

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fymiskina 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 130 mg ustekinumab in 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab is een geheel humaan IgG1 $\kappa$ -monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12/23, geproduceerd in een ovariumcellijn van Chinese hamsters met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie.

De oplossing is helder en kleurloos tot enigszins bruingeel.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Ziekte van Crohn

Fymiskina is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een TNF $\alpha$ -remmer of deze behandelingen niet verdragen of er medische contra-indicaties voor hebben.

#### Colitis ulcerosa

Fymiskina is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een biologisch geneesmiddel of deze behandelingen niet verdragen of er medische contra-indicaties voor hebben (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Fymiskina concentraat voor oplossing voor infusie is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en supervisie van artsen met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.

Fymiskina concentraat voor oplossing voor infusie dient uitsluitend te worden gebruikt voor de intraveneuze dosis voor inductietherapie.

#### Dosering

#### Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa

De behandeling met Fymiskina moet worden begonnen met een eenmalige intraveneuze dosis op basis van het lichaamsgewicht. De infusieoplossing moet worden samengesteld met het aantal injectieflacons van Fymiskina 130 mg zoals vermeld in tabel 1 (zie rubriek 6.6 voor de bereiding).

*Tabel 1 Aanvankelijke intraveneuze toediening van Fymkina*

Lichaamsgewicht van de patiënt op het moment van toediening	Aanbevolen dosis <sup>a</sup>	Aantal injectieflacons van Fymkina 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg tot ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

<sup>a</sup> Ongeveer 6 mg/kg

De eerste subcutane dosis dient 8 weken na de intraveneuze dosis te worden toegediend. Voor de dosering bij het verdere subcutane doseringsschema, zie rubriek 4.2 van de SmPC voor Fymkina oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

#### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

#### *Nier- en leverinsufficiëntie*

Ustekinumab is niet bij deze patiëntenpopulaties onderzocht. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan omtrent de dosering.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab voor de behandeling van de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Fymkina 130 mg is uitsluitend voor intraveneus gebruik. Het dient te worden toegediend over een tijdsperiode van minstens één uur. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Klinisch belangrijke, actieve infectie (bijv. actieve tuberculose; zie rubriek 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de merknaam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Infecties

Ustekinumab kan mogelijk het infectierisico vergroten en latente infecties reactiveren. In klinische studies en een observationele post-marketingstudie bij patiënten met psoriasis zijn bij patiënten die ustekinumab kregen ernstige bacteriële, schimmel- en virusinfecties waargenomen (zie rubriek 4.8).

Opportunistische infecties waaronder reactivering van tuberculose, andere opportunistische bacteriële infecties (waaronder atypische mycobacteriële infectie, Listeria-meningitis, Legionella-pneumonie en nocardiosis), opportunistische schimmelinfecties, opportunistische virusinfecties (waaronder encefalitis veroorzaakt door herpes simplex 2) en parasitaire infecties (waaronder oculaire toxoplasmose) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met ustekinumab.

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen indien het gebruik van Fymkina wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie (zie rubriek 4.3).

Alvorens een behandeling met Fymiskina te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. Fymiskina mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose (zie rubriek 4.3). Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vooraleer Fymiskina wordt toegediend. Tuberculostaticabehandeling dient ook te worden overwogen alvorens Fymiskina te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd. Patiënten die Fymiskina krijgen dienen tijdens en na de behandeling nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van actieve tuberculose.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om medische hulp te vragen als er verschijnselen of symptomen optreden die wijzen op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de patiënt nauwgezet te worden gecontroleerd en Fymiskina dient niet toegediend te worden totdat de infectie is verdwenen.

### Maligniteiten

Immunosuppressiva zoals ustekinumab kunnen mogelijk de kans op maligniteiten vergroten. Sommige patiënten die ustekinumab in klinische studies en een observationele post-marketingstudie bij patiënten met psoriasis kregen, ontwikkelden cutane en niet-cutane maligniteiten (zie rubriek 4.8). Het risico op een maligniteit kan hoger zijn bij psoriasispatiënten die tijdens het beloop van hun ziekte zijn behandeld met andere biologische geneesmiddelen.

Er zijn geen studies uitgevoerd met patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis of waarin de behandeling werd voortgezet bij patiënten die een maligniteit ontwikkelden terwijl ze ustekinumab kregen. Derhalve dient men voorzichtig te zijn wanneer men het gebruik van Fymiskina bij deze patiënten overweegt.

Alle patiënten, in het bijzonder patiënten die ouder zijn dan 60 jaar, patiënten met een medische voorgeschiedenis van verlengde immunosuppressieve therapie, of patiënten met een voorgeschiedenis van PUVA behandeling, moeten worden gemonitord op het optreden van niet-melanome huidkanker (zie rubriek 4.8).

### Systemische en respiratoire overgevoeligheidsreacties

#### *Systemisch*

Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij post-marketinggebruik, in enkele gevallen een aantal dagen na de behandeling. Anafylaxie en angio-oedeem zijn voorgekomen. Als er een anafylactische reactie of een andere ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, dient een passende therapie te worden ingesteld en dient de toediening van Fymiskina te worden beëindigd (zie rubriek 4.8).

#### Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties werden waargenomen in klinische studies (zie rubriek 4.8). Ernstige infusiegerelateerde reacties, waaronder anafylactische reacties op de infusie, zijn gemeld bij post-marketinggebruik. Als er een ernstige of levensbedreigende reactie wordt waargenomen, moet een passende therapie worden ingesteld en moet ustekinumab worden beëindigd.

#### *Respiratoir*

Tijdens gebruik van ustekinumab na de registratie zijn gevallen gemeld van allergische longblaasjesontsteking, eosinofiele pneumonie en niet-infectieuze organiserende pneumonie. De klinische presentatie hiervan omvatte hoesten, dyspnoe en interstitiële infiltraten na één tot drie doses. Tot de ernstige gevolgen behoorden respiratoir falen en verlengde hospitalisatie. Er is verbetering gemeld na stopzetting van ustekinumab en ook, in enkele gevallen, toediening van corticosteroïden. Als infectie is uitgesloten en de diagnose is bevestigd, stop dan met ustekinumab en stel de gepaste behandeling in (zie rubriek 4.8).

### Cardiovasculaire voorvallen

Bij patiënten met psoriasis die in een observationele post-marketingstudie werden blootgesteld aan ustekinumab zijn cardiovasculaire voorvallen waargenomen, waaronder myocardinfarct en cerebrovasculair accident. Tijdens behandeling met Fymkina moeten risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte regelmatig worden beoordeeld.

### Vaccinaties

Het wordt aanbevolen levende virale of levende bacteriële vaccins (zoals Bacillus Calmette Guérin (BCG)) niet tegelijk toe te dienen met Fymkina. Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten die recentelijk levende virale of levende bacteriële vaccins hadden ontvangen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over secundaire transmissie van infectie door levende vaccins bij patiënten die ustekinumab krijgen. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met Fymkina na de laatste dosis ten minste 15 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. Artsen dienen de Samenvatting van de productkenmerken voor het specifieke vaccin te raadplegen voor aanvullende informatie en advies over het bijkomend gebruik van immunosuppressiva na de vaccinatie.

Toediening van levende vaccins (zoals het BCG-vaccin) aan zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan ustekinumab wordt niet aanbevolen gedurende zes maanden na de geboorte of totdat de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn geworden (zie rubriek 4.5 en 4.6). Als er een duidelijk klinisch voordeel is voor de betreffende zuigeling, kan toediening van een levend vaccin op een eerder tijdstip worden overwogen, als de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn. Patiënten die Fymkina krijgen toegediend, mogen wel tegelijkertijd geïnactiveerde of niet-levende vaccinaties krijgen.

Langdurige behandeling met ustekinumab onderdrukt de humorale immuunrespons tegen pneumokokkenpolysaccharide- of tetanusvaccins niet (zie rubriek 5.1).

### Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva

In studies bij psoriasis zijn de veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab in combinatie met immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of fototherapie, niet onderzocht. In studies bij arthritis psoriatica bleek gelijktijdig gebruik van MTX geen invloed te hebben op de veiligheid of werkzaamheid van ustekinumab. Uit studies bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa is niet gebleken dat gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva of corticosteroiden van invloed is op de veiligheid of werkzaamheid van ustekinumab. Men dient voorzichtig te zijn wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva en Fymkina wordt overwogen of bij het overschakelen van andere immunosuppressieve biologische geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

### Immunotherapie

Ustekinumab is niet onderzocht bij patiënten die immunotherapie tegen allergie kregen. Het is niet bekend of Fymkina deze immunotherapie kan beïnvloeden.

### Ernstige huidaandoeningen

Bij patiënten met psoriasis is exfoliatieve dermatitis gemeld na behandeling met ustekinumab (zie rubriek 4.8). Patiënten met plaque psoriasis kunnen - als onderdeel van het natuurlijke verloop van hun ziekte - erythrodermische psoriasis ontwikkelen, met symptomen die mogelijk klinisch niet te onderscheiden zijn van exfoliatieve dermatitis. Als onderdeel van de monitoring van de psoriasis van de patiënt dient de arts alert te zijn op symptomen van erythrodermische psoriasis of exfoliatieve dermatitis. Als deze symptomen optreden, dient een passende behandeling te worden ingesteld. Fymkina dient te worden gestopt als vermoed wordt dat het gaat om een reactie op het geneesmiddel.

