N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
EGMb liber sau minimal N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Numărul de pacienți ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Răspuns PASI 75 N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Numărul de pacienți > 100 kg	89	87	92	86	90
Răspuns PASI 75 N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Studiul 2 pentru Psoriazis					
Numărul de pacienți randomizați	410	409	411	397	400
Răspuns PASI 50 N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
Răspuns PASI 75 N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
Răspuns PASI 90 N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
EGM b liber sau minimal N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Numărul de pacienți ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Răspuns PASI 75 N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Numărul de pacienți > 100 kg	120	112	121	110	119
Răspuns PASI 75 N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu placebo (PBO)

^b EGM = Evaluarea Globală a Medicului

Tabelul 4: Rezumatul răspunsului clinic la Săptămâna 12 în Studiul 3 pentru psoriazis (ACCEPT)

	Studiul 3 pentru psoriazis		
	Etanercept 24 de doze (50 mg de două ori pe săptămână)	Ustekinumab 2 doze (Săptămâna 0 și Săptămâna 4)	
		45 mg	90 mg
Numărul de pacienți randomizați	347	209	347
Răspuns PASI 50 N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Răspuns PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Răspuns PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
EGM liber sau minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Numărul de pacienți ≤ 100 kg	251	151	244
Răspuns PASI 75 N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Numărul de pacienți > 100 kg	96	58	103
Răspuns PASI 75 N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu etanercept

^b p = 0,012 pentru ustekinumab 45 mg comparativ cu etanercept

În Studiul 1 pentru Psoriazis menținerea PASI 75 a fost în mod semnificativ superioară în grupul de tratament continuu comparativ cu grupul cu tratament întrerupt (p < 0,001). Rezultate asemănătoare au

fost observate cu fiecare doză de ustekinumab. La 1 an (în săptămâna 52), 89% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75 comparativ cu 63% dintre pacienții re-randomizați pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului) ($p < 0,001$). La 18 luni (în săptămâna 76), 84% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75, comparativ cu 19% dintre pacienții re-randomizați pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului). La 3 ani (în săptămâna 148), 82% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75. La 5 ani (săptămâna 244), 80% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75.

La pacienții re-randomizați pentru a primi placebo, și care au reînceput tratamentul lor inițial cu ustekinumab după pierderea a $\geq 50\%$ din ameliorarea PASI, 85% dintre aceștia au avut un nou răspuns PASI 75 în decurs de 12 săptămâni după reînceperea terapiei.

În Studiul 1 pentru Psoriazis, la săptămâna 2 și săptămâna 12, au fost demonstrate ameliorări semnificativ mai mari față de nivelul de bază în IDCV (Indice Dermatologic al Calității Vieții) în fiecare grup tratat cu ustekinumab, comparativ cu placebo.

Ameliorarea a fost menținută până în săptămâna 28. Similar, ameliorări semnificative s-au observat în Studiul 2 pentru Psoriazis în săptămâna 4 și 12, care au fost menținute până în săptămâna 24. În Studiul 1 pentru Psoriazis, ameliorările din psoriazisul unghial (Indice de Severitate al Psoriazisului Unghial), componentele fizice și mentale ale scorurilor SF-36 și Scala Analog Vizuală a Pruritului (SAV) au fost de asemenea semnificative la fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În Studiul 2 pentru Psoriazis, Scala de Anxietate și Depresie în Spital (SADS) și Chestionarul Limitărilor în Muncă (CLM) au fost de asemenea în mod semnificativ îmbunătățite în fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo.

Artrită psoriazică (APs) (adulți)

La pacienții adulți cu APs activă, s-a demonstrat că tratamentul cu ustekinumab îmbunătățește semnele și simptomele, funcția fizică și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate și reduce rata de progresie a leziunilor articulațiilor periferice.

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate la 927 pacienți în cadrul a două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienți cu APs activă (≥ 5 articulații inflamate și ≥ 5 articulații sensibile) în ciuda terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Pacienții din aceste studii aveau un diagnostic de APs de minimum 6 luni. Au fost înrolați pacienți cu fiecare subtip de APs, inclusiv cu artrită poliarticulară fără dovezi de noduli reumatoizi (39%), spondilită cu artrită periferică (28%), artrită periferică asimetrică (21%), implicare interfalangeală distală (12%) și artrită mutilantă (0,5%). Peste 70% și 40% dintre pacienții din ambele studii aveau entezită și respectiv dactilită la momentul inițial. Pacienții au fost randomizați pentru a primi tratament cu ustekinumab 45 mg, 90 mg, sau placebo, subcutanat, în Săptămânile 0 și 4, urmat de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (q12w). Aproximativ 50% dintre pacienți au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat (≤ 25 mg/săptămână).

În Studiul 1 pentru APs (PSUMMIT I) și Studiul 2 pentru APs (PSUMMIT II), 80% și respectiv 86% dintre pacienți au fost tratați anterior cu MARMB. În Studiul 1, tratamentul anterior cu agenți antifactor de necroză tumorală (TNF) α nu a fost permis. În studiul 2, majoritatea pacienților (58%, $n = 180$) au fost tratați anterior cu unul sau mai mulți agenți anti-TNF α , iar peste 70% dintre aceștia au întrerupt tratamentul cu anti-TNF α din cauza lipsei de eficacitate sau a intoleranței în orice moment.

Semne și simptome

Tratamentul cu ustekinumab a condus la îmbunătățiri semnificative ale măsurilor de activitate a bolii comparativ cu placebo, în Săptămâna 24. Criteriul de evaluare final principal a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 20 (Colegiul American de Reumatologie) în săptămâna 24. Rezultatele principale referitoare la eficacitate sunt prezentate în Tabelul 5 de mai jos.

Tabelul 5 Numărul de pacienți care au obținut un răspuns clinic în Studiul 1 pentru artrita psoriazică (PSUMMIT I) și în Studiul 2 (PSUMMIT II) în Săptămâna 24

	Studiul 1 pentru artrita psoriazică			Studiul 2 pentru artrita psoriazică		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Numărul de pacienți randomizați	206	205	204	104	103	105
Răspuns ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Răspuns ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Răspuns ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
Numărul de pacienți cu $\geq 3\%$ ASC ^d	146	145	149	80	80	81
Răspuns PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Răspuns PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Răspuns combinat PASI 75 și ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Numărul de pacienți ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Răspuns ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Numărul de pacienți cu $\geq 3\%$ ASC ^d	105	105	111	54	58	57
Răspuns PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Numărul de pacienți > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Răspuns ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Numărul de pacienți cu $\geq 3\%$ ASC ^d	41	40	38	26	22	24
Răspuns PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$

^d Numărul de pacienți cu afectare cutanată cauzată de psoriazis $\geq 3\%$ ASC la momentul inițial

Răspunsurile ACR 20, 50 și 70 s-au îmbunătățit în continuare sau s-au menținut până în Săptămâna 52 (Studiul 1 și 2 în APs) și Săptămâna 100 (Studiul 1 în APs). În Studiul 1 în APs, un procent de 57% și 64% au obținut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 100 pentru 45 mg și respectiv 90 mg. În Studiul 2 în APs, un procent de 47% și 48% au obținut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 52 pentru 45 mg și respectiv 90 mg.

Procentul de pacienți care au obținut un răspuns conform criteriilor modificate de răspuns în APs (PsARC) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile tratate cu ustekinumab comparativ cu placebo, în Săptămâna 24. Răspunsurile PsARC s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100. Un procent mai mare de pacienți tratați cu ustekinumab și care aveau spondilită însoțită de artrită periferică ca prezentare primară, au demonstrat o îmbunătățire de 50 și 70 de procente a scorului Indicelui Bath de activitate în spondilita anchilozantă (BASDAI), comparativ cu placebo, în Săptămâna 24.

Răspunsurile observate în grupurile de tratament cu ustekinumab au fost similare atât la pacienții care primeau terapie simultană cu MTX cât și la cei fără terapie simultană cu MTX și s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100. Pacienții tratați anterior cu agenți anti-TNF α și care au utilizat ustekinumab au obținut un răspuns mai bun în Săptămâna 24 comparativ cu pacienții care au utilizat placebo

(răspunsul ACR 20 în Săptămâna 24 pentru dozele de 45 mg și 90 mg a fost de 37% și respectiv 34%, comparativ cu placebo 15%; $p < 0,05$), iar răspunsurile s-au menținut până în Săptămâna 52.

În Studiul 1 în APs, în săptămâna 24, la pacienții cu entezită și/sau dactilită la momentul inițial, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a scorului pentru entezită și dactilită la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În studiul 2 în APs, în Săptămâna 24, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a scorului pentru entezită și o îmbunătățire numerică (fără semnificație statistică) a scorului pentru dactilită la grupul tratat cu ustekinumab 90 mg ($p = \text{NS}$) comparativ cu placebo. Îmbunătățirile scorurilor pentru entezită și dactilită s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100.

Răspuns radiologic

Leziunile structurale la nivelul mâinilor și picioarelor au fost exprimate prin modificarea scorului total van der Heijde-Sharp (scorul vdH-S), modificat pentru APs prin adăugarea articulațiilor interfalangiene distale de la mână, comparativ cu momentul inițial. S-a efectuat o analiză integrată pre-specificată ce a combinat date de la 927 subiecți din Studiul 1 și 2 în APs. Ustekinumab a demonstrat o scădere statistic semnificativă a ratei de progresie a leziunilor structurale comparativ cu placebo, măsurată prin modificarea de la momentul inițial până la Săptămâna 24 a scorului total modificat vdH-S (scorul mediu \pm DS a fost de $0,97 \pm 3,85$ în grupul placebo comparativ cu $0,40 \pm 2,11$ și $0,39 \pm 2,40$ în grupurile de tratament cu ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) și, respectiv 90 mg ($p < 0,001$). Acest efect a fost determinat de Studiul 1 pentru APs. Efectul este considerat demonstrat indiferent de utilizarea concomitentă de MTX și s-a menținut până în Săptămânile 52 (analiza integrată) și 100 (Studiul 1 pentru APs).

Funcția fizică și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate

Pacienții tratați cu ustekinumab au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a funcției fizice conform evaluării din Săptămâna 24 prin intermediul Chestionarului de Evaluare a Stării de Sănătate – Indicele de Dizabilitate (HAQ-DI). Procentul de pacienți care au obținut o îmbunătățire clinic semnificativă a scorului HAQ-DI față de momentul inițial a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătățirea scorului HAQ-DI comparativ cu momentul inițial s-a menținut până în Săptămânile 52 și 100.

În săptămâna 24, a existat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor DLQI la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, care s-a menținut până în Săptămânile 52 și 100.

În Studiul 2 pentru APs a existat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor la Evaluarea Funcțională a terapiei pentru boli cronice - Fatigabilitate (FACIT-F) la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, în săptămâna 24. Procentul de pacienți care a obținut o îmbunătățire clinic semnificativă a scorului pentru fatigabilitate (4 puncte la FACIT-F) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătățirile scorurilor FACIT s-au menținut până în Săptămâna 52.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu medicamentul de referință care conține ustekinumab la toate subgrupele de copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

S-a demonstrat că ustekinumab îmbunătățește semnele și simptomele, precum și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci.

Pacienții adolescenți (cu vârste între 12 și 17 ani)

Eficacitatea ustekinumab a fost studiată la 110 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe în cadrul unui studiu multicentric, de fază 3, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (CADMUS). Pacienții au fost randomizați să primească fie placebo ($n = 37$) sau doza recomandată de ustekinumab (vezi pct. 4.2; $n = 36$) sau jumătate din doza recomandată de ustekinumab ($n = 37$), prin injectare subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (o dată la 12 săptămâni). În săptămâna 12, pacienții la care

s-a administrat placebo au fost trecuți pe ustekinumab.

Pacienții cu scor PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 și implicare de minimum 10% ASC, care s-au încadrat pentru terapie sistemică sau fototerapie au fost eligibili pentru studiu. Aproximativ 60% dintre pacienți aveau o expunere anterioară la terapie sistemică sau fototerapie convențională. Aproximativ 11% dintre pacienți aveau expunere anterioară la medicamente biologice.

Criteriul final de evaluare principal a fost proporția de pacienți care au atins un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) în Săptămâna 12. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus PASI 75, PASI 90, modificarea față de valoarea inițială a Indicelui Dermatologic al Calității Vieții (IDCV) la copii și adolescenți, modificarea față de valoarea inițială a scorului total al PedsQL (Inventarul privind calitatea vieții la copii și adolescenți) în săptămâna 12. În săptămâna 12, pacienții tratați cu ustekinumab au prezentat o ameliorare semnificativ mai mare a calității vieții corelate cu psoriazisul și starea de sănătate, comparativ cu placebo (Tabelul 6).

Toți pacienții au fost urmăriți pentru eficacitate timp de până la 52 săptămâni după prima administrare a medicamentului de studiu. În săptămâna 4, la prima vizită după momentul inițial, proporția de pacienți cu un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) și proporția care a obținut PASI 75 a indicat o delimitare între grupul tratat cu ustekinumab și grupul placebo, atingând un scor maxim în Săptămâna 12. Îmbunătățirea scorurilor PGA, PASI, IDCV și PedsQL s-a menținut până în Săptămâna 52 (Tabelul 6).

Tabelul 6 Rezumatul criteriilor finale de evaluare principale și secundare în Săptămâna 12 și Săptămâna 52

Studiul pentru psoriazis la copii și adolescenți (CADMUS) (cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani)			
	Săptămâna 12		Săptămâna 52
	Placebo	Doza recomandată de ustekinumab	Doza recomandată de ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Pacienți randomizați	37	36	35
PGA			
PGA de vindecare (0) sau manifestări minime (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA de vindecare (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
Responderi PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
Responderi PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
Responderi PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
IDCV			
IDCV de 0 sau 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Modificarea față de valoarea inițială Media (DS) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a $p < 0,001$

^b IDCV: IDCV este un instrument dermatologic pentru a evalua efectul unei probleme la nivel cutanat asupra calității vieții corelate cu starea de sănătate la pacienți copii și adolescenți, IDCV de 0 sau 1 indică faptul că nu există niciun efect asupra calității vieții copilului,

^c $p = 0,002$

^d PedsQL: Scorul total PedsQL este un instrument general privind calitatea vieții corelată cu starea de sănătate, dezvoltat pentru utilizare la pacienți copii și adolescenți. Pentru grupul placebo în Săptămâna 12, N = 36

^e $p = 0,028$

În timpul perioadei controlate cu placebo până în Săptămâna 12, eficacitatea în cadrul grupului de tratament la doza recomandată, cât și în cadrul grupului tratat cu jumătate din doza recomandată a fost în general comparabilă la criteriul final de evaluare principal (69,4% și, respectiv 67,6%), deși au existat dovezi privind răspunsul corelat cu doza pentru criterii de eficacitate de nivel superior (de

exemplu, PGA de vindecare (0), PASI 90). După Săptămâna 12, eficacitatea a fost, în general, superioară și mai bine susținută în grupul tratat cu doza recomandată, comparativ cu grupul tratat cu jumătate din doza recomandată, la care spre sfârșitul fiecărui interval de dozare de 12 săptămâni a fost mai frecvent observată o pierdere modestă a eficacității. Profilurile de siguranță ale dozei recomandate și ale unei jumătăți din doza recomandată au fost comparabile.

Copii (6-11 ani)

Eficacitatea ustekinumab a fost studiată la 44 de pacienți pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, cu psoriazis în plăci, moderat până la sever, în cadrul unui studiu multicentric, de fază 3, deschis, cu un singur braț de tratament (CADMUS Jr.). Pacienții au fost tratați cu doza recomandată de ustekinumab (vezi secțiunea 4.2; n = 44) prin injectare subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (q12w).