### Lupusgerelateerde aandoeningen

Bij patiënten die werden behandeld met ustekinumab, zijn gevallen gemeld van lupusgerelateerde aandoeningen, waaronder cutaneuze lupus erythematosus en lupusachtig syndroom. Als er laesies optreden, in het bijzonder in aan zonlicht blootgestelde gebieden van de huid of als deze gepaard gaan met artralgie, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp inschakelen. Als de diagnose van een

lupusgerelateerde aandoening wordt bevestigd, moet ustekinumab worden gestopt en moet een passende behandeling worden gestart.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

In de klinische studies bij de goedgekeurde indicaties zijn er over het algemeen geen verschillen waargenomen in werkzaamheid of veiligheid bij patiënten van 65 jaar en ouder die ustekinumab ontvingen ten opzichte van jongere patiënten. Het aantal patiënten van 65 jaar en ouder is echter niet groot genoeg om vast te stellen of zij anders reageren dan jongere patiënten. Omdat er bij de oudere populatie in het algemeen een hogere incidentie van infecties is, dient men voorzichtig te zijn bij het behandelen van ouderen.

#### Natriumgehalte

Fymiskina bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Fymiskina wordt echter voor infusie verdund in een oplossing van 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet (zie rubriek 6.6).

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Levende vaccins mogen niet tegelijk met Fymiskina toegediend worden.

Toediening van levende vaccins (zoals het BCG-vaccin) aan zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan ustekinumab wordt niet aanbevolen gedurende zes maanden na de geboorte of totdat de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn geworden (zie rubriek 4.4 en 4.6). Als er een duidelijk klinisch voordeel is voor de betreffende zuigeling, kan toediening van een levend vaccin op een eerder tijdstip worden overwogen, als de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij mensen. In de populatie-farmacokinetische analyses van de fase 3-studies werd het effect nagegaan van de meest gebruikte concomitante geneesmiddelen bij patiënten met psoriasis (waaronder paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylzuur, metformine, atorvastatine, levothyroxine) op de farmacokinetiek van ustekinumab. Er waren geen aanwijzingen voor een interactie met deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. De basis voor deze analyse was dat ten minste 100 patiënten (> 5% van de onderzochte populatie) gedurende ten minste 90% van de onderzoeksperiode gelijktijdig met deze geneesmiddelen waren behandeld. De farmacokinetiek van ustekinumab werd niet beïnvloed door gelijktijdig gebruik van MTX, NSAID's, 6 mercaptopurine, azathioprine en orale corticosteroïden bij patiënten met arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, of door eerdere blootstelling aan TNF $\alpha$ -remmers bij patiënten met arthritis psoriatica of de ziekte van Crohn, of door eerdere blootstelling aan biologische geneesmiddelen (TNF $\alpha$ -remmers en/of vedolizumab) bij patiënten met colitis ulcerosa.

De resultaten van een *in-vitro* studie suggereren niet dat dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten die gelijktijdig CYP450-substraten krijgen (zie rubriek 5.2).

In studies bij psoriasis zijn de veiligheid en effectiviteit van ustekinumab in combinatie met immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of fototherapie, niet onderzocht. In studies bij arthritis psoriatica bleek gelijktijdig gebruik van MTX geen invloed te hebben op de veiligheid of werkzaamheid van ustekinumab. Uit studies bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa is niet gebleken dat gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva of corticosteroïden van invloed is op de veiligheid of werkzaamheid van ustekinumab (zie rubriek 4.4).

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 15 weken na de behandeling.

### Zwangerschap

Gegevens van een bescheiden aantal prospectief verzamelde zwangerschappen na blootstelling aan ustekinumab met bekende uitkomsten, waaronder meer dan 450 zwangerschappen die werden blootgesteld tijdens het eerste trimester, wijzen niet op een verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen bij pasgeborenen.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

De beschikbare klinische ervaring is echter beperkt. Als voorzorgsmaatregel kan men het beste het gebruik van Fymiskina tijdens de zwangerschap vermijden.

Ustekinumab passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen geboren bij vrouwelijke patiënten die tijdens de zwangerschap met ustekinumab werden behandeld. De klinische gevolgen hiervan zijn onbekend; het risico van infectie bij zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan ustekinumab kan echter na de geboorte verhoogd zijn.

Toediening van levende vaccins (zoals het BCG-vaccin) aan zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan ustekinumab wordt niet aanbevolen gedurende 6 maanden na de geboorte of totdat de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn geworden (zie rubriek 4.4 en 4.5). Als er een duidelijk klinisch voordeel is voor de betreffende zuigeling, kan toediening van een levend vaccin op een eerder tijdstip worden overwogen, als de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn.

### Borstvoeding

Beperkte gegevens uit gepubliceerde literatuur duiden erop dat ustekinumab bij de mens in zeer kleine hoeveelheden wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of ustekinumab na inname systemisch wordt geabsorbeerd. Gezien de mogelijkheid van ongewenste reacties van ustekinumab bij kinderen die borstvoeding krijgen, moet worden besloten om ofwel de borstvoeding stop te zetten tijdens de behandeling en tot 15 weken na de behandeling ofwel de behandeling met Fymiskina stop te zetten, waarbij de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de Fymiskina-behandeling voor de vrouw in aanmerking moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Het effect van ustekinumab op de vruchtbaarheid bij de mens werd nog niet geëvalueerd (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Fymiskina heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen (> 5%) in gecontroleerde periodes van de klinische studies met ustekinumab bij volwassen patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waren nasofaryngitis en hoofdpijn. De meeste werden beschouwd als mild en noodzaakten geen stopzetting van de studiebehandeling. De meest ernstige bijwerkingen van ustekinumab die gemeld zijn, zijn ernstige overgevoeligheidsreacties met anafylaxie (zie rubriek 4.4). Het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar voor patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

### Bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheidsgegevens die hieronder worden beschreven, zijn gebaseerd op blootstelling van volwassenen aan ustekinumab in 14 fase 2- en fase 3-studies bij 6.709 patiënten (4.135 met psoriasis

en/of arthritis psoriatica, 1.749 met de ziekte van Crohn en 825 patiënten met colitis ulcerosa). Het gaat daarbij om blootstelling aan ustekinumab in de gecontroleerde en niet-gecontroleerde perioden van de klinische studies gedurende minstens 6 maanden of 1 jaar (respectievelijk 4.577 en 3.253 patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en om blootstelling gedurende ten minste 4 of 5 jaar (respectievelijk 1.482 en 838 patiënten met psoriasis).

Tabel 2 geeft een lijst van bijwerkingen weer uit de klinische studies bij volwassenen met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa en van bijwerkingen gemeld tijdens post-marketinggebruik. De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklassen en geordend naar frequentie, met de volgende definities: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

*Tabel 2 Lijst van bijwerkingen*

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie: Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak: Bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis, sinusitis Soms: Cellulitis, gebitsinfecties, herpes zoster, onderste luchtweginfectie, virale bovenste luchtweginfectie, vulvovaginale schimmelinfectie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms: Overgevoelighedsreacties (waaronder rash, urticaria) Zelden: Ernstige overgevoelighedsreacties (waaronder anafylaxie en angio-oedeem)
Psychische stoornissen	Soms: Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn Soms: Facialisverlamming
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak: Orofaryngeale pijn Soms: Neusverstopping Zelden: Allergische longblaasjesontsteking, eosinofiele pneumonie Zeer zelden: Organiserende pneumonie*
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak: Diarree, nausea, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: Pruritus Soms: Pustulaire psoriasis, huidexfoliatie, acne Zelden: Exfoliatieve dermatitis, overgevoelighedsvasculitis Zeer zelden: Bulleus pemfigoïd, cutaneuze lupus erythematosus
Skeletspierstelsel- en Bindweefsel-aandoeningen	Vaak: Rugpijn, spierpijn, artralgie Zeer zelden: Lupusachtig syndroom
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak: Vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats Soms: Reacties op de injectieplaats (waaronder hemorragie, hematoom, induratie, zwelling en pruritus), asthenie

\* Zie rubriek 4.4, Systemische en respiratoire overgevoelighedsreacties.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Infecties

In de placebogecontroleerde studies bij patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waren de percentages infecties of ernstige infecties bij patiënten behandeld met ustekinumab en degenen behandeld met placebo vergelijkbaar. In de placebogecontroleerde periode van deze klinische studies was het infectiecijfer 1,36 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab, en 1,34 bij patiënten behandeld met placebo. De incidentie van ernstige infecties was 0,03 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab (30 ernstige infecties in 930 patiëntjaren in *follow-up*) en 0,03 bij patiënten behandeld met placebo (15 ernstige infecties in 434 patiëntjaren in *follow-up*) (zie rubriek 4.4).



In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde periodes van klinische studies bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, met gegevens van blootstelling van 11.581 patiëntjaren bij 6.709 patiënten, was de mediane *follow-up* 1,0 jaar: 1,1 jaar voor studies bij psoriatische aandoeningen, 0,6 jaar voor studies bij de ziekte van Crohn en 1,0 jaar voor studies bij colitis ulcerosa. Het infectiecijfer was 0,91 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab, en het cijfer van ernstige infecties was 0,02 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab (199 ernstige infecties in 11.581 patiëntjaren in *follow-up*). De gemelde ernstige infecties waren pneumonie, anaal abces, cellulitis, diverticulitis, gastro-enteritis en virale infecties.

In klinische studies ontwikkelden patiënten met latente tuberculose die tegelijkertijd werden behandeld met isoniazide geen tuberculose.

#### Maligniteiten

In de placebogecontroleerde periode van de klinische studies bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa was de incidentie van maligniteiten (uitgezonderd niet-melanome huidkanker) 0,11 per 100 patiëntjaren in *follow-up* voor patiënten behandeld met ustekinumab (1 patiënt in 929 patiëntjaren in *follow-up*), in vergelijking met 0,23 voor patiënten behandeld met placebo (1 patiënt in 434 patiëntjaren in *follow-up*). De incidentie van niet-melanome huidkanker was 0,43 per 100 patiëntjaren in *follow-up* voor patiënten behandeld met ustekinumab (4 patiënten in 929 patiëntjaren in *follow-up*) in vergelijking met 0,46 voor patiënten behandeld met placebo (2 patiënten in 433 patiëntjaren in *follow-up*).