Pentru studiu au fost eligibili pacienții cu PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 și BSA de cel puțin 10%, care au fost candidați pentru terapie sistemică sau fototerapie. Aproximativ 43% dintre pacienți au fost expuși anterior unei terapii sistemice sau fototerapii convenționale. Aproximativ 5% dintre pacienți au fost expuși anterior la un tratament cu medicamente biologice.

Criteriul final de evaluare principal a fost proporția pacienților care au obținut un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime (1) în săptămâna 12. Criteriile finale de evaluare secundare au inclus PASI 75, PASI 90 și modificarea nivelului de referință al indicelui dermatologic al calității vieții la copii (Children's Dermatology Life Quality Index - CDLQI) în săptămâna 12. În săptămâna 12, subiecții tratați cu ustekinumab au prezentat îmbunătățiri clinic semnificative în ceea ce privește calitatea vieții legată de psoriazis și starea de sănătate (Tabelul 7).

Toți pacienții au fost monitorizați în ceea ce privește eficacitatea până la 52 de săptămâni de la prima administrare a agentului studiat. Proporția pacienților cu un scor PGA de vindecare (0) sau cu manifestări minime (1) în săptămâna 12 a fost de 77,3%. Eficacitatea (definită ca PGA de 0 sau 1) a fost observată încă de la prima vizită ulterioară nivelului de referință, în săptămâna 4, iar proporția subiecților care au obținut un scor PGA de 0 sau 1 a crescut până în săptămâna 16 și a rămas apoi relativ stabilă până în săptămâna 52. Îmbunătățirile PGA, PASI și CDLQI s-au menținut până în săptămâna 52 (Tabelul 7).

Tabelul 7 Rezumatul criteriilor finale de evaluare principale și secundare în săptămâna 12 și în săptămâna 52

Studiu pediatric privind psoriazisul (CADMUS Jr.) (Vârsta între 6 și 11 ani)		
	Săptămâna 12	Săptămâna 52
	Doza recomandată de ustekinumab	Doza recomandată de ustekinumab
	N (%)	N (%)
Pacienți participanți	44	41
PGA		
PGA de vindecare (0) sau cu manifestări minime (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA de vindecare (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
Responderi PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
Responderi PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
Responderi PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Pacienți cu CDLQI > 1 la nivelul de referință	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI de 0 sau 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: CDLQI este un instrument dermatologic de evaluare a efectului unei probleme de piele asupra calității vieții legate de starea de sănătate a populației pediatrice. Un CDLQI de 0 sau 1 indică faptul că nu există niciun efect asupra calității vieții copilului.

Boală Crohn

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate în cadrul a trei studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, multicentrice, desfășurate la pacienți adulți cu boala Crohn activă, moderată până la severă (Index de activitate al bolii Crohn [CDAI] cu un scor între ≥ 220 și ≤ 450). Programul de dezvoltare clinică a constat din două studii cu inducție intravenoasă cu durată de 8 săptămâni (UNITI-1 și UNITI-2) urmate de un studiu de întreținere și retragere, cu administrare subcutanată și cu durată de 44 de săptămâni (IM-UNITI), reprezentând 52 de săptămâni de tratament.

Studiile de inducție au inclus 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacienți. Criteriul final de evaluare principal pentru ambele studii de inducție a fost procentul de subiecți cu răspuns clinic (definit ca o scădere a scorului CDAI de ≥ 100 de puncte) în săptămâna 6. Datele referitoare la eficacitate au fost colectate și analizate până în săptămâna 8 pentru ambele studii. A fost permisă administrarea concomitentă, pe cale orală, a unor doze de corticosteroizi, imunomodulatoare, aminosalicilați și antibiotice, iar 75% dintre pacienți au continuat să utilizeze cel puțin unul dintre aceste medicamente. În ambele studii, pacienții au fost randomizați în săptămâna 0 pentru a utiliza o singură administrare intravenoasă, fie la doza în trepte recomandată de aproximativ 6 mg/kg (vezi pct. 4.2 din RCP pentru Fymskina 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă), o doză fixă de ustekinumab 130 mg, fie placebo.

Pacienții din UNITI-1 au înregistrat eșec sau au dezvoltat intoleranță la terapia anterioară anti-TNF α . Aproximativ 48% dintre pacienții au avut eșec la 1 terapie anterioară anti-TNF α , iar 52% au eșuat la 2 sau 3 terapii anterioare anti-TNF α . În acest studiu, 29,1% dintre pacienți au avut un răspuns inițial inadecvat (non-responderi primari), 69,4% au răspuns, dar au pierdut răspunsul (non-responderi secundari), iar 36,4% au demonstrat intoleranță la terapiile anti-TNF α .

Pacienții din UNITI-2 au înregistrat eșec la cel puțin un tratament convențional, incluzând corticosteroizi sau imunomodulatoare, și fie nu fuseseră tratați anterior cu anti-TNF α (68,6%), fie au fost tratați anterior, dar nu au avut eșec la terapia anti-TNF α (31,4%).

În ambele studii UNITI-1 și UNITI-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au înregistrat răspuns și remisiune clinică în grupul tratat cu ustekinumab comparativ cu placebo (tabelul 8). Răspunsul și remisiunea clinică au fost semnificative chiar începând din săptămâna 3 la pacienții tratați cu ustekinumab și au continuat să se îmbunătățească până în săptămâna 8. În aceste studii de inducție, eficacitatea a fost mai mare și mai bine susținută în grupul tratat la doze în trepte comparativ cu grupul tratat la doza de 130 mg, și prin urmare pentru inducția intravenoasă doza recomandată este cea în trepte.

Tabelul 8: Inducerea răspunsului clinic și a remisiunii în studiile UNITI-1 și UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Doza recomandată de ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Doza recomandată de ustekinumab N = 209
Remisiune clinică, săptămâna 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Răspuns de 70 puncte, săptămâna 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Răspuns de 70 puncte, săptămâna 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca scăderea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică

Răspunsul de 70 puncte este definit ca o scădere a scorului CDAI cu minimum 70 de puncte

* Pacienți cu eșec la terapii anti-TNF α

** Pacienți cu eșec la terapii convenționale

^a p < 0,001

^b $p < 0,01$

Studiul privind tratamentul de întreținere (IM-UNITI) a evaluat 388 pacienți care au obținut un răspuns clinic de 100 de puncte în săptămâna 8 de tratament cu ustekinumab în studiile UNITI-1 și UNITI-2. Pacienții au fost randomizați pentru a utiliza un tratament de întreținere administrat subcutanat ce consta fie din ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni, ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni, fie placebo, timp de 44 de săptămâni (pentru doza de întreținere recomandată, vezi pct. 4.2).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au menținut remisiunea clinică și răspunsul în grupurile de tratament cu ustekinumab, comparativ cu grupul placebo, în săptămâna 44 (vezi tabelul 9).

Tabelul 9: Menținerea răspunsului clinic și al remisiunii în studiul IM-UNITI (săptămâna 44; 52 săptămâni de la inițierea dozei de inducție)

	Placebo* N = 131[†]	ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni N = 128[†]	ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni N = 129[†]
Remisiune clinică	36%	53% ^a	49% ^b
Răspuns clinic	44%	59% ^b	58% ^b
Remisiune clinică în absența corticosteroizilor	30%	47% ^a	43% ^c
Remisiune clinică la pacienții:			
în remisiune la începutul terapiei de întreținere	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
proveniți din studiul CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
netratați anterior cu Anti-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
proveniți din studiul CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca reducerea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică

* Pacienții din grupul placebo erau pacienți care au răspuns la ustekinumab și care au fost randomizați să utilizeze placebo la inițierea terapiei de întreținere.

[†] Pacienți care au avut un răspuns clinic de 100 de puncte la ustekinumab la începutul terapiei de întreținere

[‡] Pacienți care au eșuat la terapia convențională dar nu și la terapia cu anti-TNF α

[§] Pacienții care sunt refractari/prezintă intoleranță la terapia cu anti-TNF α

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c nominal semnificativ ($p < 0,05$)

În studiul IM-UNITI, 29 din 129 pacienți nu au menținut răspunsul la ustekinumab atunci când au primit tratament la interval de 12 săptămâni și li s-a permis ajustarea dozei pentru a primi ustekinumab la interval de 8 săptămâni. Pierderea răspunsului a fost definită ca un scor CDAI ≥ 220 de puncte și o creștere de ≥ 100 de puncte față de scorul CDAI la momentul inițial. La acești pacienți, remisiunea clinică a fost atinsă de 41,4% dintre pacienți la 16 săptămâni după ajustarea dozei.

Pacienții care nu au înregistrat răspuns clinic la inducția cu ustekinumab în săptămâna 8 a studiilor de inducție UNITI-1 și UNITI-2 (476 pacienți) au intrat în faza ne-randomizată a studiului de întreținere (IM-UNITI) și au utilizat la momentul respectiv o injecție subcutanată cu ustekinumab 90 mg. Opt săptămâni mai târziu, 50,5% dintre pacienți au obținut un răspuns clinic și au continuat să utilizeze doze de întreținere la interval de 8 săptămâni; dintre acești pacienți la care s-a administrat în continuare doza de întreținere, majoritatea au menținut răspunsul (68,1%) și au obținut remisiunea (50,2%) în săptămâna 44, în procente similare pacienților care au răspuns inițial la tratamentul cu ustekinumab.

Din 131 pacienți care au răspuns la tratamentul de inducție cu ustekinumab și au fost randomizați în grupul placebo la începutul studiului de întreținere, 51 au pierdut ulterior răspunsul și au primit ustekinumab 90 mg subcutanat administrat la interval de 8 săptămâni. Majoritatea pacienților care au pierdut răspunsul și au reluat tratamentul cu ustekinumab au făcut acest lucru în termen de 24 de săptămâni după perfuzia de inducție. Dintre acești 51 de pacienți, 70,6% au obținut răspuns clinic, iar

39,2% la sută au obținut remisiune clinică la 16 săptămâni după ce au primit prima doză de ustekinumab administrată subcutanat.

În studiul IM-UNITI, pacienții care au rămas în studiu până la săptămâna 44 au fost eligibili pentru continuarea tratamentului într-un studiu de extensie. Dintre cei 567 pacienți care au intrat și au fost tratați cu ustekinumab în studiul de extensie, remisiunea clinică și răspunsul la tratament au fost, în general, menținute până în săptămâna 252 atât pentru pacienții la care terapiile cu TNF au eșuat, cât și pentru pacienții la care terapiile convenționale au eșuat.

Nu au fost identificate motive noi de îngrijorare cu privire la siguranță în cazul pacienților cu boală Crohn la care s-a administrat tratamentul timp de până la 5 ani în acest studiu de extensie.

Endoscopie

Aspectul endoscopic al mucoasei a fost evaluat în cadrul unui substudiu la 252 pacienți care au fost eligibili, deoarece prezentau activitate endoscopică a bolii la momentul inițial. Criteriul final de evaluare principal a fost modificarea valorii inițiale a Scorului Endoscopic Simplificat de Severitate a bolii pentru Boala Crohn (SES-CD), un scor compus pentru 5 segmente ileo-colonice privind existența/dimensiunea ulcerelor, procentul suprafeței mucoasei acoperite de ulcere, procentul suprafeței mucoasei afectate de orice alte leziuni și prezența/tipul de îngustare/stricturi. În săptămâna 8, după o doză unică de inducție intravenoasă, modificarea scorului SES-CD a fost mai mare în grupul de tratament cu ustekinumab ($n = 155$, modificarea medie = -2,8) comparativ cu grupul placebo ($n = 97$, modificarea medie = -0,7, $p = 0,012$).

Răspunsul fistulei

La un subgrup de pacienți cu fistulă de drenaj la momentul inițial (8,8%; $n = 26$), 12/15 (80%) dintre pacienții tratați cu ustekinumab au obținut un răspuns al fistulei în decurs de 44 săptămâni (definit ca o scădere de $\geq 50\%$ a numărului fistulelor de drenaj față de valoarea inițială în studiul de inducție), comparativ cu 5/11 (45,5%) dintre pacienții care au primit placebo.

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate a fost evaluată prin chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ) și chestionarul SF-36. În săptămâna 8, pacienții care au utilizat ustekinumab au demonstrat îmbunătățiri statistice semnificativ superioare și clinic semnificative a scorului total din IBDQ și a scorului rezumat al Componentei Mentale din SF-36, atât în studiul UNITI-1, cât și în studiul UNITI-2, precum și a scorului rezumat al Componentei Fizice din SF-36 în studiul UNITI-2, comparativ cu placebo. Aceste îmbunătățiri au fost, în general, mai bine menținute la pacienții tratați cu ustekinumab în studiul IM-UNITI până în săptămâna 44, comparativ cu placebo. Îmbunătățirea calității vieții corelată cu starea de sănătate a fost, în general, menținută în timpul studiului de extensie până în săptămâna 252.

Colită ulcerativă

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate în cadrul a două studii randomizate, placebo controlate, dublu-orb, multicentrice, desfășurate la pacienți adulți cu colită ulcerativă activă, moderată până la severă (scor Mayo între 6 și 12; subscor endoscopic ≥ 2). Programul de dezvoltare clinică a constat într-un studiu cu inducție intravenoasă (numit UNIFI-I) în care s-a administrat tratament cu o durată de până la 16 săptămâni, urmat de un studiu randomizat privind tratamentul de întreținere și retragerea randomizată a tratamentului, cu administrare subcutanată și durată de 44 de săptămâni (numit UNIFI-M), reprezentând cumulativ minimum 52 de săptămâni de tratament.

Rezultatele referitoare la eficacitate prezentate pentru studiile UNIFI-I și UNIFI-M s-au bazat pe analiza centralizată a endoscopiilor.

UNIFI-I a inclus 961 de pacienți. Criteriul final principal de evaluare pentru studiul de inducție a fost procentul de subiecți aflați în remisiune clinică în săptămâna 8. Pacienții au fost randomizați în săptămâna 0 pentru a utiliza o singură administrare intravenoasă, fie la doza în trepte recomandată de aproximativ 6 mg/kg (vezi Tabelul 1, pct. 4.2), o doză fixă de ustekinumab 130 mg, fie placebo.

A fost permisă administrarea concomitentă, pe cale orală, a unor doze de corticosteroizi, imunomodulatoare și aminosalicilați, iar 90% dintre pacienți au continuat să utilizeze cel puțin unul dintre aceste medicamente. Pacienții înrolați trebuiau să fi înregistrat eșec la terapia convențională (corticosteroizi sau imunomodulatoare) sau la cel puțin o terapie biologică (anti-TNF α sau vedolizumab). Patruzeci și nouă la sută dintre pacienți avuseseră eșec la terapia convențională, dar nu și la o terapie biologică (dintre aceștia, 94% nu fuseseră tratați cu medicamente biologice), Cincizeci și unu la sută dintre pacienți avuseseră eșec sau prezentau intoleranță la un medicament biologic. Aproximativ 50% dintre pacienți avuseseră eșec la cel puțin 1 terapie anterioară anti-TNF α (dintre aceștia, 48% au fost non-responderi primari), iar 17% avuseseră eșec la cel puțin 1 terapie anterioară anti-TNF α și vedolizumab.

În studiul UNIFI-I, o proporție semnificativ mai mare de pacienți se aflau în remisiune clinică în grupul de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo în săptămâna 8 (tabelul 10). Un procent mai mare de pacienți tratați cu ustekinumab comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo nu au prezentat sângerare rectală sau au obținut o frecvență normală a scaunelor chiar începând din săptămâna 2, când a fost programată prima vizită de studiu, și ulterior la fiecare vizită. Încă din săptămâna 2, au fost observate diferențe semnificative între ustekinumab și placebo din perspectiva scorului Mayo parțial și a remisiunii simptomatice.