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde periodes van klinische studies bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, met gegevens van blootstelling van 11.561 patiëntjaren bij 6.709 patiënten, was de mediane *follow-up* 1,0 jaar: 1,1 jaar voor studies bij psoriatische aandoeningen, 0,6 jaar voor studies bij de ziekte van Crohn en 1,0 jaar voor studies bij colitis ulcerosa. Maligniteiten, uitgezonderd niet-melanome huidkankers, werden gemeld bij 62 patiënten in 11.561 patiëntjaren in *follow-up* (incidentie bij de patiënten behandeld met ustekinumab: 0,54 per 100 patiëntjaren in *follow-up*). De incidentie van maligniteiten gemeld bij patiënten behandeld met ustekinumab was vergelijkbaar met de incidentie verwacht in de algemene bevolking (gestandaardiseerde incidentieratio = 0,93 [95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,71, 1,20], aangepast voor leeftijd, geslacht en ras).

De maligniteiten die het vaakst werden waargenomen, anders dan niet-melanome huidkanker, waren prostaat-, colorectaal-, melanoma- en borstkankers. De incidentie van niet-melanome huidkanker was voor patiënten behandeld met ustekinumab 0,49 per 100 patiëntjaren in *follow-up* (56 patiënten in 11.545 patiëntjaren in *follow-up*). De verhouding van patiënten met basaalcelhuidkankers ten opzichte van patiënten met plaveiselcelhuidkankers (3:1) is vergelijkbaar met de verhouding die verwacht kan worden bij de algemene bevolking (zie rubriek 4.4).

#### Overgevoeligheds- en infusiereacties

In studies voor de inductietherapie bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn er na eenmalige intraveneuze toediening geen gevallen van anafylaxie of andere ernstige infusiereacties gemeld. In deze studies hebben 2,2% van 785 met een placebo behandelde patiënten en 1,9% van 790 met de aanbevolen dosering van ustekinumab behandelde patiënten melding gemaakt van bijwerkingen die tijdens of binnen een uur na de infusie optraden. Ernstige infusiegerelateerde reacties, waaronder anafylactische reacties op de infusie, zijn gemeld bij post-marketinggebruik (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

##### *Pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met plaque psoriasis*

De veiligheid van ustekinumab is onderzocht in twee fase 3-studies met pediatrische patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis. De eerste studie vond plaats bij 110 patiënten van 12 t/m 17 jaar die tot 60 weken werden behandeld en de tweede studie vond plaats bij 44 patiënten van 6 t/m 11 jaar die tot 56 weken werden behandeld. In het algemeen waren de bijwerkingen die in deze twee studies werden gemeld - met gegevens over de veiligheid tot 1 jaar - vergelijkbaar met de bijwerkingen die in eerdere studies werden gezien bij volwassenen met plaque psoriasis.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Eenmalige doses tot 6 mg/kg zijn in klinische onderzoeken intraveneus toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit. In geval van overdosering wordt het aanbevolen de patiënt te controleren op verschijnselen en symptomen van bijwerkingen en direct een geëigende symptomatische behandeling in te stellen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, interleukine-remmers, ATC-code: L04AC05

Fymkina is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu>).

### Werkingsmechanisme

Ustekinumab is een geheel humaan IgG1 $\kappa$ -monoklonaal antilichaam dat met specificiteit bindt aan de gemeenschappelijke p40-eiwit-subeenheid van de humane cytokines interleukine (IL)-12 en IL-23. Ustekinumab remt de biologische activiteit van humaan IL-12 en IL-23 door p40 af te houden van binding aan het IL-12R $\beta$ 1-receptoreiwit dat tot expressie komt op het oppervlak van afweercellen. Ustekinumab kan niet binden aan IL-12 of IL-23 dat al aan de IL-12R $\beta$ 1-receptoren op het celoppervlak is gebonden. Derhalve is het niet waarschijnlijk dat ustekinumab bijdraagt aan de door complement of door antilichaam gemedieerde cytotoxiciteit van cellen met IL-12 en/of IL-23-receptoren. IL-12 en IL-23 zijn heterodimere cytokines afgegeven door geactiveerde antigeenpresenterende cellen zoals macrofagen en dendritische cellen, en beide cytokines hebben een rol bij afweerfuncties; IL-12 stimuleert de *natural killer* (NK)-cellen en bevordert de differentiatie van CD4<sup>+</sup> T-cellen tot het T-helper 1 (Th1)-fenotype; IL-23 induceert de T-helper 17 (Th17)-route. Abnormale regulatie van IL-12 en IL-23 is echter geassocieerd met immuungemedieerde aandoeningen zoals psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Door aan p40, de gemeenschappelijke subeenheid van IL-12 en IL-23, te binden, kan ustekinumab zijn klinische effecten bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa uitoefenen door de Th1- en Th17-cytokineroutes te onderbreken, die bij de pathologie van deze aandoeningen centraal staan.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn resulteerde behandeling met ustekinumab in een verlaging van ontstekingsmarkers, waaronder C-reefief proteïne (CRP) en fecaal calprotectine, in de inductiefase; dit effect hield aan in de onderhoudsfase. CRP werd beoordeeld tijdens de verlenging van de studie en de verminderingen waargenomen tijdens de onderhoudsfase werden over het algemeen tot en met week 252 gehandhaafd.

Bij patiënten met colitis ulcerosa resulteerde behandeling met ustekinumab in een verlaging van ontstekingsmarkers, waaronder CRP en fecaal calprotectine, in de inductiefase. Dit effect hield aan gedurende de onderhoudsfase en de studieverlenging tot en met week 200.

### Immunisatie

Gedurende de langdurige verlenging van Psoriasis studie 2 (PHOENIX 2) vertoonden volwassen patiënten die minstens 3,5 jaar behandeld werden met ustekinumab vergelijkbare antilichaamresponsen tegen zowel pneumokokkenpolysaccharide- als tetanusvaccins als een niet-

systemisch behandelde psoriasis controlegroep. Een vergelijkbaar aantal volwassen patiënten ontwikkelde beschermende spiegels van anti-pneumokokken en anti-tetanus antilichamen en antilichaamtiters waren vergelijkbaar tussen patiënten die met ustekinumab behandeld waren en controlepatiënten.

### Klinische werkzaamheid

#### Ziekte van Crohn

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab zijn onderzocht in drie, in meerdere centra uitgevoerde, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn (score van de activiteitsindex van de ziekte van Crohn [*Crohn's Disease Activity Index*; CDAI] van  $\geq 220$  en  $\leq 450$ ). Het klinische ontwikkelingsprogramma bestond uit twee studies van 8 weken voor de intraveneuze inductietherapie (UNITI-1 en UNITI-2), gevolgd door een studie van 44 weken voor de subcutane onderhoudsbehandeling (IM-UNITI) met gerandomiseerde stopzetting van de actieve behandeling, een behandelingsperiode van in totaal 52 weken.

In de studies voor de inductietherapie waren 1.409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640) patiënten opgenomen. Het primaire eindpunt voor de beide studies voor de inductietherapie was het percentage patiënten met een klinische respons (gedefinieerd als een verlaging van de CDAI-score met  $\geq 100$  punten) in week 6. Er zijn voor beide studies tot en met week 8 gegevens over de werkzaamheid verzameld en geanalyseerd. Gelijktijdige toediening van orale corticosteroïden, immunomodulatoren, aminosalicylaten en antibiotica was toegestaan en 75% van de patiënten werd doorbehandeld met minstens een van deze middelen. In beide studies werden de patiënten in week 0 gerandomiseerd naar behandeling met een eenmalige intraveneuze toediening van óf de aanbevolen, op het lichaamsgewicht afgestemde dosis van ongeveer 6 mg/kg (zie tabel 1, rubriek 4.2), óf een vaste dosis van 130 mg ustekinumab, óf een placebo.

De patiënten in de UNITI-1-studie hadden niet gereageerd op voorafgaande anti-TNF $\alpha$ -therapie of verdroegen deze therapie niet. Ongeveer 48% had niet gereageerd op 1 voorafgaande anti-TNF $\alpha$ -therapie en 52% had niet gereageerd op 2 of 3 voorafgaande anti-TNF $\alpha$ -therapieën. In deze studie reageerde 29,1% van de patiënten primair onvoldoende (primaire *non-responders*), reageerde 69,4% aanvankelijk wel maar later niet meer (secundaire *non-responders*) en verdroeg 36,4% geen behandeling met TNF $\alpha$ -remmers.

De patiënten in de UNITI-2-hadden niet gereageerd op minstens één conventionele therapie, waaronder corticosteroïden of immunomodulatoren, en deze patiënten waren óf nog niet eerder met een TNF $\alpha$ -remmer behandeld (68,6%), óf wel eerder succesvol met een TNF $\alpha$ -remmer behandeld (31,4%).

In zowel de UNITI-1-studie als de UNITI-2-studie was het percentage patiënten met een klinische respons en remissie significant groter in de groep die met ustekinumab was behandeld dan in de groep die met placebo was behandeld (tabel 3). De klinische respons en remissie bij de patiënten die met ustekinumab waren behandeld waren in week 3 al significant en bleven toenemen tot en met week 8. In deze studies voor de inductietherapie was de werkzaamheid in de groep met de op het lichaamsgewicht afgestemde dosering beter en langduriger dan in de groep met de vaste dosering van 130 mg. De op het lichaamsgewicht afgestemde dosering is daarom de aanbevolen dosering voor de intraveneuze inductietherapie.