La anumite criterii finale de evaluare, eficacitatea a fost mai mare în grupul tratat cu doze în trepte (6 mg/kg) comparativ cu grupul tratat cu doză de 130 mg și, prin urmare, pentru inducția intravenoasă doza recomandată este cea în trepte.

Tabelul 10: Rezumatul principalelor rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului UNIFI-I (săptămâna 8)

	Placebo N = 319	Doza recomandată de ustekinumab[£] N = 322
Remisiune clinică*	5%	16% ^a
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
La pacienții care au eșuat la terapia biologică [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
La pacienții care au eșuat la terapia atât cu un TNF cât și cu vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Răspuns clinic [§]	31%	62% ^a
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
La pacienții care au eșuat la terapia biologică [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
La pacienții care au eșuat la terapia atât cu un TNF cât și cu vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Vindecarea mucoasei [†]	14%	27% ^a
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
La pacienții care au eșuat la terapia biologică	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remisiune simptomatică [‡]	23%	45% ^b
Combinație de remisiune simptomatică și vindecare a mucoasei [‡]	8%	21% ^b

[£] Doza de ustekinumab pentru perfuzie utilizând un regim de doze în funcție de greutatea corporală conform Tabelului 1.

* Remisiunea clinică este definită ca scor Mayo ≤ 2 puncte, fără nici un subscor individual > 1 .

§ Răspunsul clinic este definit ca o scădere a scorului Mayo cu $\geq 30\%$ și ≥ 3 puncte față de momentul inițial, însoțită fie de o scădere a subscorului de sângerare rectală ≥ 1 față de momentul inițial, fie de un subscor 0 sau 1 pentru sângerare rectală.

¥ Un antagonist al TNF α și/sau vedolizumab.

† Vindecarea mucoasei este definită ca subscor Mayo 0 sau 1 pentru endoscopie.

‡ Remisiunea simptomatică este definită ca subscor Mayo 0 sau 1 pentru frecvența scaunelor și subscor 0 pentru sângerare rectală.

‡ Combinația de remisiune simptomatică și vindecare a mucoasei este definită ca subscor 0 sau 1 pentru frecvența scaunelor, subscor 0 pentru sângerare rectală și subscor 0 sau 1 pentru endoscopie.

^a $p < 0,001$

^b Nominal semnificativ ($p < 0,001$)

^c Nominal semnificativ ($p < 0,05$)

Studiul UNIFI-M a evaluat 523 de pacienți care obținuseră răspuns clinic cu o singură administrare intravenoasă de ustekinumab în studiul UNIFI-I. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni, ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni, fie placebo timp de 44 săptămâni ca tratament de întreținere administrat subcutanat (pentru dozele de întreținere recomandate, vezi pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Fymkina Soluție injectabilă în seringă preumplută).

În săptămâna 44, procentele de pacienți care erau în remisiune clinică în ambele grupuri de tratament cu ustekinumab erau semnificativ mai mari comparativ cu grupul de tratament cu placebo (vezi Tabelul 11).

Tabelul 11: Rezumatul principalelor rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului UNIFI-M (săptămâna 44; 52 de săptămâni de la inițierea dozei de inducție)

	Placebo* N = 175	ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni N = 176	ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni N = 172
Remisiune clinică**	24%	44% ^a	38% ^b
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
La pacienții care au eșuat la terapia biologică [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
La pacienții care au eșuat la terapia atât cu un TNF cât și cu vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
Mentținerea răspunsului clinic până în săptămâna 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
La pacienții care au eșuat la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
La pacienții care au eșuat la terapia biologică [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
La pacienții care au eșuat la terapia atât cu un TNF cât și cu vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Vindecarea mucoasei [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Mentținerea remisiunii clinice până în săptămâna 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remisiune clinică în absența corticosteroizilor [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Remisiune durabilă ¹	35%	57% ^c	48% ^d
Remisiune simptomatică [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Combinație de remisiune simptomatică și vindecare a mucoasei [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* În urma răspunsului la tratamentul cu ustekinumab IV

** Remisiunea clinică este definită ca scor Mayo ≤ 2 puncte, fără nici un subscor individual > 1 .

§ Răspunsul clinic este definit ca o scădere a scorului Mayo cu $\geq 30\%$ și ≥ 3 puncte față de momentul inițial, însoțită fie de o scădere a subscorului de sângerare rectală ≥ 1 față de momentul inițial fie de un subscor 0 sau 1 pentru sângerare rectală.

¥ Un antagonist al TNF α și/sau vedolizumab.

† Vindecarea mucoasei este definită ca subscor Mayo 0 sau 1 pentru endoscopie.

£ Mentținerea remisiunii clinice până în săptămâna 44 este definită ca pacienții aflați în remisiune clinică până în săptămâna 44 în rândul pacienților aflați în remisiune clinică la momentul inițial al tratamentului de întreținere

€ Remisiunea clinică în absența corticosteroizilor este definită ca pacienți aflați în remisiune clinică și care nu sunt tratați cu corticosteroizi în săptămâna 44.

1 Remisiunea durabilă este definită ca remisiune parțială pe baza scorului Mayo $\geq 80\%$ la toate vizitele înainte

- de săptămâna 44 și remisiune parțială pe baza scorului Mayo la ultima vizită (săptămâna 44).
- ‡ Remisiunea simptomatică este definită ca subscor Mayo 0 sau 1 pentru frecvența scaunelor și subscor 0 pentru sângerea rectală.
- ‡ Combinația de remisiune simptomatică și vindecare a mucoasei este definită ca subscor 0 sau 1 pentru frecvența scaunelor, subscor 0 pentru sângerare rectală și subscor 0 sau 1 pentru endoscopie.
- ^a $p < 0,001$
- ^b $p < 0,05$
- ^c Nominal semnificativ ($p < 0,001$)
- ^d Nominal semnificativ ($p < 0,05$)
- ^e Nesemnificativ statistic

Efectul benefic al ustekinumab asupra răspunsului clinic, vindecării mucoasei și remisiunii clinice a fost observat în tratamentul de inducție și cel de întreținere la pacienții care au avut eșec la terapia convențională dar nu și la o terapie biologică, precum și la cei care au avut eșec la minimum o terapie anterioară anti-TNF α , inclusiv pacienți care au fost non-responderi primari la terapia anti-TNF α . De asemenea, a fost observat un efect benefic și în tratamentul de inducție la pacienții care au eșuat la minimum o terapie anterioară anti-TNF α și vedolizumab, dar numărul pacienților din acest subgrup a fost totuși prea mic pentru a formula concluzii finale cu privire la efectul benefic în acest grup pe parcursul tratamentului de întreținere.

Pacienții care au răspuns la tratamentul de inducție cu ustekinumab în săptămâna 16

Pacienților tratați cu ustekinumab care nu au avut răspuns până în săptămâna 8 a studiului UNIFI-I li s-a administrat ustekinumab 90 mg s.c. în săptămâna 8 (36% dintre pacienți). Dintre aceștia, 9% dintre pacienții randomizați inițial pentru a li se administra doza de inducție recomandată au obținut remisiunea clinică, iar 58% au obținut răspuns clinic în săptămâna 16.

Pacienții care nu au avut răspuns clinic la tratamentul de inducție cu ustekinumab în săptămâna 8 din studiul UNIFI-I, dar aveau răspuns în săptămâna 16 (157 de pacienți) au intrat în partea nerandomizată a studiului UNIFI-M și au primit în continuare doza de întreținere o dată la interval de 8 săptămâni; dintre acești pacienți, majoritatea (62%) au menținut răspunsul, iar 30% au obținut remisiune în săptămâna 44.

Extinderea studiului

În UNIFI, pacienții care au finalizat studiul în săptămâna 44 au fost eligibili să continue tratamentul într-o extensie a studiului. Dintre cei 400 de pacienți care au intrat în faza de extensie a studiului și au fost tratați cu ustekinumab la interval de 12 sau 8 săptămâni, remisiunea simptomatică a fost în general menținută până în săptămâna 200 pentru pacienții care nu au răspuns la terapia convențională (dar nu la o terapie biologică) și pentru cei care au eșuat în terapia biologică, inclusiv cei care nu au răspuns atât la anti-TNF cât și la vedolizumab. Dintre pacienții care au utilizat tratament cu ustekinumab timp de 4 ani și au fost evaluați folosind scorul Mayo complet la săptămâna 200 de menținere a tratamentului, la 74,2% (69/93), respectiv 68,3 (41/60) s-a menținut vindecarea mucoasei și remisia clinică.

Nu au fost identificate noi probleme de siguranță în această fază de extensie a studiului cu până la 4 ani de tratament la pacienții cu colită ulcerativă.

Normalizarea endoscopică

Normalizarea endoscopică a fost definită ca un subscor Mayo 0 pentru endoscopie și a fost observată încă din săptămâna 8 a studiului UNIFI-I. În săptămâna 44 a studiului UNIFI-M, normalizarea endoscopică a fost obținută la 24% și 29% dintre pacienții tratați cu ustekinumab la interval de 12 sau, respectiv, 8 săptămâni, comparativ cu 18% dintre pacienții din grupul de tratament cu placebo.

Vindecarea histologică și histoendoscopică a mucoasei

Vindecarea histologică (definită ca infiltrarea neutrofilelor în $< 5\%$ dintre cripte, absența distrugerii criptelor și absența eroziunilor, a ulcerărilor sau a țesutului granular) a fost evaluată în săptămâna 8 din studiul UNIFI-I și în săptămâna 44 din studiul UNIFI-M. În săptămâna 8, după administrarea unei singure doze de inducție intravenoasă, procente semnificativ mai mari de pacienți din grupul de tratament cu doza recomandată au obținut vindecarea histologică (36%) comparativ cu pacienții din

grupul în care s-a administrat placebo (22%). Menținerea acestui efect a fost observată în săptămâna 44, când numărul de pacienți care prezentau vindecare histologică era semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab la interval de 12 săptămâni (54%) și la interval de 8 săptămâni (59%) comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo (33%).

În săptămâna 8 din studiul UNIFI-I și în săptămâna 44 din studiul UNIFI-M, a fost evaluat un criteriu final de evaluare combinat constând în vindecarea histoendoscopică a mucoasei, definită ca subiecți care au prezentat atât vindecarea mucoasei, cât și vindecarea histologică. Pacienții tratați cu ustekinumab în doza recomandată au prezentat ameliorări semnificative din perspectiva criteriului final de evaluare în săptămâna 8, constând în vindecarea histoendoscopică a mucoasei în grupul de tratament cu ustekinumab (18%) comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo (9%). Menținerea acestui efect a fost observată în săptămâna 44, când numărul de pacienți care prezentau vindecare histoendoscopică a mucoasei era semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab la interval de 12 săptămâni (39%) și la interval de 8 săptămâni (46%) comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo (24%).

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate a fost evaluată cu ajutorul chestionarului de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ) și a chestionarelor SF-36 și EuroQoL-5D (EQ-5D).

În săptămâna 8 din cadrul studiului UNIFI-I, pacienții care au utilizat ustekinumab au demonstrat îmbunătățiri semnificativ superioare și clinic relevante ale scorului total din IBDQ, EQ-5D și EQ-5D VAS, precum și în ceea ce privește scorul rezumat al Componentei Mentale din SF-36 și scorul rezumat al Componentei Fizice din SF-36 comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. Aceste îmbunătățiri au fost menținute la pacienții tratați cu ustekinumab în studiul UNIFI-M până în săptămâna 44. Îmbunătățirea calității vieții corelată cu starea de sănătate, măsurată prin IBDQ și SF-36, a fost în general menținută în timpul extensiei studiului până în săptămâna 200.

Pacienții cărora li s-a administrat ustekinumab au prezentat mai multe îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește productivitatea muncii, conform evaluării prin reduceri mai ample ale afectării globale a activității profesionale și a activității, conform evaluării cu ajutorul chestionarului WPAI-GH comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Spitalizări și intervenții chirurgicale legate de colita ulcerativă (CU)

Până în săptămâna 8 din studiul UNIFI-I, procentele de subiecți cu spitalizări legate de colita ulcerativă au fost semnificativ mai mici pentru subiecții din grupul de tratament cu doza recomandată de ustekinumab (1,6%, 5/322) comparativ cu subiecții din grupul în care s-a administrat placebo (4,4%, 14/319) și niciun subiect dintre cei tratați cu ustekinumab în doza de inducție recomandată nu a fost supus niciunei intervenții chirurgicale legate de colita ulcerativă comparativ cu 0,6% (2/319) dintre subiecții din grupul în care s-a administrat placebo.

Până în săptămâna 44 din studiul UNIFI-M, în grupul de tratament asociat cu ustekinumab a fost observat un număr semnificativ mai mic de spitalizări legate de colita ulcerativă (2,0%, 7/348) comparativ cu subiecții din grupul de tratament cu placebo (5,7%, 10/175). Un număr mai mic de subiecți din grupul de tratament cu ustekinumab (0,6%, 2/348) au fost supuși intervențiilor chirurgicale legate de colita ulcerativă comparativ cu subiecții din grupul în care s-a administrat placebo (1,7%, 3/175) până în săptămâna 44.

Imunogenicitate

În timpul tratamentului cu ustekinumab se pot dezvolta anticorpi la ustekinumab, majoritatea fiind neutralizanți. Formarea anticorpilor anti-ustekinumab este asociată atât cu clearance crescut, cât și cu eficacitate redusă a ustekinumab, cu excepția pacienților cu boală Crohn sau colită ulcerativă la care nu s-a observat o scădere a eficacității. Nu există nicio corelație aparentă între prezența anticorpilor anti-ustekinumab și apariția reacțiilor la locul injectării.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor

studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține ustekinumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu boală Crohn și în colită ulcerativă (vezi pct 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La subiecții sănătoși, timpul mediu pentru a atinge concentrația serică maximă (t_{max}) a fost de 8,5 zile după o singură administrare subcutanată de 90 mg. După o singură administrare subcutanată fie de 45 mg, fie de 90 mg, valorile mediane ale t_{max} al ustekinumab la pacienții cu psoriazis au fost comparabile cu cele observate la subiecții sănătoși.

Biodisponibilitatea absolută a ustekinumab după o singură administrare subcutanată a fost estimată a fi de 57,2% la pacienții cu psoriazis.

Distributie

Volumul de distribuție median în timpul fazei terminale (V_z) după o singură administrare intravenoasă la pacienții cu psoriazis a variat de la 57 la 83 ml/kg.

Metabolizare

Nu se cunoaște calea exactă de metabolizare a ustekinumab.

Eliminare

Clearance-ul sistemic (CL) median după o singură administrare intravenoasă la pacienții cu psoriazis a variat de la 1,99 la 2,34 ml/zi și kg. Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) plasmatică median al ustekinumab a fost de aproximativ 3 săptămâni la pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă cu variații de la 15 la 32 de zile, în toate studiile de psoriazis și artrită psoriazică. Într-o analiză farmacocinetică a populațiilor, clearance-ul aparent (CL/F) și volumul aparent de distribuție (V/F) au fost de 0,456 l/zi și, respectiv 15,7 l, la pacienții cu psoriazis. Raportul CL/F al ustekinumab nu a fost influențat de sexul pacientului. Analiza farmacocinetică a populațiilor a demonstrat existența unei tendințe către un clearance crescut al ustekinumab la pacienții cu teste pozitive la anticorpi anti-ustekinumab.

Liniaritate

Expunerea sistemică la ustekinumab (C_{max} și ASC) a crescut într-un mod aproximativ proporțional cu doza după o singură administrare intravenoasă de doze cuprinse între 0,09 mg/kg și 4,5 mg/kg, sau după o singură administrare subcutanată de doze variind aproximativ între 24 mg și 240 mg la pacienții cu psoriazis.