Tabel 3: Optreden van een klinische respons en remissie in UNITI-1 en UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Aanbevolen dosis van ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Aanbevolen dosis van ustekinumab N = 209
Klinische remissie, week 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) <sup>a</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>a</sup>

Klinische respons (≥ 100 punten), week 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) <sup>b</sup>	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>a</sup>
Klinische respons (≥ 100 punten), week 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>a</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>a</sup>
Respons ≥ 70 punten, week 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
Respons ≥ 70 punten, week 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>b</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>a</sup>

Klinische remissie wordt gedefinieerd als een CDAI-score < 150; klinische respons wordt gedefinieerd als een verlaging van de CDAI-score met minstens 100 punten of het optreden van klinische remissie

Respons ≥ 70 punten wordt gedefinieerd als een verlaging van de CDAI-score met minstens 70 punten

\* Patiënten bij wie TNFα-remmers hebben gefaald

\*\* Patiënten bij wie conventionele therapie heeft gefaald

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,01

De studie voor de onderhoudsbehandeling (IM-UNITI) betreft een evaluatie van 388 patiënten bij wie er in week 8 in de UNITI-1- en UNITI-2-studie voor de inductietherapie met ustekinumab een klinische respons van ≥ 100 punten werd bereikt. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar een subcutane onderhoudsbehandeling volgens een doseringsschema van óf 90 mg ustekinumab om de 8 weken, óf 90 mg ustekinumab om de 12 weken, óf naar behandeling met placebo gedurende 44 weken (zie rubriek 4.2 van de SmPC voor Fymiskina oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, voor de aanbevolen dosering bij de onderhoudsbehandeling).

In de met ustekinumab behandelde groepen was er in week 44 bij een significant hoger percentage van de patiënten nog steeds sprake van klinische remissie en klinische respons dan in de groep met placebo (zie tabel 4).

*Tabel 4: Aanhouden van de klinische respons en remissie in IM-UNITI (week 44; 52 weken na de start van de inductiedosis)*

	<b>Placebo*</b>  <b>N = 131<sup>†</sup></b>	<b>90 mg ustekinumab om de 8 weken N = 128<sup>†</sup></b>	<b>90 mg ustekinumab om de 12 weken N = 129<sup>†</sup></b>
Klinische remissie	36%	53% <sup>a</sup>	49% <sup>b</sup>
Klinische respons	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>
Klinische remissie zonder corticosteroïden	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>
Klinische remissie bij patiënten:			
die bij de start van de onderhoudsbehandeling in remissie waren	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>a</sup>	56% (44/78)
die startten vanuit studie CRD3002 <sup>‡</sup>	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>c</sup>	57% (41/72)
die niet eerder met een TNFα-remmer waren behandeld	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>c</sup>	57% (30/53)
die startten vanuit studie CRD3001 <sup>§</sup>	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinische remissie wordt gedefinieerd als een CDAI-score < 150; klinische respons wordt gedefinieerd als een verlaging van de CDAI-score met minstens 100 punten of het optreden van klinische remissie

\* De placebogroep bestond uit patiënten met een klinische respons op ustekinumab die bij de start van de onderhoudsbehandeling naar behandeling met een placebo werden gerandomiseerd.

<sup>†</sup> Patiënten met een klinische respons op ustekinumab van ≥ 100 punten bij de start van de onderhoudsbehandeling

<sup>‡</sup> Patiënten bij wie conventionele therapie heeft gefaald maar behandeling met TNFα-remmers niet

<sup>§</sup> Patiënten bij wie TNFα-remmers hebben gefaald/die TNFα-remmers niet verdroegen

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> nominaal significant (p < 0,05)

In IM-UNITI hield de klinische respons op ustekinumab bij behandeling om de 12 weken bij 29 van de 129 patiënten geen stand, deze patiënten mochten overstappen op behandeling met ustekinumab om de 8 weken. Verlies van respons werd vastgesteld als een CDAI-score van  $\geq 220$  punten en een stijging van  $\geq 100$  punten ten opzichte van de CDAI-score op *baseline*. Bij 41,4% van deze patiënten werd 16 weken na aanpassing van de dosis een klinische remissie bereikt.

Patiënten bij wie er in de UNITI-1- en UNITI-2-studie in week 8 geen sprake was van een klinische respons op ustekinumab voor inductietherapie werden opgenomen in het niet-gerandomiseerde deel van de studie voor de onderhoudsbehandeling (IM-UNITI) en kregen op dat moment een subcutane injectie van 90 mg ustekinumab. Acht weken later bereikte 50,5% van deze patiënten een klinische respons waarna bij deze patiënten de onderhoudsbehandeling werd voortgezet met toedieningen om de 8 weken. Bij deze patiënten met de voortgezette onderhoudsbehandeling was er in week 44 bij 68,1% nog steeds sprake van een klinische respons en bij 50,2% was er sprake van een klinische remissie, percentages die overeenkomen met die bij patiënten met een initiële respons op ustekinumab tijdens de inductietherapie.

Bij de start van de studie voor de onderhoudsbehandeling werden de 131 patiënten die een klinische respons op ustekinumab hadden tijdens de inductietherapie, gerandomiseerd naar behandeling met een placebo. Bij 51 van deze 131 patiënten hield deze klinische respons vervolgens geen stand, waarna deze 51 patiënten werden behandeld met 90 mg ustekinumab subcutaan om de 8 weken. Bij de meerderheid van de patiënten bij wie de klinische respons geen stand hield, werd de behandeling met ustekinumab binnen 24 weken na de infusie voor de inductietherapie hervat. Bij 70,6% van deze 51 patiënten werd 16 weken na toediening van de eerste subcutane dosis ustekinumab een klinische respons bereikt en bij 39,2% een klinische remissie.

In de IM-UNITI-studie kwamen de patiënten die de studie tot en met week 44 hadden voltooid, in aanmerking voor voortzetting van behandeling in een verlenging van de studie. Bij de 567 patiënten die deelnamen aan en behandeld werden met ustekinumab in de verlenging van de studie bleven de klinische remissie en respons in het algemeen gehandhaafd tot en met week 252, zowel bij patiënten bij wie TNF-therapieën hadden gefaald als bij patiënten bij wie conventionele therapieën hadden gefaald.

Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld in deze studieverlenging met behandeling tot maximaal 5 jaar bij patiënten met de ziekte van Crohn.

#### *Endoscopie*

In een substudie werd bij 252 patiënten met een geschikte endoscopische ziekteactiviteit op *baseline* het endoscopisch uiterlijk van het slijmvlies geëvalueerd. Het primaire eindpunt was de verandering in ziekteactiviteit op basis van de SES-CD-score (*Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*) ten opzichte van de uitgangswaarde. Deze score heeft betrekking op 5 over het ileum en colon verspreide segmenten en is samengesteld uit: aanwezigheid/grootte van ulcera, percentage van het slijmvliesoppervlak bedekt met ulcera, percentage van het slijmvliesoppervlak met andere afwijkingen en aanwezigheid/type van vernauwing/stricturen. Na een eenmalige intraveneuze dosis voor inductietherapie was de verandering in de SES-CD-score in week 8 groter in de groep met ustekinumab ( $n = 155$ , gemiddelde verandering = -2,8) dan in de groep met placebo ( $n = 97$ , gemiddelde verandering = -0,7,  $p = 0,012$ ).

#### *Fistelrespons*

In een subgroep patiënten met drainerende fistels bij aanvang van de studie (8,8%;  $n = 26$ ), was er na 44 weken bij 12 van de 15 (80%) met ustekinumab behandelde patiënten sprake van een fistelrespons (gedefinieerd als  $\geq 50\%$  minder drainerende fistels ten opzichte van de *baseline* van de studie voor de inductietherapie), vergeleken met 5 van de 11 (45,5%) met placebo behandelde patiënten.

#### *Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven*

De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven is beoordeeld aan de hand van de Inflammatoire Darmziekten Vragenlijst (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) en de SF-36-vragenlijst. In vergelijking met patiënten met placebo was er bij patiënten die met ustekinumab waren behandeld

in week 8 sprake van een grotere statistisch significante, klinisch belangrijke verbetering van de totaalscore voor de IBDQ en de samenvattende score voor de mentale component van de SF-36, in zowel UNITI-1 als UNITI-2, en de samenvattende score voor de fysieke component van de SF-36 in UNITI-2. In vergelijking met patiënten met placebo hield de verbetering van deze scores in het algemeen beter stand tot en met week 44 bij patiënten die in de IM-UNITI-studie met ustekinumab waren behandeld. Verbetering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bleef in het algemeen gehandhaafd tijdens de studieverlenging tot en met week 252.

#### Colitis ulcerosa

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde multicentrische studies bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12; Endoscopie-subscore  $\geq 2$ ). Het klinisch ontwikkelingsprogramma bestond uit één intraveneuze inductie studie (UNIFI-I genoemd) met behandeling tot maximaal 16 weken, gevolgd door een studie met subcutane onderhoudsbehandeling van 44 weken met gerandomiseerde terugtrekking (UNIFI-M genoemd), die samen minstens 52 weken therapie besloegen.

De werkzaamheidsresultaten weergegeven voor UNIFI-I en UNIFI-M zijn gebaseerd op centrale review van endoscopieën.

In UNIFI-I werden 961 patiënten geïnccludeerd. Het primaire eindpunt voor de inductiestudie was het percentage proefpersonen dat op week 8 in klinische remissie was. Patiënten werden gerandomiseerd om in week 0 een eenmalige intraveneuze toediening te ontvangen van ofwel de aanbevolen op gewicht gebaseerde dosis ustekinumab van ongeveer 6 mg/kg (zie tabel 1, rubriek 4.2), ofwel een vastgestelde dosis van 130 mg ustekinumab, of placebo.

Gelijktijdige toedieningen van orale corticosteroïden, immunomodulatoren en aminosalicylaten waren toegestaan en 90% van de patiënten bleef minstens een van deze medicamenten ontvangen. Bij de ingesloten patiënten moesten conventionele therapie (corticosteroïden of immunomodulatoren) of minstens één biologisch geneesmiddel (een TNF $\alpha$ -remmer en/of vedolizumab) hebben gefaald. Bij 49% van de patiënten had conventionele therapie gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet (van deze patiënten had 94% geen biologisch geneesmiddel gehad). Bij 51% van de patiënten had een biologisch geneesmiddel gefaald of kon men het niet verdragen. Bij ongeveer 50% van de patiënten had minstens één eerdere anti-TNF $\alpha$ -therapie gefaald (van wie 48% primaire non-responder was) en bij 17% hadden zowel minstens één anti-TNF $\alpha$ -therapie als vedolizumab gefaald.