Doză unică comparativ cu doze repetate

În general, profilurile concentrației serice de ustekinumab în funcție de timp au fost previzibile după administrarea subcutanată a unei doze unice sau de doze repetate. La pacienții cu psoriazis, concentrațiile serice la starea de echilibru a ustekinumab au fost atinse în săptămâna 28 după dozele subcutanate inițiale din săptămâna 0 și 4, urmate de doze la interval de 12 săptămâni. Valoarea mediană a concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 0,21 μg/ml până la 0,26 μg/ml (45 mg) și de la 0,47 μg/ml până la 0,49 μg/ml (90 mg). Nu a existat o acumulare aparentă a concentrației serice de ustekinumab în timp, când acesta s-a administrat subcutanat la interval de 12 săptămâni.

La pacienții cu boală Crohn și colită ulcerativă, după o doză intravenoasă de ~ 6 mg/kg, începând cu săptămâna 8 a fost administrată o doză subcutanată de întreținere de 90 mg ustekinumab la interval de 8 sau 12 săptămâni. Concentrația de ustekinumab la starea de echilibru a fost atinsă până la începutul celei de a doua doze de întreținere. La pacienții cu boală Crohn, mediana concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 1,97 μg/ml până la 2,24 μg/ml și de la 0,61 μg/ml până la 0,76 μg/ml pentru ustekinumab 90 mg administrat la interval de 8 săptămâni sau respectiv, la interval de 12 săptămâni. La pacienții cu colită ulcerativă, mediana concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 2,69 μg/ml până la 3,09 μg/ml și de la 0,92 μg/ml până la 1,19 μg/ml pentru

ustekinumab 90 mg administrat la interval de 8 săptămâni sau la interval de 12 săptămâni. Nivelurile minime de ustekinumab la starea de echilibru obținute cu ustekinumab 90 mg administrat la interval de 8 săptămâni au fost asociate cu rate mai mari de remisiune clinică prin comparație cu nivelurile minime la starea de echilibru obținute cu doza de 90 mg administrată la interval de 12 săptămâni.

Impactul greutății corporale asupra farmacocineticii

Într-o analiză farmacocinetică a populațiilor în care s-au utilizat date provenite de la pacienți cu psoriazis, greutatea corporală s-a demonstrat a fi cea mai semnificativă variabilă concomitentă care afectează clearance-ul ustekinumab. Raportul CL/F mediu la pacienții cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 55% mai mare comparativ cu pacienții cu greutate ≤ 100 kg. Raportul V/F mediu la pacienții cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 37% mai mare comparativ cu pacienții cu o greutate ≤ 100 kg. Valoarea mediană a concentrațiilor serice minime pentru ustekinumab la pacienții cu o greutate corporală mai mare (> 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 90 mg a fost comparabilă cu cea a pacienților cu o greutate corporală mai mică (≤ 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 45 mg. Rezultate similare au fost obținute într-o analiză farmacocinetică populațională de confirmare în care s-au utilizat date ce proveneau de la pacienți cu artrită psoriazică.

Ajustarea frecvenței de administrare a dozelor

La pacienții cu boala Crohn și colită ulcerativă, pe baza datelor observate și a analizelor farmacocinetice populaționale, subiecții randomizați care au încetat să mai răspundă la tratament au avut, în timp, concentrații serice mai mici de ustekinumab comparativ cu subiecții care nu încetaseră să răspundă la tratament. În boala Crohn, ajustarea dozei de la 90 mg administrată la interval de 12 săptămâni la doza de 90 mg la interval de 8 săptămâni a fost asociată cu o creștere a concentrațiilor serice minime de ustekinumab, însoțită de o creștere a eficacității. În colita ulcerativă, simulările bazate pe modelul de farmacocinetică populațională au demonstrat că ajustarea dozei de la 90 mg la interval de 12 săptămâni la interval de 8 săptămâni ar conduce la o creștere de 3 ori a concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru pentru ustekinumab. De asemenea, pe baza datelor din studiile clinice la pacienții cu colită ulcerativă, s-a stabilit o relație pozitivă expunere-răspuns între concentrațiile minime și remisiunea clinică și vindecarea mucoasei.

Grupe speciale de pacienți

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții cu disfuncții renale sau hepatice.

Nu au fost efectuate studii specifice pentru pacienții vârstnici.

Farmacocinetica ustekinumab la pacienții cu psoriazis și colită ulcerativă a fost în general comparabilă la populația asiatică și non-asiatică.

La pacienții cu boală Crohn și colită ulcerativă, variabilitatea clearance-ului ustekinumab a fost influențată de greutatea corporală, valoarea albuminei serice, genul, și statusul anticorpilor la ustekinumab, în timp ce greutatea corporală a fost co-variabila principală care influențează volumul de distribuție. În plus, în boala Crohn, clearance-ul a fost afectat de proteina C reactivă, statusul eșecului la tratamentul cu antagonist TNF și rasă (asiatică versus celelalte rase). Impactul acestor co-variabile s-a situat într-un interval de ± 20% de valori normale sau de referință ale respectivului parametru PK, prin urmare ajustarea dozei nu este justificată în cazul acestor co-variabile. Utilizarea concomitentă a imunomodulatorilor nu a exercitat un impact semnificativ asupra distribuirii ustekinumab.

În analiza farmacocinetică a populațiilor, nu au existat indicii cu privire la efectul tutunului sau alcoolului etilic asupra farmacocineticii ustekinumab.

Concentrațiile serice de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 de ani cu psoriazis tratați cu doza recomandată în funcție de greutatea corporală au fost în general comparabile cu cele ale populației adulte cu psoriazis tratată cu doza pentru adulți. Concentrațiile serice de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani cu psoriazis (CADMUS) tratați cu jumătate din doza recomandată în funcție de greutatea corporală au fost în general mai mici decât cele la adulți.

Reglarea enzimelor CYP450

Efectul IL-12 sau al IL-23 asupra reglării enzimelor CYP450 a fost evaluat într-un studiu *in vitro* utilizând hepatocite umane, care a demonstrat că IL-12 și/sau IL-23 la valori de 10 ng/ml nu a influențat activitatea enzimatică a CYP450 uman (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4; vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special (de exemplu toxicitate pentru organele interne) pentru om, pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării, incluzând și evaluările de siguranță farmacologică. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere și a dezvoltării efectuate la maimuțele cynomolgus, nu au fost observate efecte adverse nici asupra indicilor de fertilitate la masculi și nici anomalii congenitale sau toxicitate asupra dezvoltării. Folosind un anticorp analog față de IL-12/23, nu au fost observate efecte adverse asupra indicilor de fertilitate feminină la șoareci.

Dozele utilizate în studiile la animale au fost până la de 45 de ori mai mari decât echivalentul celei mai mari doze care urma să fie administrată pacienților cu psoriazis și au avut ca rezultat concentrații plasmatiche maxime la maimuțe, cu valori de 100 de ori mai mari decât cele observate la om.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu ustekinumab din cauza absenței unor modele adecvate pentru un anticorp fără reactivitate încrucișată cu IL-12/23 p40 de la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Polisorbat 80 (E 433)
Zahăr
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Fymiskina 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
3 ani

Fymiskina 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
3 ani

Seringile preumplute individuale pot fi păstrate la temperatura camerei până la 30 °C pentru o singură perioadă maximă de până la 30 de zile în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. Înregistrați în spațiul furnizat pe cutia exterioară data la care seringă preumplută este scoasă pentru prima dată din frigider și data eliminării acesteia. Data de eliminare nu trebuie să depășească data de expirare inițială imprimată pe cutie. Odată ce o seringă a fost păstrată la temperatura camerei (până la 30 °C), aceasta nu trebuie reintrodusă în frigider. După ce a fost păstrată la temperatura camerei, seringă trebuie eliminată dacă nu este utilizată în termen de 30 de zile sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.
Dacă este nevoie, seringile preumplute individuale pot fi păstrate la temperatura camerei până la 30 °C (vezi pct. 6.3).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fymkina 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

0,5 ml soluție în seringă de sticlă de tip I, cu capacitate de 1 ml, cu un ac fix din oțel inoxidabil, un capac pentru ac fără latex și un dop al pistonului din cauciuc bromobutilic. Seringa este prevăzută cu o apărătoare de siguranță pasivă.

Fymkina 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1 ml soluție în seringă de sticlă de tip I, cu capacitate de 1 ml, cu un ac fix din oțel inoxidabil, un capac pentru ac fără latex și un dop al pistonului din cauciuc bromobutilic. Seringa este prevăzută cu o apărătoare de siguranță pasivă.

Fymkina este disponibil în ambalaj cu 1 seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția din seringă preumplută cu Fymkina nu trebuie agitată. Înaintea administrării subcutanate, soluția trebuie inspectată vizual pentru a detecta eventuale particule sau modificări de culoare. Soluția este limpede până la slab opalescentă, incoloră până la galben deschis și poate conține câteva mici particule translucide sau albe de proteină. Acest aspect nu este neobișnuit pentru soluțiile proteice. Medicamentul nu trebuie folosit dacă soluția prezintă modificări de culoare sau este tulbure, sau dacă sunt prezente particule străine. Înainte de administrare, Fymkina trebuie să ajungă la temperatura camerei (aproximativ o jumătate de oră). Instrucțiuni detaliate pentru utilizare sunt furnizate în prospectul din ambalaj.

Fymkina nu conține conservanți; prin urmare, orice medicament neutilizat rămas în seringă nu trebuie folosit. Fymkina este furnizat în seringă preumplută sterilă, numai pentru o singură utilizare. Niciodată, nu trebuie reutilizate seringă și acul. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fymkina 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/24/1862/001

Fymkina 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/24/1862/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Str. 21
88471 Laupheim
Germania

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austria

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII SAU CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DIN CARTON (130 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fymiskina 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
ustekinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține ustekinumab 130 mg în 26 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: EDTA disodic dihidrat, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-metionină, polisorbit 80, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
130 mg/26 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru o singură utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1862/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON (130 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Fymiskina 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
ustekinumab

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare i.v. după diluare.
A nu se agita.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

130 mg/26 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DIN CARTON PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (45 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fymiskina 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
ustekinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zahăr, L-histidină, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
45 mg/0,5 ml
1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita.
Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
Data eliminării, dacă este păstrată la temperatura camerei: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.

Poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o singură perioadă de până la 30 de zile, dar care să nu depășească data de expirare imprimată pe cutie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1862/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Fymiskina 45 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (45 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Fymskina 45 mg injectabilă
ustekinumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

45 mg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DIN CARTON PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (90 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fymiskina 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
ustekinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține ustekinumab 90 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zahăr, L-histidină, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
90 mg/1 ml
1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita.
Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
Data eliminării, dacă este păstrată la temperatura camerei: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține seringa preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o singură perioadă de până la 30 de zile, dar care să nu depășească data de expirare imprimată pe cutie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1862/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Fymiskina 90 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (90 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Fymskina 90 mg injectabilă
ustekinumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

90 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Fymkina 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă ustekinumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Fymkina și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fymkina
3. Cum să utilizați Fymkina
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Fymkina
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Fymkina și pentru ce se utilizează

Ce este Fymkina

Fymkina conține substanța activă "ustekinumab", un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se leagă specific de anumite proteine din organism.

Fymkina aparține unei clase de medicamente numite "imunosupresoare". Aceste medicamente acționează prin slăbirea parțială a activității sistemului imunitar.

Pentru ce se utilizează Fymkina

Fymkina este utilizată pentru tratamentul următoarelor boli inflamatorii:

- Boală Crohn moderată până la severă - la adulți
- Colită ulcerativă moderată până la severă - la adulți

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă suferiți de boala Crohn, la început veți utiliza alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Fymkina pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă aveți colită ulcerativă, la început veți utiliza alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratament nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Fymkina pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fymkina

Nu utilizați Fymiskina

- **Dacă sunteți alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- **Dacă aveți o infecție activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă.

Dacă nu sunteți sigur că oricare din situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Fymiskina.

Precauții și atenționări

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Fymiskina. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteți înainte de tratament. Asigurați-vă că ați spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiți înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă ați fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina și va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Fymiskina. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveți un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să vi se administreze medicamente pentru tratamentul acesteia.

Atenție la reacțiile adverse grave

Fymiskina poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice și infecții. Trebuie să fiți atent la anumite semne de boală în timp ce utilizați Fymiskina. Vezi “Reacții adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacții adverse.

Înainte de a utiliza Fymiskina spuneți medicului dumneavoastră:

- **Dacă ați avut vreodată o reacție alergică la ustekinumab.** Întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- **Dacă ați avut vreodată orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum Fymiskina slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate crește riscul de cancer.
- **Dacă ați fost tratat pentru psoriazis cu alte medicamente biologice (un medicament produs dintr-o sursă biologică și administrat de obicei prin injectare)** - riscul de cancer poate fi mai mare.
- **Dacă aveți sau ați avut o infecție recentă sau dacă prezentați orificii anormale ale pielii (fistule).**
- **Dacă aveți orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
- **Dacă utilizați orice alt tratament pentru psoriazis și/sau artrita psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu Fymiskina nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate crește riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
- **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecții pentru tratamentul alergiilor** – nu se știe dacă Fymiskina poate afecta acest tratament.
- **Dacă aveți 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceți infecții.

Dacă nu sunteți sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Fymiskina.

Unii pacienți au prezentat reacții similare lupusului, inclusiv lupus cutanat sau sindrom similar lupusului în timpul tratamentului cu ustekinumab. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă prezentați o erupție cutanată roșie, în relief, cu aspect de solzi, uneori cu marginea de culoare mai închisă, în zonele de piele care sunt expuse la soare sau dacă aceasta este însoțită de dureri articulare.

Infarct și accidente vasculare cerebrale

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu psoriazis tratați cu ustekinumab au fost raportate cazuri de infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic factorii de risc pentru boli de inimă și accident vascular cerebral pentru a se asigura că aceștia sunt

tratați corespunzător. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați dureri în piept, slăbiciune sau senzație anormală pe o parte a corpului, cădere facială sau tulburări de vorbire sau de vedere.

Copii și adolescenți

Fymkina nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani cu boală Crohn sau colită ulcerativă, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Alte medicamente, vaccinuri și Fymkina

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Dacă luați, ați luat recent sau ați putea să luați orice alte medicamente.
- Dacă ați făcut recent sau urmează să faceți un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizați Fymkina.
- Dacă ați utilizat Fymkina în timpul sarcinii, informați-l pe medicul copilului dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră cu Fymkina înainte să i se administreze copilului orice tip de vaccin, inclusiv vaccinuri vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei). Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii copilului dumneavoastră în primele șase luni după naștere, dacă dumneavoastră vi s-a administrat Fymkina în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să deveniți gravidă, cereți sfatul medicului dvs. înainte de a lua acest medicament.
- Nu a fost observat un risc mai mare de malformații congenitale la copiii expuși la ustekinumab în uter. Cu toate acestea, există o experiență limitată cu ustekinumab la femeile gravide. Prin urmare, este de preferat să se evite utilizarea Fymkina în timpul sarcinii.
- Dacă sunteți o femeie aflată la vârstă fertilă, se recomandă să evitați o sarcină și trebuie să utilizați metode adecvate de contracepție în timpul tratamentului cu Fymkina și cel puțin 15 săptămâni după ultimul tratament cu Fymkina.
- Ustekinumabul poate trece prin intermediul placentei la copilul nenăscut. Dacă vi s-a administrat Fymkina în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de infecții.
- Este important să îi informați pe medicii copilului dumneavoastră și pe ceilalți profesioniști din domeniul sănătății care îl îngrijesc pe copilul dumneavoastră dacă vi s-a administrat Fymkina în timpul sarcinii, înainte să i se administreze copilului dumneavoastră orice tip de vaccin. Vaccinurile vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei), nu sunt recomandate pentru a fi administrate copilului dumneavoastră în primele șase luni după naștere, dacă dumneavoastră ați primit tratament cu Fymkina în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.
- Ustekinumab poate trece în laptele matern în cantități foarte mici. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veți decide dacă veți alăpta sau dacă veți utiliza Fymkina. Nu le faceți pe ambele.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Fymkina nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Fymkina conține sodiu

Fymkina conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Totuși, înainte să vi se administreze Fymkina, acesta se amestecă cu o soluție care conține sodiu. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu restricție de sodiu.

3. Cum să utilizați Fymkina

Fymkina este conceput pentru utilizare sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolii Crohn sau al colitei ulcerative.

Fymkina 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă vă va fi administrată de către medicul dumneavoastră prin intermediul unui cateter în vena brațului dumneavoastră (perfuzie intravenoasă) cu durată de cel puțin o oră. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecțiile și următoarele programări pentru control.

Ce cantitate de Fymkina trebuie administrată

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Fymkina pe care trebuie să o primiți și pentru cât timp.

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

- Medicul va calcula doza recomandată pentru dumneavoastră a perfuziei intravenoase pe baza greutății dumneavoastră corporale.

Greutatea dumneavoastră corporală	Doza
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- După inițierea dozei intravenoase, următoarea doză de 90 mg Fymkina vi se va administra sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată) după 8 săptămâni și apoi, la interval de 12 săptămâni.

Cum se administrează Fymkina

- Prima doză de Fymkina pentru tratamentul bolii Crohn sau al colitei ulcerative este administrată de către un medic cu ajutorul unui cateter în vena de la nivelul brațului (perfuzie intravenoasă).

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice întrebări despre modul în care trebuie să utilizați Fymkina.

Dacă uitați să utilizați Fymkina

Dacă uitați o doză sau omiteți o vizită pentru utilizarea dozei, contactați medicul dumneavoastră pentru reprogramarea vizitei.

Dacă încetați să utilizați Fymkina

Nu este periculos să încetați să utilizați Fymkina. Cu toate acestea, dacă încetați să utilizați Fymkina, simptomele dumneavoastră s-ar putea să revină. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Unii pacienți pot avea reacții adverse grave care pot necesita tratament medical de urgență.

Reacții alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgență. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală de urgență dacă observați oricare dintre semnele următoare.

- Reacții alergice grave ("anafilaxie") sunt rare la persoanele care utilizează medicamente cu ustekinumab (pot afecta până la 1 pacient din 1000). Semnele includ:
- dificultăți de respirație sau la înghițire
- tensiune arterială scăzută care poate produce amețeală sau ușoară confuzie
- umflarea feței, buzelor, gurii sau gâtului.

- Semnele frecvente ale unei reacții alergice includ erupția trecătoare pe piele și urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

Reacții asociate perfuzării – Dacă sunteți tratat pentru boala Crohn sau pentru colită ulcerativă, prima doză de Fymkina se administrează prin picurarea într-o venă (perfuzie intravenoasă). Unii pacienți au prezentat reacții alergice grave în timpul perfuziei cu medicamente cu ustekinumab.

În cazuri rare, reacții pulmonare alergice și inflamația plămânului au fost raportate la pacienți care au primit ustekinumab. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome precum tuse, dificultăți de respirație și febră.

Dacă aveți o reacție alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizați Fymkina.

Infecții – acestea pot necesita tratament de urgență. Spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre semnele următoare.

- Infecțiile nasului și gâtului și răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)
- Infecțiile la nivelul pieptului sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
- Infecțiile țesutului subcutanat ("celulită") sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
- Herpes zoster (un tip de erupție cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100)

Fymkina vă poate face mai puțin capabil să luptați împotriva infecțiilor. Unele infecții pot deveni grave și pot include infecții cauzate de virusuri, ciuperci, bacterii (inclusiv tuberculoză) sau paraziți, printre care infecții care apar, în principal, la persoane cu un sistem imunitar slăbit (infecții oportuniste). În cazul pacienților tratați cu ustekinumab au fost raportate infecții oportuniste la nivelul creierului (encefalită, meningită), plămânilor și ochilor.

Trebuie să fiți atent la semnele de infecție în timp ce utilizați Fymkina. Acestea includ:

- febră, simptome asemănătoare gripei, transpirații nocturne, scădere în greutate
- senzație de oboseală sau dificultăți de respirație; tuse care nu trece
- căldură, înroșire și durere a pielii sau erupție cutanată dureroasă cu vezicule
- senzație de arsură la contactul cu apa
- diaree.
- vedere încețoșată sau pierdere a vederii.
- durere de cap, rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, amețală sau confuzie.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste semne de infecție. Acestea pot fi semne de infecții precum infecții la nivelul pieptului, infecții la nivelul pielii, herpes zoster sau infecții oportuniste, care pot avea complicații grave. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice semn de infecție care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizați Fymkina până când infecția nu dispare. Spuneți de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveți tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

Descuamarea pielii – accentuarea roșeții și descuamarea pielii pe o suprafață mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau a dermatitei exfoliative, care reprezintă afecțiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre aceste semne.

Alte reacții adverse

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10):

- Diaree
- Greață
- Vărsături

- Senzație de oboseală
- Senzație de amețală
- Dureri de cap
- Mâncărimi ("prurit")
- Durere de spate, musculară sau articulară
- Dureri în gât
- Înroșire și durere la locul administrării injecției
- Infecție a sinusurilor

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100):

- Dureri de dinți
- Candidoză vaginală
- Depresie
- Nas înfundat sau blocat
- Sângerare, învinețire, indurație, tumefiere și senzație de mâncărime a pielii, în zona de injectare
- Senzație de slăbiciune
- Căderea pleoapei și lăsarea mușchilor pe o parte a feței ("paralizie facială" sau "paralizie Bell"), care de obicei sunt temporare
- Modificare a psoriazisului cu roșeață și apariția unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoțite de febră (psoriazis pustular)
- Descuamare a pielii (exfolierea pielii)
- Acnee

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 pacient din 1000):

- Roșeață și descuamare a pielii pe o suprafață mai mare a corpului, care pot fi însoțite de mâncărime sau durere (dermatita exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)
- Inflamația vaselor de sânge mici, care poate duce la o erupție pe piele cu mici umflături roșii sau violete, febră sau dureri articulare (vasculită)

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 pacient din 10000):

- Formarea de vezicule pe piele, care pot fi roșii, însoțite de mâncărime și dureroase (pemfigoid bulos)
- Lupus cutanat sau sindrom similar lupusului (erupție pe piele de culoare roșie, în relief, cu aspect de solzi în zonele de piele care sunt expuse la soare, posibil însoțită de dureri articulare).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Fymiskina

- Fymiskina 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă se administrează într-un spital sau clinică, iar pacienții nu au nevoie să îl depoziteze sau mânuiască.
- A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
- A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se agita flacoanele de Fymiskina. Agitarea energetică prelungită poate deteriora medicamentul.

A nu se utiliza acest medicament:

- După data de expirare care este înscrisă pe etichetă și pe cutie după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulburesau dacă vedeți alte particule străine care plutesc în soluție (vezi pct. 6 ”Cum arată Fymkina și conținutul ambalajului”).
- Dacă știți sau credeți că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental).
- Dacă produsul a fost agitat energic.
- Dacă sigiliul este rupt.

Fymkina este numai pentru o singură utilizare. Orice soluție perfuzabilă diluată sau produs neutilizat rămas în flacon și seringă trebuie aruncate în conformitate cu cerințele locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Fymkina

- Substanța activă este ustekinumab. Un flacon conține ustekinumab 130 mg în 26 ml.
- Celelalte componente sunt EDTA disodic dihidrat (E 385), L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-metionină, polisorbit 80 (E 433), zahăr și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Fymkina și conținutul ambalajului

Fymkina este un concentrat pentru soluție perfuzabilă limpede, incolor până la maroniu-galben. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conține o singură doză într-un flacon din sticlă cu capacitatea de 30 ml. Un flacon conține ustekinumab 130 mg în 26 ml de concentrat de soluție perfuzabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Formycon AG
 Fraunhoferstraße 15
 82152 Martinsried/Planegg
 Germania

Fabricantul

Fresenius Kabi Austria GmbH
 Hafnerstraße 36
 8055 Graz
 Austria

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

 Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trasabilitate:

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul de lot al medicamentului administrat trebuie clar înregistrate.

Instrucțiuni pentru diluare:

Fymkina concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat și preparat de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând tehnica aseptică.

1. Se calculează doza și numărul de flacoane de Fymkina necesare în funcție de greutatea pacientului (vezi pct. 3, Tabelul 1). Fiecare flacon de 26 ml de Fymkina conține ustekinumab 130 mg.
2. Extrageți și apoi aruncați din punga de perfuzie de 250 ml un volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de Fymkina care urmează să fie adăugat (eliminați 26 ml de clorură de sodiu pentru fiecare flacon de Fymkina necesar, pentru 2 flacoane se vor elimina 52 ml, pentru 3 flacoane se vor elimina 78 ml, pentru 4 flacoane se vor elimina 104 ml).
3. Extrageți 26 ml de Fymkina din fiecare flacon necesar și adăugați-l în punga de perfuzie de 250 ml. Volumul final din punga de perfuzie ar trebui să fie de 250 ml. Se amestecă ușor.
4. Examinați vizual soluția diluată înainte de administrare. A nu se utiliza dacă se observă particule vizibil opace, modificări de culoare sau particule străine.
5. Administrați soluția diluată în decurs de cel puțin o oră. După diluare, perfuzia trebuie finalizată în decurs de 24 de ore de la diluarea în punga de perfuzie.
6. Folosiți doar un set de perfuzie prevăzut cu filtru încorporat în linia de perfuzie, steril, apirogen, cu legare redusă a proteinelor (dimensiunea porilor de 0,2 microni).
7. Fiecare flacon este numai pentru o singură utilizare și orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Păstrare

Dacă este necesar, soluția perfuzabilă diluată trebuie păstrată la temperatura camerei. Perfuzia trebuie finalizată în decurs de 24 de ore de la diluarea în punga de perfuzie. A nu se congela.

Prospect: Informații pentru utilizator

Fymkina 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută ustekinumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul. Dacă sunteți părintele sau aparținătorul care va administra Fymkina unui copil, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Fymkina și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fymkina
3. Cum să utilizați Fymkina
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Fymkina
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Fymkina și pentru ce se utilizează

Ce este Fymkina

Fymkina conține substanța activă "ustekinumab", un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se leagă specific de anumite proteine din organism.

Fymkina aparține unei clase de medicamente numite "imunosupresoare". Aceste medicamente acționează prin slăbirea parțială a activității sistemului imunitar.

Pentru ce se utilizează Fymkina

Fymkina este utilizată pentru tratamentul următoarelor afecțiuni inflamatorii:

- Psoriazis în plăci - la adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste
- Artrită psoriazică - la adulți
- Boală Crohn moderată până la severă - la adulți
- Colită ulcerativă moderată până la severă - la adulți

Psoriazis în plăci

Psoriazisul în plăci este o afecțiune a pielii care produce inflamație ce afectează pielea și unghiile. Fymkina va diminua inflamația și alte semne ale bolii.

Fymkina este utilizată la adulți cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe, la care nu se pot utiliza ciclosporină, metotrexat sau fototerapie sau care nu răspund la aceste tratamente.

Fymkina este utilizată la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani sau peste, cu psoriazis în plăci forme

moderate până la severe care nu tolerează fototerapia sau alte terapii sistemice sau în cazul în care aceste terapii nu au dat rezultate.

Artrită psoriazică

Artrita psoriazică este o afecțiune inflamatorie a articulațiilor, însoțită de obicei de psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică activă veți primi mai întâi alte medicamente. Dacă nu aveți un răspuns suficient la aceste medicamente, veți primi Fymkina pentru:

- Reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți
- Îmbunătățirea funcției fizice
- Încetinirea leziunilor articulare.

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă suferiți de boala Crohn, la început veți primi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Fymkina pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă aveți colită ulcerativă, la început veți utiliza alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratament nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Fymkina pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fymkina

Nu utilizați Fymkina

- **Dacă sunteți alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- **Dacă aveți o infecție activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă.

Dacă nu sunteți sigur că oricare din situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Fymkina.

Precauții și atenționări

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Fymkina. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteți înainte de fiecare tratament. Asigurați-vă că ați spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiți înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă ați fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina și va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Fymkina. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveți un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să vi se administreze medicamente pentru tratamentul acesteia.

Atenție la reacțiile adverse grave

Fymkina poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice și infecții. Trebuie să fiți atent la anumite semne de boală în timp ce utilizați Fymkina. Vezi “Reacții adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacții adverse.

Înainte de a utiliza Fymkina spuneți medicului dumneavoastră:

- **Dacă ați avut vreodată o reacție alergică** la ustekinumab. Întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- **Dacă ați avut vreodată orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum Fymkina slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate crește riscul de cancer.
- **Dacă ați fost tratat pentru psoriazis cu alte medicamente biologice (un medicament produs dintr-o sursă biologică și administrat de obicei prin injectare)** - riscul de cancer poate fi mai mare.
- **Dacă aveți sau ați avut o infecție recentă.**

- **Dacă aveți orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
- **Dacă ați avut vreodată o reacție alergică la injecția cu Fymkina** - vezi "Atenție la reacții adverse severe" de la pct. 4 pentru semnele unei reacții alergice.
- **Dacă utilizați orice alt tratament pentru psoriazis și/sau artrita psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu Fymkina nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate crește riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
- **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecții pentru tratamentul alergiilor** – nu se știe dacă Fymkina poate afecta acest tratament.
- **Dacă aveți 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceți infecții.

Dacă nu sunteți sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Fymkina.

Unii pacienți au prezentat reacții similare lupusului, inclusiv lupus cutanat sau sindrom similar lupusului în timpul tratamentului cu ustekinumab. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă prezentați o erupție cutanată roșie, în relief, cu aspect de solzi, uneori cu marginea de culoare mai închisă, în zonele de piele care sunt expuse la soare sau dacă aceasta este însoțită de dureri articulare.

Infarct și accidente vasculare cerebrale

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu psoriazis tratați cu ustekinumab au fost raportate cazuri de infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic factorii de risc pentru boli de inimă și accident vascular cerebral pentru a se asigura că aceștia sunt tratați corespunzător. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați dureri în piept, slăbiciune sau senzație anormală pe o parte a corpului, cădere facială sau tulburări de vorbire sau de vedere.