In UNIFI-I was op week 8 een significant hoger percentage patiënten in klinische remissie in de groep behandeld met ustekinumab in vergelijking met placebo (tabel 5). Al in week 2, het vroegste geplande studiebezoek, en bij elk daaropvolgend bezoek, had een hoger percentage ustekinumab-patiënten geen rectale bloeding of bereikte een normale ontlastingsfrequentie in vergelijking met placebo-patiënten. Al in week 2 werden er significante verschillen waargenomen tussen ustekinumab en placebo in de partiële Mayo-score en in symptomatische remissie.

De werkzaamheid was op geselecteerde eindpunten hoger in de groep met op gewicht gebaseerde dosis (6 mg/kg) dan bij de groep met de dosis van 130 mg. Daarom wordt de op gewicht gebaseerde dosis de aanbevolen dosis voor intraveneuze inductie.

*Tabel 5: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsresultaten in UNIFI-I (week 8)*

	<b>Placebo N = 319</b>	<b>Aanbevolen dosis ustekinumab<sup>†</sup> N = 322</b>
Klinische remissie*	5%	16% <sup>a</sup>
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	9% (15/158)	19% (29/156) <sup>c</sup>
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald <sup>‡</sup>	1% (2/161)	13% (21/166) <sup>b</sup>

Bij patiënten bij wie zowel een TNF $\alpha$ -remmer als vedolizumab hadden gefaald	0% (0/47)	10% (6/58) <sup>c</sup>
Klinische respons <sup>§</sup>	31%	62% <sup>a</sup>
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	35% (56/158)	67% (104/156) <sup>b</sup>
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald <sup>¥</sup>	27% (44/161)	57% (95/166) <sup>b</sup>
Bij patiënten bij wie zowel een TNF $\alpha$ -remmer als vedolizumab hadden gefaald	28% (13/47)	52% (30/58) <sup>c</sup>
Genezing van de mucosa <sup>†</sup>	14%	27% <sup>a</sup>
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	21% (33/158)	33% (52/156) <sup>c</sup>
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald	7% (11/161)	21% (35/166) <sup>b</sup>
Symptomatische remissie <sup>‡</sup>	23%	45% <sup>b</sup>
Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa <sup>‡</sup>	8%	21% <sup>b</sup>

<sup>£</sup> Infusiedosis van ustekinumab gebruikmakend van het op gewicht gebaseerde doseringsregime zoals gespecificeerd in *tabel 1*.

\* Klinische remissie is gedefinieerd als een Mayo-score  $\leq 2$  punten, waarbij geen individuele subscore hoger is dan 1.

§ Klinische respons is gedefinieerd als een afname in de Mayo-score met  $\geq 30\%$  en  $\geq 3$  punten t.o.v. *baseline*, met ofwel een afname t.o.v. *baseline* in de subscore rectale bloeding van  $\geq 1$  of een subscore rectale bloeding van 0 of 1.

¥ Een TNF $\alpha$ -remmer en/of vedolizumab.

† Genezing van de mucosa is gedefinieerd als een Mayo-endoscopiescore van 0 of 1.

‡ Symptomatische remissie is gedefinieerd als een Mayo-subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1 en een subscore rectale bloeding van 0.

‡ Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa is gedefinieerd als een subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1, een subscore rectale bloeding van 0 en een endoscopie-subscore van 0 of 1.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$

<sup>b</sup> Nominaal significant ( $p < 0,001$ )

<sup>c</sup> Nominaal significant ( $p < 0,05$ )

In UNIFI-M werden 523 patiënten geëvalueerd die een klinische respons bereikten met een eenmalige intraveneuze toediening van ustekinumab in UNIFI-I. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar een subcutane onderhoudsbehandeling volgens een doseringsschema van óf 90 mg ustekinumab om de 8 weken, óf 90 mg ustekinumab om de 12 weken, óf naar behandeling met placebo gedurende 44 weken (zie rubriek 4.2 van de SmPC voor Fymaska oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, voor de aanbevolen dosering bij de onderhoudsbehandeling).

In de met ustekinumab behandelde groepen was er in week 44 bij een significant hoger percentage van de patiënten nog steeds sprake van klinische remissie dan in de groep met placebo (zie tabel 6).

*Tabel 6: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsmaten in UNIFI-M (week 44; 52 weken na instelling van de inductiedosis)*

	<b>Placebo*</b> N = 175	<b>90 mg ustekinumab om de 8 weken</b> N = 176	<b>90 mg ustekinumab om de 12 weken</b> N = 172
Klinische remissie <sup>**</sup>	24%	44% <sup>a</sup>	38% <sup>b</sup>
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	31% (27/87)	48% (41/85) <sup>d</sup>	49% (50/102) <sup>d</sup>
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald <sup>¥</sup>	17% (15/88)	40% (36/91) <sup>c</sup>	23% (16/70) <sup>d</sup>

Bij patiënten bij wie zowel een TNF $\alpha$ -remmer als vedolizumab hadden gefaald	15% (4/27)	33% (7/21) <sup>e</sup>	23% (5/22) <sup>e</sup>
Aanhouden van klinische respons t/m week 44 <sup>§</sup>	45%	71% <sup>a</sup>	68% <sup>a</sup>
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	51% (44/87)	78% (66/85) <sup>c</sup>	77% (78/102) <sup>c</sup>
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald <sup>¥</sup>	39% (34/88)	65% (59/91) <sup>c</sup>	56% (39/70) <sup>d</sup>
Bij patiënten bij wie zowel een TNF $\alpha$ -remmer als vedolizumab hadden gefaald	41% (11/27)	67% (14/21) <sup>e</sup>	50% (11/22) <sup>e</sup>
Genezing van de mucosa <sup>†</sup>	29%	51% <sup>a</sup>	44% <sup>b</sup>
Aanhouden van klinische remissie t/m week 44 <sup>£</sup>	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) <sup>c</sup>
Klinische remissie zonder corticosteroïden <sup>€</sup>	23%	42% <sup>a</sup>	38% <sup>b</sup>
Aanhoudende remissie <sup>‡</sup>	35%	57% <sup>c</sup>	48% <sup>d</sup>
Symptomatische remissie <sup>‡</sup>	45%	68% <sup>c</sup>	62% <sup>d</sup>
Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa <sup>‡</sup>	28%	48% <sup>c</sup>	41% <sup>d</sup>

\* Na respons op ustekinumab i.v.

\*\* Klinische remissie is gedefinieerd als een Mayo-score  $\leq 2$  punten, waarbij geen individuele subscore hoger is dan 1.

§ Klinische respons is gedefinieerd als een afname in de Mayo-score met  $\geq 30\%$  en  $\geq 3$  punten t.o.v. *baseline*, met ofwel een afname t.o.v. *baseline* in de subscore rectale bloeding van  $\geq 1$  of een subscore rectale bloeding van 0 of 1.

¥ Een TNF $\alpha$ -remmer en/of vedolizumab.

† Genezing van de mucosa is gedefinieerd als een Mayo-endoscopiescore van 0 of 1.

£ Aanhouden van klinische remissie t/m week 44 is gedefinieerd als patiënten in klinische remissie t/m week 44 onder patiënten in klinische remissie aan het begin van de onderhoudsbehandeling.

€ Klinische remissie zonder corticosteroïden is gedefinieerd als patiënten in klinische remissie in week 44 die geen corticosteroïden ontvangen.

‡ Aanhoudende remissie is gedefinieerd als gedeeltelijke Mayo-remissie bij  $\geq 80\%$  van alle bezoeken voor week 44 en in partiële Mayo-remissie op het laatste bezoek (week 44).

‡ Symptomatische remissie is gedefinieerd als een Mayo-subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1 en een subscore rectale bloeding van 0.

‡ Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa is gedefinieerd als een subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1, een subscore rectale bloeding van 0 en een endoscopie-subscore van 0 of 1.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$

<sup>b</sup>  $p < 0,05$

<sup>c</sup> Nominaal significant ( $p < 0,001$ )

<sup>d</sup> Nominaal significant ( $p < 0,05$ )

<sup>e</sup> Niet statistisch significant

Het gunstige effect van ustekinumab op de klinische respons, genezing van de mucosa en klinische remissie werd waargenomen bij inductie en bij onderhoudsbehandeling, zowel bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald maar een biologische therapie niet, als bij degenen bij wie minstens één eerdere behandeling met een TNF $\alpha$ -remmer had gefaald, waaronder patiënten met een primaire non-respons op therapie met een TNF $\alpha$ -remmer. Een gunstig effect werd ook waargenomen bij inductie bij patiënten bij wie minstens één eerdere behandeling met een TNF $\alpha$ -remmer en vedolizumab had gefaald, hoewel het aantal patiënten in deze subgroep te klein was om definitieve conclusies te trekken over het gunstige effect tijdens onderhoudstherapie in deze groep.

#### *Responders in week 16 na inductie met ustekinumab*

Met ustekinumab behandelde patiënten bij wie er in week 8 van UNIFI-I geen respons was, ontvingen een subcutane toediening van 90 mg ustekinumab in week 8 (36% van de patiënten). Van die patiënten bereikte 9% van de patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd tot de aanbevolen inductiedosis klinische remissie en bereikte 58% klinische respons in week 16.



Patiënten die in week 8 geen klinische respons vertoonden op inductie met ustekinumab in de UNIFI-I-studie, maar die wel respons vertoonden in week 16 (157 patiënten), kwamen in het niet-gerandomiseerde deel van UNIFI-M en bleven om de 8 weken een onderhoudsdosis ontvangen; een meerderheid van deze patiënten (62%) behield de respons en 30% bereikte remissie in week 44.