Copii și adolescenți

Fymkina nu este recomandat pentru utilizare la copii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani sau pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani cu artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Alte medicamente, vaccinuri și Fymkina

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Dacă luați, ați luat recent sau ați putea să luați orice alte medicamente.
- Dacă ați făcut recent sau urmează să faceți un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizați Fymkina.
- Dacă ați utilizat Fymkina în timpul sarcinii, informați-l pe medicul copilului dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră cu Fymkina înainte să i se administreze copilului orice tip de vaccin, inclusiv vaccinuri vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei). Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii copilului dumneavoastră în primele șase luni după naștere, dacă dumneavoastră vi s-a administrat Fymkina în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să deveniți gravidă, cereți sfatul medicului dvs. înainte de a lua acest medicament.
- Nu a fost observat un risc mai mare de malformații congenitale la copiii expuși la ustekinumab în uter. Cu toate acestea, există o experiență limitată cu ustekinumab la femeile gravide. Prin urmare, este de preferat să se evite utilizarea Fymkina în timpul sarcinii.
- Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, se recomandă să evitați o sarcină și trebuie să utilizați metode adecvate de contracepție în timpul tratamentului cu Fymkina și cel puțin 15 săptămâni după ultimul tratament cu Fymkina.
- Ustekinumabul poate trece prin intermediul placentei la copilul nenăscut. Dacă vi s-a administrat Fymkina în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare

- de infecții.
- Este important să îi informați pe medicii copilului dumneavoastră și pe ceilalți profesioniști din domeniul sănătății care îl îngrijesc pe copilul dumneavoastră dacă vi s-a administrat Fymiskina în timpul sarcinii, înainte să i se administreze copilului dumneavoastră orice tip de vaccin. Vaccinurile vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei), nu sunt recomandate pentru a fi administrate copilului dumneavoastră în primele șase luni după naștere, dacă dumneavoastră ați primit tratament cu Fymiskina în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.
- Ustekinumab poate trece în laptele matern în cantități foarte mici. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veți decide dacă veți alăpta sau dacă veți utiliza Fymiskina. Nu le faceți pe ambele.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Fymiskina nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Fymiskina

Fymiskina este conceput pentru utilizare sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Fymiskina.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecțiile și următoarele programări pentru control.

Ce cantitate de Fymiskina trebuie administrată

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Fymiskina pe care trebuie să o utilizați și pentru cât timp.

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

Psoriazis sau artrită psoriazică

- Doza inițială recomandată este de 45 mg Fymiskina. Pacienții care cântăresc mai mult de 100 kilograme (kg) pot începe cu o doză de 90 mg în loc de 45 mg.
- După doza inițială, veți primi doza următoare 4 săptămâni mai târziu și apoi la fiecare 12 săptămâni. Următoarele doze sunt de obicei similare cu doza inițială.

Boală Crohn sau colită ulcerativă

- În timpul tratamentului, prima doză de Fymiskina de aproximativ 6 mg/kg vi se va administra de către medic prin picurare într-o venă la nivelul brațului (perfuzie intravenoasă). După doza inițială, veți primi următoarea doză de 90 mg Fymiskina după 8 săptămâni, iar ulterior o dată la 12 săptămâni prin injecție sub piele (subcutanată).
- La unii pacienți, după prima injecție sub piele, administrarea dozei de 90 mg Fymiskina se poate face o dată la 8 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide când veți primi următoarea doză.

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani sau peste

Psoriazis

- Medicul va stabili doza corectă pentru dumneavoastră, inclusiv cantitatea (volumul) de Fymiskina ce trebuie injectat pentru a vă administra doza corectă. Doza corectă pentru dumneavoastră va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la momentul administrării fiecărei doze.
- Dacă aveți o greutate sub 60 kg, nu există nicio formă de prezentare a Fymiskina pentru copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 60 kg; prin urmare, trebuie utilizate alte medicamente cu ustekinumab.
- Dacă aveți o greutate între 60 kg și 100 kg, doza recomandată este de 45 mg de Fymiskina.

- Dacă aveți o greutate peste 100 kg, doza recomandată este de 90 mg de Fymkina.
- După doza inițială, vi se va administra doza următoare după 4 săptămâni, iar apoi o dată la fiecare 12 săptămâni.

Cum se administrează Fymkina

- Fymkina se administrează prin injectare sub piele (subcutanat). La începutul tratamentului dumneavoastră, Fymkina poate fi administrat de către personalul medical sau de îngrijire.
- Cu toate acestea, dumneavoastră și medicul dumneavoastră puteți decide dacă puteți să vă injectați singur(ă) Fymkina. În această situație, veți fi instruit cum să vă injectați singur(ă) Fymkina. La copii cu vârsta minimă de 6 ani, se recomandă ca Fymkina să fie administrat de un cadru medical sau de un aparținător după o instruire adecvată.
- Pentru informații privind modul în care se injectează Fymkina, vedeți „Instrucțiuni de administrare” de la sfârșitul acestui prospect.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice întrebări despre modul în care trebuie să vă administrați singur injecția.

Dacă utilizați mai mult Fymkina decât trebuie

Dacă ați utilizat sau vi s-a administrat prea mult din medicamentul Fymkina, adresați-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Trebuie să aveți întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul secundar al medicamentului, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Fymkina

Dacă uitați o doză, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Fymkina

Nu este periculos să încetați să utilizați Fymkina. Cu toate acestea, dacă încetați să utilizați Fymkina, simptomele dumneavoastră s-ar putea să revină.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Unii pacienți pot avea reacții adverse grave care pot necesita tratament medical de urgență.

Reacții alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgență. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală de urgență dacă observați oricare dintre semnele următoare.

- Reacții alergice grave ("anafilaxie") sunt rare la persoanele care utilizează medicamente cu ustekinumab (pot afecta până la 1 pacient din 1000). Semnele includ:
- dificultăți de respirație sau la înghițire
- tensiune arterială scăzută care poate produce amețeală sau ușoară confuzie
- umflare a feței, buzelor, gurii sau gâtului.
- Semnele frecvente ale unei reacții alergice includ erupție trecătoare pe piele și urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

În cazuri rare, reacții pulmonare alergice și inflamația plămânului au fost raportate la pacienți care au primit ustekinumab. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome cum tuse, dificultăți de respirație și febră.

Dacă aveți o reacție alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizați Fymkina.

Infecții – acestea pot necesita tratament de urgență. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste semne.

- Infecțiile nasului și gâtului și răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)
- Infecțiile la nivelul pieptului sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
- Infecțiile țesutului subcutanat ("celulită") sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
- Herpes zoster (un tip de erupție cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100).

Fymiskina vă poate face mai puțin capabil să luptați împotriva infecțiilor. Unele infecții pot deveni grave și pot include infecții cauzate de virusuri, ciuperci, bacterii (inclusiv tuberculoză) sau paraziți, printre care infecții care apar, în principal, la persoane cu un sistem imunitar slăbit (infecții oportuniste). În cazul pacienților tratați cu ustekinumab au fost raportate infecții oportuniste la nivelul creierului (encefalită, meningită), plămânilor și ochilor.

Trebuie să fiți atent la semnele de infecție în timp ce utilizați Fymiskina. Acestea includ:

- febră, simptome asemănătoare gripei, transpirații nocturne, scădere în greutate
- senzație de oboseală sau dificultăți de respirație; tuse care nu trece
- căldură, înroșire și durere a pielii sau erupție cutanată dureroasă cu vezicule
- senzație de arsură la contactul cu apa
- diaree
- vedere încețoșată sau pierderea vederii.
- durere de cap, rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, amețală sau confuzie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste semne de infecție. Acestea pot fi semne de infecții precum infecții la nivelul pieptului, infecții la nivelul pielii herpes zoster sau infecții oportuniste, care pot avea complicații grave. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice semn de infecție care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizați Fymiskina până când infecția nu dispare. Spuneți de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveți tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

Descuamarea pielii – accentuarea roșeții și descuamarea pielii pe o suprafață mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau a dermatitei exfoliative, care reprezintă afecțiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre aceste semne.

Alte reacții adverse

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10):

- Diaree
- Greață
- Vărsături
- Senzație de oboseală
- Senzație de amețală
- Dureri de cap
- Mâncărimi ("prurit")
- Durere de spate, musculară sau articulară
- Dureri în gât
- Înroșire și durere la locul administrării injectiei
- Infecție a sinusurilor

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100):

- Dureri de dinți
- Candidoză vaginală
- Depresie

- Nas înfundat sau blocate
- Sângerare, învinețire, indurație, tumefiere și senzație de mâncărime a pielii în zona de injectare
- Senzație de slăbiciune
- Căderea pleoapei și lăsarea mușchilor pe o parte a feței ("paralizie facială" sau "paralizie Bell"), care de obicei sunt temporare
- O modificare a psoriazisului cu roșeață și apariția unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoțite de febră (psoriazis pustular)
- Descuamare a pielii (exfolierea pielii)
- Acnee

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 pacient din 1000):

- Roșeață și descuamare a pielii pe o suprafață mai mare a corpului, care pot fi însoțite de mâncărime sau durere (dermatita exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)
- Inflamația vaselor de sânge mici, care poate duce la o erupție pe piele cu mici umflături roșii sau violete, febră sau dureri articulare (vasculită)

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 pacient din 10 000):

- Formarea de vezicule pe piele, care pot fi roșii, însoțite de mâncărime și dureroase (pemfigoid bulos)
- Lupus cutanat sau sindrom similar lupusului (erupție pe piele de culoare roșie, în relief, cu aspect de solzi în zonele de piele care sunt expuse la soare, posibil însoțită de dureri articulare).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Fymiskina

- A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
- A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.
- Dacă este necesar, seringile preumplute individuale pot fi păstrate și la temperatura camerei până la 30 °C pentru o singură perioadă maximă de până la 30 de zile în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. Înregistrați în spațiile furnizate pe cutia exterioară data la care seringă preumplută este scoasă pentru prima dată din frigider și data eliminării acesteia. Data de eliminare nu trebuie să depășească data de expirare inițială imprimată pe cutie. Odată ce o seringă a fost păstrată la temperatura camerei (până la 30 °C), aceasta nu trebuie reintrodusă în frigider. După ce a fost păstrată la temperatura camerei, seringă trebuie eliminată dacă nu este utilizată în termen de 30 de zile sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.
- A nu se agita seringile preumplute de Fymiskina. Agitarea energetică prelungită poate deteriora medicamentul.

A nu se utiliza acest medicament

- După data de expirare care este înscrisă pe etichetă și pe cutie după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă vedeți alte particule străine care plutesc în soluție (vezi pct. 6 "Cum arată Fymiskina și conținutul ambalajului").
- Dacă știți sau credeți că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental).
- Dacă produsul a fost agitat energetic.

Fymkina este numai pentru o singură utilizare. Orice cantitate de produs neutilizat rămasă în seringă trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Fymkina

- Substanța activă este ustekinumab. Fiecare seringă preumplută conține ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.
- Celelalte componente sunt L-histidină, polisorbat 80 (E 433), zahăr, apă pentru preparate injectabile și acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Fymkina și conținutul ambalajului

Fymkina este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la maroniu-galben. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conține o singură doză, într-o seringă preumplută din sticlă de capacitate 1 ml. O seringă preumplută conține ustekinumab 45 mg în 0,5 ml de soluție injectabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Germania

Fabricantul

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austria

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instrucțiuni pentru administrare

La începerea tratamentului, personalul medical vă va asista la prima injecție. Cu toate acestea, dumneavoastră, împreună cu medicul dumneavoastră puteți decide dacă vă puteți injecta singur Fymkina. Dacă se întâmplă acest lucru, veți fi instruit cum să vă autoinjectați Fymkina. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări referitoare la autoinjectare. La copii cu vârsta minimă de 6 ani, se recomandă ca Fymkina să fie administrat de un cadru medical sau de un aparținător după o instruire adecvată.

- Nu amestecați Fymkina cu alte lichide pentru injectare
- Nu agitați seringile preumplute de Fymkina. Acest lucru este interzis deoarece agitarea puternică poate deteriora medicamentul. Nu folosiți medicamentul dacă a fost agitat puternic.

Figura 1 ilustrează cum arată seringă preumplută.

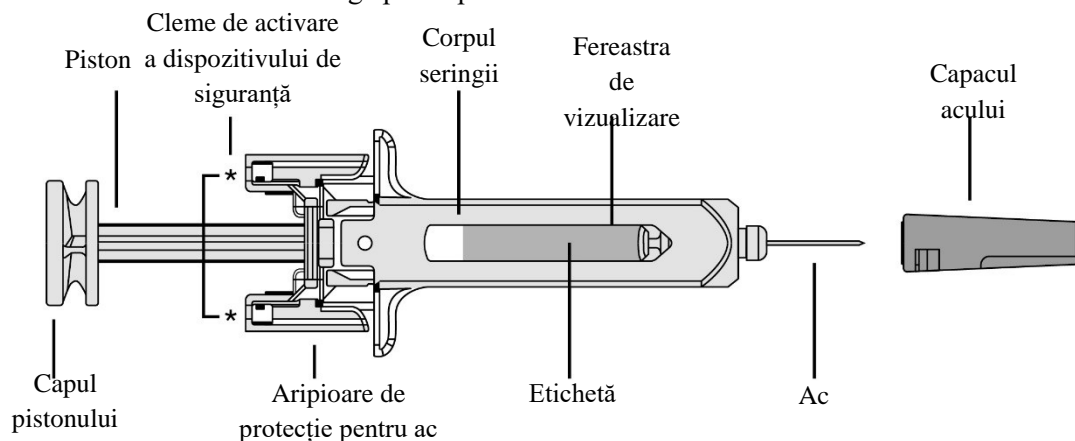


Figura 1

1. Verificați numărul de seringi preumplute și pregătiți materialele necesare:

Pregătirea seringii preumplute pentru utilizare

- Scoateți seringă preumplută din frigider. Lăsați seringă preumplută în afara cutiei aproximativ o jumătate de oră. Aceasta va permite soluției să ajungă la o temperatură confortabilă pentru injectare (temperatura camerei). Nu îndepărtați capacul de protecție a acului în timp ce lăsați seringă să ajungă la temperatura camerei
- Țineți seringă preumplută de corpul acesteia și cu acul protejat de capac orientat în sus
- Nu țineți seringă de capul pistonului, de piston, de marginile protectoare ale dispozitivului de protecție a acului sau de capacul de protecție a acului
- Nu împingeți pistonul înapoi în niciun moment
- Nu îndepărtați capacul de protecție a acului până când nu sunteți instruit să faceți aceasta
- Nu atingeți clemele de activare a dispozitivului de siguranță a acului (după cum este indicat de asterisc * în Figura 1) pentru a preveni acoperirea prematură a acului cu dispozitivul de siguranță a acului
- Nu utilizați seringă preumplută dacă a căzut pe o suprafață dură.

Verificați seringă preumplută pentru a fi siguri că:

- Numărul de seringi preumplute și concentrația sunt corecte
- Dacă doza dumneavoastră este de 45 mg, veți lua o seringă preumplută de 45 mg de Fymkina
- Dacă doza dumneavoastră este de 90 mg, veți lua două seringi preumplute de 45 mg de Fymkina și va fi nevoie să vă administrați două injecții. Pentru aceste două injecții alegeți două locuri diferite (de exemplu o injecție în coapsa dreaptă și cealaltă injecție în coapsa stângă) și faceți injecțiile imediat una după alta.
- este medicamentul recomandat
- data expirării nu este depășită
- seringă preumplută nu este deteriorată
- soluția din seringă preumplută este clară și incoloră până la maroniu-galben

- soluția din seringă preumplută nu prezintă modificări de culoare sau este tulbure și nu conține particule străine
- soluția din seringă preumplută nu este înghețată.

Pregătiți toate lucrurile de care aveți nevoie și așezați-le pe o suprafață curată. Acestea includ tampoane antiseptice, un tampon de vată sau tifon și un container pentru obiecte ascuțite.

2. Alegeți și pregătiți locul injectării:

Alegeți locul injectării (vezi Figura 2)

- Fymiskina este administrat prin injectare sub piele (subcutanat)
- Locurile propice pentru injectare sunt partea superioară a coapsei sau în jurul pântecului (abdomen) la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric)
- Dacă e posibil, nu folosiți zone ale pielii care prezintă semne de psoriazis
- Dacă cineva vă asistă la administrarea injecției, atunci el sau ea poate alege, de asemenea, partea superioară a brațelor ca loc de injectare

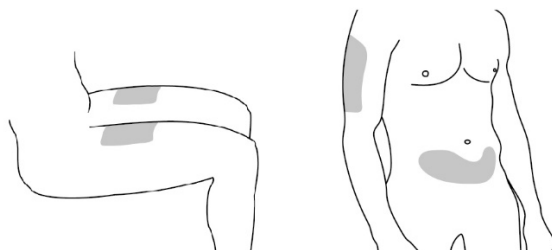


Figura 2: Zonele de culoare gri sunt zonele recomandate pentru injectare

Pregătiți locul de injectare

- Spălați-vă foarte bine pe mâini cu apă caldă și săpun
- Ștergeți pielea de la locul injecției cu un tampon antiseptic
- Nu atingeți din nou această zonă înainte de administrarea injecției.

3. Îndepărtați capacul de protecție al acului (vezi Figura 3):

- Capacul de protecție **nu** trebuie îndepărtat până când nu sunteți pregătit să injectați doza
- Luați seringă preumplută, țineți corpul seringii cu o mână
- Trageți capacul de protecție al acului menținând direcția și aruncați-l. Nu atingeți pistonul seringii în timpul manevrării

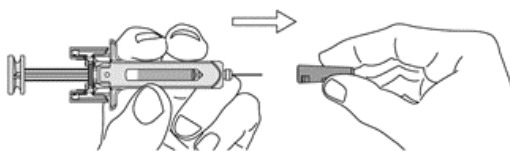


Figura 3

- Puteți remarca o bulă de aer în interiorul seringii preumplute sau o picătură de lichid la capătul acului. Acestea sunt normale și nu trebuie îndepărtate

- Nu atingeți acul și nici nu permiteți ca acesta să atingă orice suprafață
- Nu utilizați seringă preumplută dacă a căzut pe jos fără a avea capacul de protecție a acului. Dacă acest lucru se întâmplă, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul
- Injectați doza imediat după îndepărtarea capacului de protecție a acului.

4. Injectați doza:

- Țineți seringă preumplută cu o mână, între degetele mijlociu și arătător și plasați degetul mare pe capul pistonului și utilizați cealaltă mână pentru a strânge ușor pielea între degetul mare și arătător. Nu strângeți tare
- Nu mișcați pistonul înapoi în niciun moment
- Cu o mișcare unică și rapidă, introduceți acul în piele, atât cât se poate introduce (vezi Figura 4)



Figura 4

- Injectați medicamentul prin apăsarea pistonului până când capul pistonului este plasat complet între marginile protectoare ale dispozitivului de protecție a acului (vezi Figura 5)

Aripioare de
protecție
pentru ac

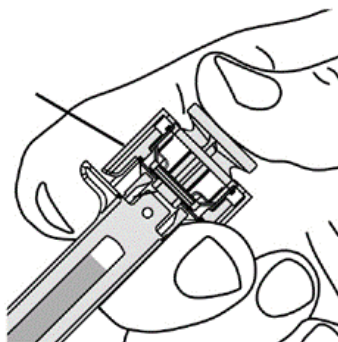


Figura 5

- Când pistonul este împins până la capătul cursei, continuați să exercitați o presiune pe capul pistonului, scoateți acul și eliberați pielea (vezi Figura 6)

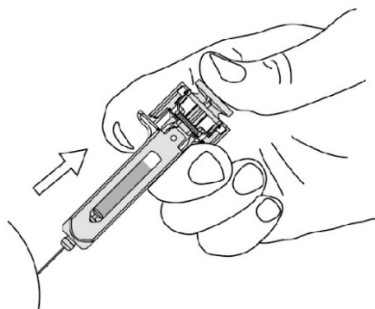


Figura 6

- Ridicați încet degetul mare de pe capul pistonului pentru a permite seringii golite să se miște până când întreg acul este acoperit de dispozitivul de protecție a acului, după cum este arătat în Figura 7:

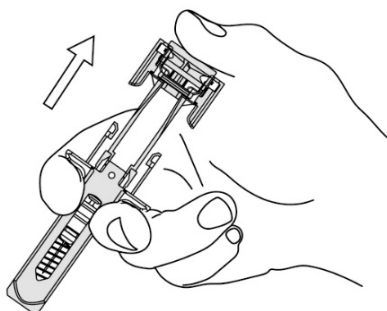


Figura 7

5. După injectare:

- Apăsați un tampon antiseptic pe locul injectării timp de câteva secunde după injectare
- La locul de injectare pot apărea câteva picături de sânge sau de lichid. Acest lucru este normal
- Puteți apăsa locul de injectare cu un tampon de vată sau tifon și să-l mențineți timp de 10 secunde
- Nu frecați pielea la locul de injectare. Puteți acoperi locul injectării cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.

6. Eliminare:

- Seringile folosite trebuie plasate într-un container rezistent la înțepare, de exemplu un container pentru obiecte ascuțite (vezi Figura 8). Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și pentru siguranța și sănătatea celorlalți, nu reutilizați niciodată seringile. Eliminați containerul în concordanță cu reglementările locale.
- Tampoanele antiseptice și alte materiale pot fi eliminate odată cu gunoiul menajer.



Figura 8

Prospect: Informații pentru utilizator

Fymkina 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută ustekinumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul. Dacă sunteți părintele sau aparținătorul care va administra Fymkina unui copil, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Fymkina și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fymkina
3. Cum să utilizați Fymkina
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Fymkina
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Fymkina și pentru ce se utilizează

Ce este Fymkina

Fymkina conține substanța activă "ustekinumab", un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se leagă specific de anumite proteine din organism.

Fymkina aparține unei clase de medicamente numite "imunosupresoare". Aceste medicamente acționează prin slăbirea parțială a activității sistemului imunitar.

Pentru ce se utilizează Fymkina

Fymkina este utilizată pentru tratamentul următoarelor afecțiuni inflamatorii:

- Psoriazis în plăci - la adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste
- Artrită psoriazică - la adulți
- Boală Crohn moderat până la severă - la adulți
- Colită ulcerativă moderată până la severă - la adulți

Psoriazisul în plăci

Psoriazisul în plăci este o afecțiune a pielii care produce inflamație ce afectează pielea și unghiile. Fymkina va diminua inflamația și alte semne ale bolii.

Fymkina este utilizată la adulți cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe, la care nu se pot utiliza ciclosporină, metotrexat sau fototerapie sau care nu răspund la aceste tratamente.

Fymkina este utilizată la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani sau peste, cu psoriazis în plăci forme

moderate până la severe care nu tolerează fototerapia sau alte terapii sistemice sau în cazul în care aceste terapii nu au dat rezultate.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o afecțiune inflamatorie a articulațiilor, însoțită de obicei de psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică activă veți primi mai întâi alte medicamente. Dacă nu aveți un răspuns suficient la aceste medicamente, veți primi Fymiskina pentru:

- Reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți
- Îmbunătățirea funcției fizice
- Încetinirea leziunilor articulare

Boală Crohn

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă suferiți de boala Crohn, la început veți primi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Fymiskina pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți.

Colită ulcerativă

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă aveți colită ulcerativă, la început veți utiliza alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră la tratament nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Fymiskina pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fymiskina

Nu utilizați Fymiskina

- **Dacă sunteți alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- **Dacă aveți o infecție activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă

Dacă nu sunteți sigur că oricare din situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Fymiskina.

Precauții și atenționări

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Fymiskina. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteți înainte de fiecare tratament. Asigurați-vă că ați spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiți înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă ați fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina și va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Fymiskina. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveți un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să vi se administreze medicamente pentru tratamentul acesteia.

Atenție la reacțiile adverse grave

Fymiskina poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice și infecții. Trebuie să fiți atent la anumite semne de boală în timp ce utilizați Fymiskina. Vezi “Reacții adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacții adverse.

Înainte de a utiliza Fymiskina spuneți medicului dumneavoastră:

- **Dacă ați avut vreodată o reacție alergică la ustekinumab.** Întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- **Dacă ați avut vreodată orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum Fymiskina slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate crește riscul de cancer.
- **Dacă ați fost tratat pentru psoriazis cu alte medicamente biologice (un medicament produs dintr-o sursă biologică și administrat de obicei prin injectare)** - riscul de cancer poate fi mai mare.
- **Dacă aveți sau ați avut o infecție recentă.**

- **Dacă aveți orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
- **Dacă ați avut vreodată o reacție alergică la injecția cu Fymkina** - vezi "Atenție la reacții adverse severe" de la pct. 4 pentru semnele unei reacții alergice.
- **Dacă utilizați orice alt tratament pentru psoriazis și/sau artrita psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu Fymkina nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate crește riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
- **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecții pentru tratamentul alergiilor** – nu se știe dacă Fymkina poate afecta acest tratament.
- **Dacă aveți 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceți infecții.

Dacă nu sunteți sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Fymkina.

Unii pacienți au prezentat reacții similare lupusului, inclusiv lupus cutanat sau sindrom similar lupusului în timpul tratamentului cu ustekinumab. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă prezentați o erupție cutanată roșie, în relief, cu aspect de solzi, uneori cu marginea de culoare mai închisă, în zonele de piele care sunt expuse la soare sau dacă aceasta este însoțită de dureri articulare.

Infarct și accidente vasculare cerebrale

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu psoriazis tratați cu ustekinumab au fost raportate cazuri de infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic factorii de risc pentru boli de inimă și accident vascular cerebral pentru a se asigura că aceștia sunt tratați corespunzător. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați dureri în piept, slăbiciune sau senzație anormală pe o parte a corpului, cădere facială sau tulburări de vorbire sau de vedere.

Copii și adolescenți

Fymkina nu este recomandat pentru utilizare la copii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani sau pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani cu artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Alte medicamente, vaccinuri și Fymkina

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Dacă luați, ați luat recent sau ați putea să luați orice alte medicamente.
- Dacă ați făcut recent sau urmează să faceți un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizați Fymkina.
- Dacă ați utilizat Fymkina în timpul sarcinii, informați-l pe medicul copilului dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră cu Fymkina înainte să i se administreze copilului orice tip de vaccin, inclusiv vaccinuri vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei). Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii copilului dumneavoastră în primele șase luni după naștere, dacă dumneavoastră vi s-a administrat Fymkina în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să deveniți gravidă, cereți sfatul medicului dvs. înainte de a lua acest medicament.
- Nu a fost observat un risc mai mare de malformații congenitale la copiii expuși la ustekinumab în uter. Cu toate acestea, există o experiență limitată cu ustekinumab la femeile gravide. Prin urmare, este de preferat să se evite utilizarea Fymkina în timpul sarcinii.
- Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, se recomandă să evitați o sarcină și trebuie să utilizați metode adecvate de contracepție în timpul tratamentului cu Fymkina și cel puțin 15 săptămâni după ultimul tratament cu Fymkina.
- Ustekinumabul poate trece prin intermediul placentei la copilul nenăscut. Dacă vi s-a administrat Fymkina în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare

de infecții.

- Este important să îi informați pe medicii copilului dumneavoastră și pe ceilalți profesioniști din domeniul sănătății care îl îngrijesc pe copilul dumneavoastră dacă vi s-a administrat Fymkina în timpul sarcinii, înainte să i se administreze copilului dumneavoastră orice tip de vaccin. Vaccinurile vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei), nu sunt recomandate pentru a fi administrate copilului dumneavoastră în primele șase luni după naștere, dacă dumneavoastră ați primit tratament cu Fymkina în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.
- Ustekinumab poate trece în laptele matern în cantități foarte mici. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veți decide dacă veți alăpta sau dacă veți utiliza Fymkina. Nu le faceți pe ambele.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se cunoaște dacă Fymkina poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Fymkina

Fymkina este conceput pentru utilizare sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Fymkina.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecțiile și următoarele programări pentru control.

Ce cantitate de Fymkina trebuie administrată

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Fymkina pe care trebuie să o utilizați și pentru cât timp.

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

Psoriazis sau artrită psoriazică

- Doza inițială recomandată este de 45 mg Fymkina. Pacienții care cântăresc mai mult de 100 kilograme (kg) pot începe cu o doză de 90 mg în loc de 45 mg.
- După doza inițială, veți primi doza următoare 4 săptămâni mai târziu și apoi la fiecare 12 săptămâni. Următoarele doze sunt de obicei similare cu doza inițială.

Boală Crohn sau colită ulcerativă

- În timpul tratamentului, prima doză de Fymkina de aproximativ 6 mg/kg vi se va administra de către medic prin picurare într-o venă la nivelul brațului (perfuzie intravenoasă). După doza inițială, veți primi următoarea doză de 90 mg Fymkina după 8 săptămâni, iar ulterior o dată la 12 săptămâni prin injecție sub piele (subcutanată).
- La unii pacienți, după prima injecție sub piele, administrarea dozei de 90 mg Fymkina se poate face o dată la 8 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide când veți primi următoarea doză.

Copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani sau peste

Psoriazis

- Medicul va stabili doza corectă pentru dumneavoastră, inclusiv cantitatea (volumul) de Fymkina ce trebuie injectat pentru a vă administra doza corectă. Doza corectă pentru dumneavoastră va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la momentul administrării fiecărei doze.
- Dacă aveți o greutate sub 60 kg, nu există nicio formă de prezentare a Fymkina pentru copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 60 kg; prin urmare, trebuie utilizate alte medicamente cu ustekinumab.
- Dacă aveți o greutate între 60 kg și 100 kg, doza recomandată este de 45 mg de Fymkina.
- Dacă aveți o greutate peste 100 kg, doza recomandată este de 90 mg de Fymkina.

- După doza inițială, vi se va administra doza următoare după 4 săptămâni, iar apoi o dată la fiecare 12 săptămâni.

Cum se administrează Fymiskina

Fymiskina se administrează prin injectare sub piele (subcutanat). La începutul tratamentului, Fymiskina poate fi administrat de către personalul medical sau de îngrijire.

- Cu toate acestea, dumneavoastră și medicul dumneavoastră puteți decide dacă puteți să vă injectați singur(ă) Fymiskina. În această situație, veți fi instruit cum să vă injectați singur(ă) Fymiskina. La copii cu vârsta minimă de 6 ani, se recomandă ca Fymiskina să fie administrat de un cadru medical sau de un aparținător după o instruire adecvată.
- Pentru informații privind modul în care se injectează Fymiskina, vedeți „Instrucțiuni de administrare” de la sfârșitul acestui prospect.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice întrebări despre modul în care trebuie să vă administrați singur injecția.

Dacă utilizați mai mult Fymiskina decât trebuie

Dacă ați utilizat sau vi s-a administrat prea mult din medicamentul Fymiskina, adresați-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Trebuie să aveți întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul secundar al medicamentului, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Fymiskina

Dacă uitați o doză, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Fymiskina

Nu este periculos să încetați să utilizați Fymiskina. Cu toate acestea, dacă încetați să utilizați Fymiskina, simptomele dumneavoastră s-ar putea să revină.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Unii pacienți pot avea reacții adverse grave care pot necesita tratament medical de urgență.

Reacții alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgență. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală de urgență dacă observați oricare dintre semnele următoare.

- Reacții alergice grave ("anafilaxie") sunt rare la persoanele care utilizează medicamente cu ustekinumab (pot afecta până la 1 pacient din 1000). Semnele includ:
- dificultăți de respirație sau la înghițire
- tensiune arterială scăzută care poate produce amețeală sau ușoară confuzie
- umflare a feței, buzelor, gurii sau gâtului.
- Semnele frecvente ale unei reacții alergice includ erupție trecătoare pe piele și urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

În cazuri rare, reacții pulmonare alergice și inflamația plămânului au fost raportate la pacienți care au primit ustekinumab. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome cum tuse, dificultăți de respirație și febră.