#### *Studieverlenging*

In UNIFI kwamen patiënten die de studie tot en met week 44 hadden afgerond in aanmerking voor voortzetting van de behandeling in een studieverlenging. Van de 400 patiënten die deelnamen aan en behandeld werden met ustekinumab elke 12 of 8 weken in de studieverlenging, werd de symptomatische remissie over het algemeen gehandhaafd tot en met week 200 voor patiënten bij wie conventionele therapie (maar niet biologische therapie) had gefaald en bij wie biologische therapie had gefaald, inclusief degenen bij wie zowel de anti-TNF- als de vedolizumab-therapie had gefaald. Van de patiënten die 4 jaar behandeling met ustekinumab kregen en werden beoordeeld met de volledige Mayo-score bij onderhoudsweek 200, behield 74,2% (69/93) en 68,3% (41/60) respectievelijk mucosale genezing en klinische remissie.

In deze studieverlenging met een behandeling tot 4 jaar bij patiënten met colitis ulcerosa werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

#### *Endoscopische normalisatie*

Endoscopische normalisatie was gedefinieerd als een Mayo endoscopie-subscore van 0 en werd al in week 8 van UNIFI-I waargenomen. In week 44 van UNIFI-M werd het bereikt bij respectievelijk 24% en 29% van de patiënten die om de 12 of om de 8 weken werden behandeld met ustekinumab, tegenover 18% van de patiënten in de placebogroep.

#### *Histologische en histo-endoscopische genezing van de mucosa*

Histologische genezing (gedefinieerd als infiltratie van neutrofielen in < 5% van de crypten, geen destructie van de crypten en geen erosies, ulceraties of granulatiweefsel) werd beoordeeld in week 8 van UNIFI-I en week 44 van UNIFI-M. In week 8, na een eenmalige intraveneuze inductiedosis, bereikte een significant groter deel van de patiënten in de groep met de aanbevolen dosering histologische genezing (36%) vergeleken met patiënten in de placebogroep (22%). In week 44 werd aanhouden van dit effect waargenomen bij significant meer patiënten met histologische genezing in de groep met ustekinumab om de 12 weken (54%) en om de 8 weken (59%) in vergelijking met placebo (33%).

Een gecombineerd eindpunt van histo-endoscopische genezing van de mucosa - gedefinieerd als proefpersonen met zowel genezing van de mucosa als histologische genezing - werd geëvalueerd in week 8 van UNIFI-I en in week 44 van UNIFI-M. Patiënten die ustekinumab kregen in de aanbevolen dosering vertoonden significante verbeteringen op het eindpunt van histo-endoscopische genezing van de mucosa in week 8 (18%) in vergelijking met de placebogroep (9%). In week 44 werd aanhouden van dit effect waargenomen bij significant meer patiënten met histo-endoscopische genezing van de mucosa in de groepen die ustekinumab kregen om de 12 weken (39%) en om de 8 weken (46%) vergeleken met placebo (24%).

#### *Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven*

De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld aan de hand van de Inflammatoire Darmziekten Vragenlijst (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ), de SF-36-vragenlijst en de EuroQoL-5D (EQ-5D)-vragenlijst.

In week 8 van UNIFI-I vertoonden patiënten die ustekinumab ontvingen significant grotere en klinisch relevante verbeteringen op de IBDQ-totaalscore, de EQ-5D en de EQ-5D VAS, en op de SF-36 samenvattingsscore van de psychische component en de SF-36 samenvattingsscore van de lichamelijke component in vergelijking met placebo. Deze verbeteringen bleven gehandhaafd bij patiënten behandeld met ustekinumab in UNIFI-M t/m week 44. De verbetering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten aan de hand van de IBDQ en SF-36, werd over het algemeen gehandhaafd tijdens de studieverlenging tot en met week 200.

Patiënten die ustekinumab ontvingen, ervoeren significant meer verbeteringen in arbeidsproductiviteit - zoals werd vastgesteld aan de hand van grotere afname in de algehele arbeidsbelemmering - en in belemmering van activiteiten - zoals vastgesteld met de WPAI-GH vragenlijst - dan patiënten die placebo kregen.

#### *Hospitalisaties en colitis ulcerosa (CU)-gerelateerde chirurgie*

Tot en met week 8 van UNIFI-I waren de percentages proefpersonen met CU-gerelateerde hospitalisaties significant lager voor proefpersonen in de groep met de aanbevolen dosis ustekinumab (1,6%, 5/322) vergeleken met proefpersonen in de placebogroep (4,4%, 14/319) en er waren geen proefpersonen die CU-gerelateerde chirurgie ondergingen in de groep van proefpersonen die de aanbevolen inductiedosis ustekinumab ontvingen, vergeleken met 0,6% (2/319) proefpersonen in de placebogroep.

Tot en met week 44 van UNIFI-M werd een significant lager aantal CU-gerelateerde hospitalisaties waargenomen bij proefpersonen in de gecombineerde ustekinumab-groep (2,0%, 7/348) vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (5,7%, 10/175). Een numeriek lager aantal proefpersonen in de ustekinumab-groep (0,6%, 2/348) onderging CU-gerelateerde chirurgie vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (1,7%, 3/175) t/m week 44.

#### Immunogeniciteit

Tijdens behandeling met ustekinumab kunnen zich antilichamen tegen ustekinumab ontwikkelen. De meeste daarvan zijn neutraliserende antilichamen. De vorming van antilichamen tegen ustekinumab wordt in verband gebracht met een verhoogde klaring van ustekinumab bij patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. Er werd geen verminderde werkzaamheid waargenomen. Er is geen duidelijke correlatie tussen de aanwezigheid van antilichamen tegen ustekinumab en het optreden van injectieplaatsreacties.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat ustekinumab bevat in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na de aanbevolen intraveneuze dosis voor inductietherapie werd 1 uur na infusie een mediane ustekinumab piekserumconcentratie van 126,1 µg/ml waargenomen bij patiënten met de ziekte van Crohn en van 127,0 µg/ml bij patiënten met colitis ulcerosa.

#### Distributie

Het mediane verdelingsvolume tijdens de laatste fase ( $V_z$ ) na een eenmalige intraveneuze toediening aan patiënten met psoriasis varieerde van 57 tot 83 ml/kg.

#### Biotransformatie

De precieze metabole route voor ustekinumab is niet bekend.

#### Eliminatie

De mediane systemische klaring (CL) na een eenmalige intraveneuze toediening aan patiënten met psoriasis varieerde van 1,99 tot 2,34 ml/dag/kg. De mediane halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van ustekinumab was bij patiënten met colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn, psoriasis en/of arthritis psoriatica ongeveer 3 weken, variërend van 15 tot 32 dagen over alle studies bij psoriasis en arthritis psoriatica.

#### Dosislineariteit

Na eenmalige intraveneuze toediening in doses variërend van 0,09 mg/kg tot 4,5 mg/kg nam de systemische blootstelling aan ustekinumab ( $C_{max}$  en AUC) toe in een verband dat bij benadering proportioneel was aan de dosis.

### Speciale populaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd met intraveneus toegediende ustekinumab bij oudere of pediatrie patiënten.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werd de variabiliteit van de klaring van ustekinumab beïnvloed door het lichaamsgewicht, de serumalbuminespiegel, geslacht, en de aanwezigheid van antilichamen tegen ustekinumab, terwijl lichaamsgewicht de belangrijkste co-variabele was met invloed op het verdelingsvolume. Daarnaast werd de klaring bij de ziekte van Crohn beïnvloed door *C-reactive protein*, een eerder falen van een TNF-antagonist en ras (Aziatisch versus niet-Aziatisch). De invloed van deze co-variabelen lag binnen  $\pm 20\%$  van de typische waarden of de referentiewaarden van de respectievelijke PK-parameters. Daarom is dosisaanpassing bij deze co-variabelen niet vereist. Gelijktijdig gebruik van immunomodulators had geen significante invloed op de beschikbaarheid van ustekinumab.

### Regulering van CYP450-enzymen

De effecten van IL-12 of IL-23 op de regulering van CYP450-enzymen werden beoordeeld in een *in-vitro* studie met behulp van humane hepatocyten. Hieruit bleek dat IL-12 en/of IL-23, in concentraties van 10 ng/ml, de activiteit van humane CYP450-enzymen niet veranderden (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, of 3A4; zie rubriek 4.5).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens verkregen uit onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en ontwikkelings- en reproductietoxiciteit, met inbegrip van veiligheidsfarmacologische evaluatie, duiden niet op een speciaal risico (bijvoorbeeld orgaan toxiciteit) voor mensen. In onderzoeken naar de ontwikkelings- en reproductietoxiciteit bij cynomolgus-aapjes werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid van de mannetjes en geen aangeboren afwijkingen of ontwikkelingsdefecten waargenomen. Bij het gebruik van een analoog antilichaam tegen IL-12/23 bij muizen werden geen nadelige effecten waargenomen op de parameters voor de vruchtbaarheid bij de vrouw.

De doseringsniveaus in de dierexperimentele studies waren tot zo'n 45-maal hoger dan de hoogste dosis die bedoeld is voor toediening aan psoriasispatiënten en resulteerde in piek-serumconcentraties bij apen die meer dan 100-maal zo hoog waren als waargenomen bij de mens.

Met ustekinumab zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar carcinogeniteit vanwege het gebrek aan geschikte modellen voor een antilichaam zonder kruisreactiviteit met IL-12/23 p40 van knaagdieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

EDTA-dinatriumzoutdihydraat  
L-histidine  
L-histidinemonohydrochloridemonohydraat  
L-methionine  
Polysorbaat-80 (E433)  
Sucrose  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. Fymiskina mag alleen worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing.

Fymkina mag niet tegelijkertijd met andere geneesmiddelen door dezelfde intraveneuze lijn worden gegeven.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Niet in de vriezer bewaren.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 24 uur bij 15-25 °C.

Na verdunning niet in de koelkast terugleggen.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico van microbiologische verontreiniging uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

26 ml oplossing in een type 1-glazen injectieflacon van 30 ml, afgesloten met een broombutylrubberen stop. Fymkina is beschikbaar in verpakkingen met één injectieflacon.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De oplossing in de injectieflacon met Fymkina mag niet worden geschud. De oplossing moet vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes of verkleuring. De oplossing is helder, kleurloos tot enigszins bruineel. Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de oplossing verkleurd of troebel is of als er vreemde deeltjes in aanwezig zijn.

#### Verdunning

Fymkina concentraat voor oplossing voor infusie moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met een aseptische techniek worden verdund en bereid.

1. Bereken de dosis en het aantal benodigde Fymkina injectieflacons op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2, tabel 1). Elke 26 ml Fymkina injectieflacon bevat 130 mg ustekinumab. Gebruik alleen hele Fymkina injectieflacons.
2. Trek uit de 250 ml infuuszak een hoeveelheid van de 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing op die gelijk is aan de hoeveelheid Fymkina die moet worden toegevoegd en gooi deze hoeveelheid dan weg (gooi 26 ml natriumchloride weg voor elke benodigde Fymkina injectieflacon, gooi 52 ml weg voor 2 injectieflacons, gooi 78 ml weg voor 3 injectieflacons, gooi 104 ml weg voor 4 injectieflacons)
3. Trek uit elke benodigde injectieflacon 26 ml Fymkina op en voeg die toe aan de 250 ml infuuszak. Het uiteindelijke volume in de infuuszak moet 250 ml zijn. Meng de inhoud voorzichtig.
4. Voer voorafgaand aan de toediening een visuele inspectie van de verdunde oplossing uit. Gebruik de oplossing niet als er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of vreemde deeltjes te zien zijn.
5. Dien de verdunde oplossing over een periode van minstens één uur toe. Na verdunning dient de infusie binnen 24 uur na verdunning in de infuuszak te worden voltooid.

6. Gebruik alleen een infusieset met een steriele, niet-pyrogene lijnfilter met lage eiwitbinding (poriegrootte 0,2 micrometer).
7. Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik en al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Formycon AG  
Fraunhoferstraße 15  
82152 Martinsried/Planegg  
Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/24/1862/003

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fymiskina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Fymiskina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fymiskina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Elke voorgevulde spuit bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml.

Fymiskina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Elke voorgevulde spuit bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml.

Ustekinumab is een geheel humaan IgG1 $\kappa$ -monoklonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12/23, geproduceerd in een ovariumcellijn van Chinese hamsters met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Fymiskina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Oplossing voor injectie (injectie).

Fymiskina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is helder en kleurloos tot enigszins bruingeel.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Plaque psoriasis

Fymiskina is aangewezen voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie of een intolerantie voor andere systemische therapieën waaronder ciclosporine, methotrexaat (MTX) of PUVA (psoraleen en ultraviolet A) (zie rubriek 5.1).

#### Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten

Fymiskina is aangewezen voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescente patiënten van 6 jaar en ouder, en bij wie andere systemische therapieën of fototherapieën geen adequate controle geven, of die daarvoor een intolerantie hebben (zie rubriek 5.1).

#### Arthritis psoriatica (PsA)

Fymiskina is, alleen of in combinatie met MTX, aangewezen voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten bij wie de respons op eerdere niet-biologische *disease-modifying anti-rheumatic drug* (DMARD) therapie inadequaat is gebleken (zie rubriek 5.1).

### Ziekte van Crohn

Fymiskina is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een TNF $\alpha$ -remmer of deze behandelingen niet verdragen of er medische contra-indicaties voor hebben.

### Colitis ulcerosa

Fymiskina is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een biologisch geneesmiddel of deze behandelingen niet verdragen of er medische contra-indicaties voor hebben (zie rubriek 5.1).

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Fymiskina is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en supervisie van artsen met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van de aandoeningen waarvoor Fymiskina is geïndiceerd.

### Dosering

#### Plaque psoriasis

De aanbevolen dosering van Fymiskina is een aanvangsdosis van 45 mg subcutaan toegediend, gevolgd door een dosis van 45 mg na 4 weken en vervolgens iedere 12 weken.

Bij patiënten die geen respons hebben vertoond op een behandeling tot 28 weken dient men te overwegen om de behandeling te stoppen.

#### *Patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg*

Voor patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg is de aanvangsdosis 90 mg, subcutaan toegediend, gevolgd door een dosis van 90 mg na 4 weken en vervolgens iedere 12 weken. Bij deze patiënten is 45 mg ook effectief gebleken. 90 mg resulteerde echter in grotere werkzaamheid (zie rubriek 5.1, tabel 3).

#### Arthritis psoriatica (PsA)

De aanbevolen dosering van Fymiskina is een aanvangsdosis van 45 mg, subcutaan toegediend, gevolgd door een dosis van 45 mg na 4 weken en vervolgens iedere 12 weken. Als alternatief kan 90 mg gebruikt worden bij patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg.

Bij patiënten die geen respons hebben vertoond na 28 weken behandeling dient men te overwegen om de behandeling te stoppen.

#### *Ouderen ( $\geq 65$ jaar)*

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

#### *Nier- en leverinsufficiëntie*

Ustekinumab is niet bij deze patiëntenpopulaties onderzocht. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan omtrent de dosering.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab bij kinderen met psoriasis jonger dan 6 jaar of bij kinderen met arthritis psoriatica jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

#### Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten (6 jaar en ouder)

De aanbevolen dosis Fymiskina op basis van het lichaamsgewicht is hieronder weergegeven (tabel 1). Fymiskina dient te worden toegediend in de weken 0 en 4, en vervolgens iedere 12 weken.

*Tabel 1 Aanbevolen dosis van Fymiskina voor psoriasis bij pediatrische patiënten*

Lichaamsgewicht op het moment van toediening	Aanbevolen dosis
< 60 kg*	-
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

\* Fymiskina is niet beschikbaar voor patiënten die minder dan een volledige dosis van 45 mg nodig hebben. Indien een alternatieve dosis vereist is, dienen andere ustekinumabproducten te worden gebruikt die een dergelijke optie bieden.

Er is geen doseringsvorm voor Fymiskina die op gewicht gebaseerde dosering voor pediatrische patiënten lichter dan 60 kg toelaat. Patiënten die minder dan 60 kg wegen, dienen op basis van mg/kg een nauwkeurige dosis van een ander ustekinumabproduct te krijgen, een 45 mg oplossing voor injectie in injectieflacons die op gewicht gebaseerde dosering biedt.

Bij patiënten die geen respons hebben vertoond op een behandeling tot 28 weken dient men te overwegen om de behandeling te stoppen.

#### Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa

Volgens het behandelingsschema wordt de eerste dosis Fymiskina intraveneus toegediend. Voor de dosering bij het intraveneuze doseringsschema, zie rubriek 4.2 van de SmPC voor Fymiskina 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

De eerste subcutane toediening van 90 mg Fymiskina dient 8 weken na de intraveneuze dosis plaats te vinden. Vervolgens wordt toediening om de 12 weken aanbevolen.

Patiënten die 8 weken na de eerste subcutane dosis niet voldoende respons hebben vertoond, mogen op dit tijdstip een tweede dosis ontvangen (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Patiënten bij wie de respons bij toediening om de 12 weken verdwijnt, kunnen baat hebben bij een verhoging van de toedieningsfrequentie naar om de 8 weken (zie rubriek 5.1).

Patiënten kunnen vervolgens om de 8 weken of om de 12 weken een dosis ontvangen, op basis van klinische beoordeling (zie rubriek 5.1).

Bij patiënten die 16 weken na de intraveneuze inductiedosis of 16 weken na overschakeling op de 8-wekelijkse onderhoudsdosis geen baat blijken te hebben bij de behandeling dient te worden overwogen om met de behandeling te stoppen.

Behandeling met immunomodulatoren en/of corticosteroïden kan worden voortgezet tijdens de behandeling met Fymiskina. Bij patiënten die naar tevredenheid reageren op de behandeling met Fymiskina kan de dosering van corticosteroïden, in overeenstemming met de zorgstandaard, worden verlaagd of gestopt.

Bij onderbreking van de behandeling van de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa is hervatting van de behandeling met subcutane toediening om de 8 weken veilig en effectief.

#### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

#### *Nier- en leverinsufficiëntie*

Ustekinumab is bij deze patiëntenpopulaties niet onderzocht. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab voor de behandeling van de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.



#### Wijze van toediening

Fymkina 45 mg en 90 mg voorgevulde spuit zijn uitsluitend bedoeld voor subcutane injectie. Indien mogelijk dienen huidzones met tekenen van psoriasis te worden vermeden als injectieplaats.

Na een adequate training in de techniek van het subcutaan injecteren mogen patiënten of hun verzorgers Fymkina injecteren als een arts beslist dat dit aangewezen is. De arts dient echter te zorgen voor een adequate opvolging van de patiënten.

Patiënten of hun verzorgers dienen geïnstrueerd te worden de voorgeschreven hoeveelheid Fymkina te injecteren, overeenkomstig de aanwijzingen in de bijsluiter. In de bijsluiter worden uitgebreide instructies voor de toediening gegeven.

Zie rubriek 6.6 voor verdere instructies voor de bereiding en speciale voorzorgsmaatregelen bij het gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen). Klinisch belangrijke, actieve infectie (bijv. actieve tuberculose; zie rubriek 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de merknaam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Infecties

Ustekinumab kan mogelijk het infectierisico vergroten en latente infecties reactiveren.

In klinische studies en een observationele post-marketingstudie bij patiënten met psoriasis zijn bij patiënten die ustekinumab kregen ernstige bacteriële, schimmel- en virusinfecties waargenomen (zie rubriek 4.8).