Dacă aveți o reacție alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizați Fymiskina.

Infecții – acestea pot necesita tratament de urgență. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre semnele următoare.

- Infecțiile nasului și gâtului și răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)
- Infecțiile la nivelul pieptului sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
- Infecțiile țesutului subcutanat ("celulită") sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
- Herpes zoster (un tip de erupție cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100).

Fymiskina vă poate face mai puțin capabil să luptați împotriva infecțiilor. Unele infecții pot deveni grave și pot include infecții cauzate de virusuri, ciuperci, bacterii (inclusiv tuberculoză) sau paraziți, printre care infecții care apar, în principal, la persoane cu un sistem imunitar slăbit (infecții oportuniste). În cazul pacienților tratați cu ustekinumab au fost raportate infecții oportuniste la nivelul creierului (encefalită, meningită), plămânilor și ochilor.

Trebuie să fiți atent la semnele de infecție în timp ce utilizați Fymiskina. Acestea includ:

- febră, simptome asemănătoare gripei, transpirații nocturne, scădere în greutate
- senzație de oboseală sau dificultăți de respirație; tuse care nu trece
- căldură, înroșire și durere a pielii sau erupție cutanată dureroasă cu vezicule
- senzație de arsură la contactul cu apă
- diaree.
- vedere încețoșată sau pierderea vederii.
- durere de cap, rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, amețală sau confuzie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste semne de infecție. Acestea pot fi semne de infecții precum infecții la nivelul pieptului, infecții la nivelul pielii, herpes zoster sau infecții oportuniste, care pot avea complicații grave. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice semn de infecție care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizați Fymiskina până când infecția nu dispare. Spuneți de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveți tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

Descuamarea pielii – accentuarea roșeții și descuamarea pielii pe o suprafață mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau a dermatitei exfoliative, care reprezintă afecțiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre aceste semne.

Alte reacții adverse

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10):

- Diaree
- Greață
- Vărsături
- Senzație de oboseală
- Senzație de amețală
- Dureri de cap
- Mâncărimi ("prurit")
- Durere de spate, musculară sau articulară
- Dureri în gât
- Înroșire și durere la locul administrării injectiei
- Infecție a sinusurilor

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100):

- Dureri de dinți
- Candidoză vaginală
- Depresie
- Nas înfundat sau blocat
- Sângerare, învinețire, indurație, tumefiere și senzație de mâncărime a pielii în zona de injectare
- Senzație de slăbiciune
- Căderea pleoapei și lăsarea mușchilor pe o parte a feței ("paralizie facială" sau "paralizie Bell"), care de obicei sunt temporare
- O modificare a psoriazisului cu roșeață și apariția unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoțite de febră (psoriazis pustular)
- Descuamare a pielii (exfolierea pielii)
- Acnee

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 pacient din 1000):

- Roșeață și descuamare a pielii pe o suprafață mai mare a corpului, care pot fi însoțite de mâncărime sau durere (dermatita exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)
- Inflamația vaselor de sânge mici, care poate duce la o erupție pe piele cu mici umflături roșii sau violete, febră sau dureri articulare (vasculită)

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 pacient din 10000):

- Formarea de vezicule pe piele, care pot fi roșii, însoțite de mâncărime și dureroase (pemfigoid bulos).
- Lupus cutanat sau sindrom similar lupusului (erupție pe piele de culoare roșie, în relief, cu aspect de solzi în zonele de piele care sunt expuse la soare, posibil însoțită de dureri articulare).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Fymiskina

- A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
- A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.
- Dacă este necesar, seringile preumplute individuale pot fi păstrate și la temperatura camerei până la 30 °C pentru o singură perioadă maximă de până la 30 de zile în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. Înregistrați în spațiile furnizate pe cutia exterioară data la care seringă preumplută este scoasă pentru prima dată din frigider și data eliminării acesteia. Data de eliminare nu trebuie să depășească data de expirare inițială imprimată pe cutie. Odată ce o seringă a fost păstrată la temperatura camerei (până la 30 °C), aceasta nu trebuie reintrodusă în frigider. După ce a fost păstrată la temperatura camerei, seringă trebuie eliminată dacă nu este utilizată în termen de 30 de zile sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.
- A nu se agita seringile preumplute de Fymiskina. Agitarea energetică prelungită poate deteriora medicamentul.

A nu se utiliza acest medicament

- După data de expirare care este înscrisă pe etichetă și pe cutie după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Dacă lichidul prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă vedeți alte particule străine care plutesc în soluție (vezi pct. 6 ”Cum arată Fymaskina și conținutul ambalajului”).
- Dacă știți sau credeți că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental).
- Dacă produsul a fost agitat energic.

Fymaskina este numai pentru o singură utilizare. Orice cantitate de produs neutilizat rămasă în seringă trebuie aruncată. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații**Ce conține Fymaskina**

- Substanța activă este ustekinumab. Fiecare seringă preumplută conține ustekinumab 90 mg în 1 ml.
- Celelalte componente sunt L-histidină, polisorbit 80 (E 433), zahăr, apă pentru preparate injectabile și acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Fymaskina și conținutul ambalajului

Fymaskina este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la maroniu-galben. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conține o singură doză, într-o seringă preumplută din sticlă a 1 ml. O seringă preumplută conține ustekinumab 90 mg în 1 ml de soluție injectabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Germania

Fabricantul

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austria

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.

Instrucțiuni pentru administrare

La începerea tratamentului, personalul medical vă va asista la prima injecție. Cu toate acestea, dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră puteți decide dacă vă puteți injecta singur Fymiskina. Dacă se întâmplă acest lucru, veți fi instruit cum să vă autoinjectați Fymiskina. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări referitoare la autoinjectare. La copii cu vârsta minimă de 6 ani, se recomandă ca Fymiskina să fie administrat de un cadru medical sau de un aparținător după o instruire adecvată.

- Nu amestecați Fymiskina cu alte lichide pentru injectare
- Nu agitați seringile preumplute de Fymiskina. Acest lucru este interzis deoarece agitarea puternică poate deteriora medicamentul. Nu folosiți medicamentul dacă a fost agitat puternic.

Figura 1 ilustrează cum arată seringă preumplută

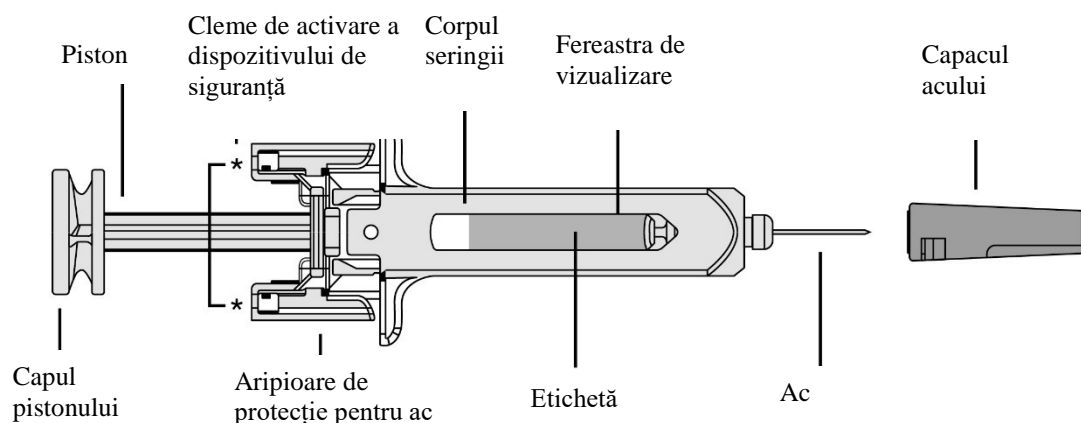


Figura 1

1. Verificați numărul de seringi preumplute și pregătiți materialele necesare:

Pregătirea seringii preumplute pentru utilizare

- Scoateți seringă preumplută din frigider. Lăsați seringă preumplută în afara cutiei aproximativ o jumătate de oră. Aceasta va permite soluției să ajungă la o temperatură confortabilă pentru injectare (temperatura camerei). Nu îndepărtați capacul de protecție în timp ce lăsați seringă să ajungă la temperatura camerei
- Țineți seringă preumplută de corpul acesteia și cu acul protejat de capac orientat în sus
- Nu țineți seringă de capul pistonului, de piston, de marginile protectoare ale dispozitivului de protecție a acului, sau de capacul acestuia
- Nu împingeți pistonul înapoi în niciun moment
- Nu îndepărtați capacul de protecție a acului de seringă preumplută până când nu sunteți instruit să faceți asta
- Nu atingeți clemele de activare a dispozitivului de siguranță a acului (după cum este indicat de asterisc * în Figura 1) pentru a preveni acoperirea prematură a acului cu dispozitivul de siguranță a acului
- Nu utilizați seringă preumplută dacă a căzut pe o suprafață dură.

Verificați seringă preumplută pentru a fi sigur că:

- numărul de seringi preumplute și concentrațiile sunt corecte
- dacă doza dumneavoastră este 90 mg, veți lua o seringă preumplută de Fymiskina 90 mg
- este medicamentul recomandat
- data expirării nu este depășită
- seringă preumplută nu este deteriorată
- soluția din seringă preumplută este clară și incoloră până la maroniu-galben
- soluția din seringă preumplută nu prezintă modificări de culoare sau este tulbură și nu conține particule străine
- soluția din seringă preumplută nu este înghețată.

Pregătiți toate lucrurile de care aveți nevoie și așezați-le pe o suprafață curată. Acestea includ tampoane antiseptice, un tampon de vată sau tifon și un container pentru obiecte ascuțite

2. Alegeți și pregătiți locul injectării:

Alegeți locul injectării (vezi Figura 2)

- Fymaska este administrat prin injectare sub piele (subcutanat).
- Locurile propice pentru injectare sunt partea superioară a coapsei sau în jurul pântecului (abdomen) la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric).
- Dacă e posibil, nu folosiți zone ale pielii care prezintă semne de psoriazis.
- Dacă cineva vă asistă la administrarea injectăiei, atunci el sau ea poate alege, de asemenea, partea superioară a brațelor ca loc de injectare.

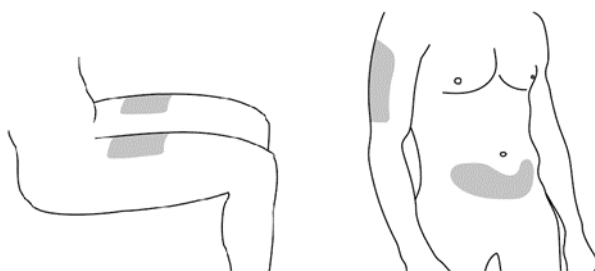


Figura 2: Zonele de culoare gri sunt zonele recomandate pentru injectare

Pregătiți locul de injectare

- Spălați-vă foarte bine pe mâini cu apă caldă și săpun
- Ștergeți pielea de la locul injectăiei cu un tampon antiseptic.
- Nu atingeți din nou această zonă înainte de administrarea injectăiei.

3. Îndepărtați capacul de protecție a acului (vezi Figura 3):

- Capacul de protecție nu trebuie îndepărtat până când nu sunteți gata să injectați doza
- Luați seringă preumplută, țineți corpul seringii cu o mână
- Trageți capacul de protecție a acului drept înainte și aruncați-l. Nu atingeți pistonul în timpul manevrării

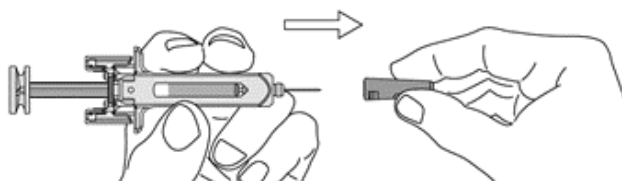


Figura 3

- Puteți remarca o bulă de aer în seringă preumplută sau o picătură de lichid la capătul acului. Amândouă situațiile sunt normale și nu trebuie îndepărtate

- Nu atingeți acul și nu permiteți atingerea oricărei suprafețe
- Nu utilizați seringă preumplută dacă a căzut pe jos fără a avea capacul de protecție a acului la locul său. Dacă acest lucru se produce, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul
- Injectați prompt doza, după ce ați îndepărtat capacul acului

4. Injectați doza:

- Țineți seringă preumplută cu o mână, între degetele arătător și mijlociu și plasați degetul mare pe capul pistonului și utilizați cealaltă mână pentru a lua cu blândețe pielea între degetul mare și arătător. Nu strângeți cu putere
- Nu trageți pistonul înapoi niciun moment
- Cu o mișcare unică și rapidă, introduceți acul prin piele, atât cât se poate introduce (vezi Figura 4)



Figura 4

- Injectați medicamentul prin apăsarea pistonului până când capul acestuia este complet plasat între marginile protectoare ale dispozitivului de protecție a acului (vezi Figura 5)

Aripioare de
protecție pentru
ac

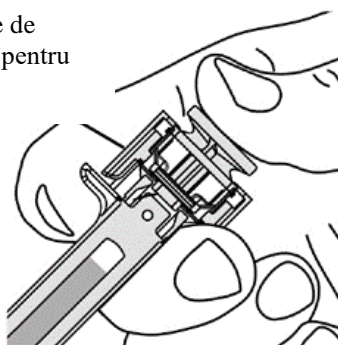


Figura 5

- Când pistonul este împins până la capătul cursei, continuați și exercitați o presiune pe capul pistonului, scoateți acul și lăsați pielea să-și revină (vezi Figura 6)

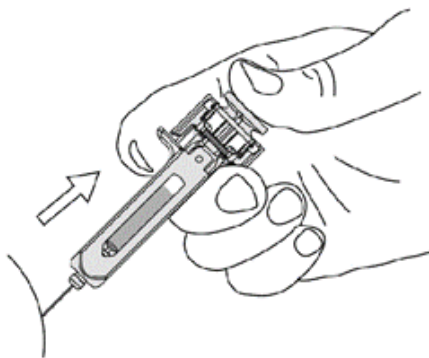


Figura 6

- Luați încet degetul mare de pe capul pistonului pentru a permite seringii goale să se deplaseze până când acul întreg este acoperit de dispozitivul de protecție a acului, așa cum este arătat în Figura 7.

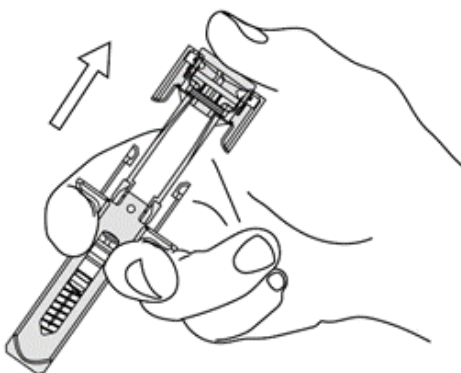


Figura 7

5. După injectare:

- Apăsați un tampon antiseptic pe locul injectării timp de câteva secunde după injectare
- La locul de injectare pot apărea câteva picături de sânge sau de lichid. Acest lucru este normal
- Puteți apăsa locul de injectare cu un tampon de vată sau tifon și să-l mențineți timp de 10 secunde
- Nu frecați pielea la locul de injectare. Puteți acoperi locul injectării cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.

6. Eliminare:

- Seringile folosite trebuie plasate într-un container rezistent la înțepare, de exemplu un container pentru obiecte ascuțite (vezi Figura 8). Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și pentru siguranța și sănătatea celorlalți, nu reutilizați niciodată seringile. Eliminați containerul în concordanță cu reglementările locale.
- Tampoanele antiseptice și alte materiale pot fi eliminate odată cu gunoiul menajer.



Figura 8