Opportunistische infecties waaronder reactivering van tuberculose, andere opportunistische bacteriële infecties (waaronder atypische mycobacteriële infectie, Listeria-meningitis, Legionella-pneumonie en nocardiosis), opportunistische schimmelinfecties, opportunistische virusinfecties (waaronder encefalitis veroorzaakt door herpes simplex 2) en parasitaire infecties (waaronder oculaire toxoplasmose) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met ustekinumab.

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen indien het gebruik van Fymkina wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie (zie rubriek 4.3).

Alvorens een behandeling met Fymkina te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. Fymkina mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose (zie rubriek 4.3). Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vooraleer Fymkina wordt toegediend. Tuberculostaticabehandeling dient ook te worden overwogen alvorens Fymkina te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd. Patiënten die Fymkina krijgen dienen tijdens en na de behandeling nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van actieve tuberculose.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om medische hulp te vragen als er verschijnselen of symptomen optreden die wijzen op een infectie. Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de patiënt nauwgezet te worden gecontroleerd en Fymkina dient niet toegediend te worden totdat de infectie is verdwenen.

#### Maligniteiten

Immunosuppressiva zoals ustekinumab kunnen mogelijk de kans op maligniteiten vergroten. Sommige patiënten die ustekinumab in klinische studies en een observationele post-marketingstudie bij patiënten met psoriasis kregen, ontwikkelden cutane en niet-cutane maligniteiten (zie rubriek 4.8). Het risico op een maligniteit kan hoger zijn bij psoriasispatiënten die tijdens het beloop van hun ziekte zijn behandeld met andere biologische geneesmiddelen.

Er zijn geen studies uitgevoerd met patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis of waarin de behandeling werd voortgezet bij patiënten die een maligniteit ontwikkelden terwijl ze ustekinumab kregen. Derhalve dient men voorzichtig te zijn wanneer men het gebruik van Fymkina bij deze patiënten overweegt.

Alle patiënten, in het bijzonder patiënten die ouder zijn dan 60 jaar, patiënten met een medische voorgeschiedenis van verlengde immunosuppressieve therapie, of patiënten met een voorgeschiedenis van PUVA behandeling, moeten worden gemonitord op het optreden van niet-melanome huidkanker (zie rubriek 4.8).

### Systemische en respiratoire overgevoeligheidsreacties

#### *Systemisch*

Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij post-marketinggebruik, in enkele gevallen een aantal dagen na de behandeling. Anafylaxie en angio-oedeem zijn voorgekomen. Als er een anafylactische reactie of een andere ernstige overgevoeligheidsreactie optreedt, dient een passende therapie te worden ingesteld en dient de toediening van Fymkina te worden beëindigd (zie rubriek 4.8).

#### *Respiratoir*

Tijdens gebruik van ustekinumab na de registratie zijn gevallen gemeld van allergische longblaasjesontsteking, eosinofiele pneumonie en niet-infectieuze organiserende pneumonie. De klinische presentatie hiervan omvatte hoesten, dyspnoe en interstitiële infiltraten na één tot drie doses. Tot de ernstige gevolgen behoorden respiratoir falen en verlengde hospitalisatie. Er is verbetering gemeld na stopzetting van ustekinumab en ook, in enkele gevallen, toediening van corticosteroïden. Als infectie is uitgesloten en de diagnose is bevestigd, stop dan met ustekinumab en stel de gepaste behandeling in (zie rubriek 4.8).

### Cardiovasculaire voorvallen

Bij patiënten met psoriasis die in een observationele post-marketingstudie werden blootgesteld aan ustekinumab zijn cardiovasculaire voorvallen waargenomen, waaronder myocardinfarct en cerebrovasculair accident. Tijdens behandeling met Fymkina moeten risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte regelmatig worden beoordeeld.

### Vaccinaties

Het wordt aanbevolen levende virale of levende bacteriële vaccins (zoals Bacillus Calmette Guérin (BCG)) niet tegelijk toe te dienen met Fymkina. Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten die recentelijk levende virale of levende bacteriële vaccins hadden ontvangen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over secundaire transmissie van infectie door levende vaccins bij patiënten die ustekinumab krijgen. Voor een vaccinatie met levende virussen of levende bacteriën dient de behandeling met Fymkina na de laatste dosis ten minste 15 weken te worden onderbroken en kan deze op zijn vroegst 2 weken na de vaccinatie worden hervat. Artsen dienen de Samenvatting van de productkenmerken voor het specifieke vaccin te raadplegen voor aanvullende informatie en advies over het bijkomend gebruik van immunosuppressiva na de vaccinatie.

Toediening van levende vaccins (zoals het BCG-vaccin) aan zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan ustekinumab wordt niet aanbevolen gedurende zes maanden na de geboorte of totdat de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn geworden (zie de rubrieken 4.5 en 4.6). Als er een duidelijk klinisch voordeel is voor de betreffende zuigeling, kan toediening van een levend vaccin op een eerder tijdstip worden overwogen, als de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn.

Patiënten die Fymkina krijgen toegediend, mogen wel tegelijkertijd geïnactiveerde of niet-levende vaccinaties krijgen.

Langdurige behandeling met ustekinumab onderdrukt de humorale immuunrespons tegen pneumokokkenpolysaccharide- of tetanusvaccins niet (zie rubriek 5.1).

#### Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva

In studies bij psoriasis zijn de veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab in combinatie met immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of fototherapie, niet onderzocht. In studies bij arthritis psoriatica bleek gelijktijdig gebruik van MTX geen invloed te hebben op de veiligheid of werkzaamheid van ustekinumab. Uit studies bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa is niet gebleken dat gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva of corticosteroiden van invloed is op de veiligheid of werkzaamheid van ustekinumab. Men dient voorzichtig te zijn wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva en Fymkina wordt overwogen of bij het overschakelen van andere immunosuppressieve biologische geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

#### Immunotherapie

Ustekinumab is niet onderzocht bij patiënten die immunotherapie tegen allergie kregen. Het is niet bekend of ustekinumab deze immunotherapie kan beïnvloeden.

#### Ernstige huidaandoeningen

Bij patiënten met psoriasis is exfoliatieve dermatitis gemeld na behandeling met ustekinumab (zie rubriek 4.8). Patiënten met plaque psoriasis kunnen – als onderdeel van het natuurlijke verloop van hun ziekte – erythrodermische psoriasis ontwikkelen, met symptomen die mogelijk klinisch niet te onderscheiden zijn van exfoliatieve dermatitis. Als onderdeel van de monitoring van de psoriasis van de patiënt dient de arts alert te zijn op symptomen van erythrodermische psoriasis of exfoliatieve dermatitis. Als deze symptomen optreden, dient een passende behandeling te worden ingesteld. Fymkina dient te worden gestopt als vermoed wordt dat het gaat om een reactie op het geneesmiddel.

#### Lupusgerelateerde aandoeningen

Bij patiënten die werden behandeld met ustekinumab, zijn gevallen gemeld van lupusgerelateerde aandoeningen, waaronder cutaneuze lupus erythematosus en lupusachtig syndroom. Als er laesies optreden, in het bijzonder in aan zonlicht blootgestelde gebieden van de huid of als deze gepaard gaan met artralgie, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp inschakelen. Als de diagnose van een lupusgerelateerde aandoening wordt bevestigd, moet ustekinumab worden gestopt en moet een passende behandeling worden gestart.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

In de klinische studies bij de goedgekeurde indicaties zijn er over het algemeen geen verschillen waargenomen in werkzaamheid of veiligheid bij patiënten van 65 jaar en ouder die ustekinumab ontvingen ten opzichte van jongere patiënten. Het aantal patiënten van 65 jaar en ouder is echter niet groot genoeg om vast te stellen of zij anders reageren dan jongere patiënten. Omdat er bij de oudere populatie in het algemeen een hogere incidentie van infecties is, dient men voorzichtig te zijn bij het behandelen van ouderen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Levende vaccins mogen niet tegelijk met Fymkina toegediend worden.

Toediening van levende vaccins (zoals het BCG-vaccin) aan zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan ustekinumab wordt niet aanbevolen gedurende zes maanden na de geboorte of totdat de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn geworden (zie de rubrieken 4.4 en 4.6). Als er een duidelijk klinisch voordeel is voor de betreffende zuigeling, kan toediening van een levend vaccin op een eerder tijdstip worden overwogen, als de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn.

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij mensen. In de populatie-farmacokinetische analyses van de fase 3-studies werd het effect nagegaan van de meest gebruikte concomitante geneesmiddelen bij patiënten met psoriasis (waaronder paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylzuur, metformine, atorvastatine, levothyroxine) op de farmacokinetiek van ustekinumab. Er waren geen aanwijzingen voor een interactie met deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. De basis voor deze analyse was dat ten minste 100 patiënten (> 5% van de onderzochte populatie) gedurende ten minste 90% van de onderzoeksperiode gelijktijdig met deze geneesmiddelen waren behandeld. De farmacokinetiek van ustekinumab werd niet beïnvloed door gelijktijdig gebruik van MTX, NSAID's, 6 mercaptopurine, azathioprine en orale corticosteroiden bij patiënten met arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, of door eerdere blootstelling aan TNF $\alpha$ -remmers bij patiënten met arthritis psoriatica of de ziekte van Crohn, of door eerdere blootstelling aan biologische geneesmiddelen (TNF $\alpha$ -remmers en/of vedolizumab) bij patiënten met colitis ulcerosa.

De resultaten van een *in-vitro* studie suggereren niet dat dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten die gelijktijdig CYP450-substraten krijgen (zie rubriek 5.2).

In studies bij psoriasis zijn de veiligheid en effectiviteit van ustekinumab in combinatie met immunosuppressiva, waaronder biologische geneesmiddelen, of fototherapie, niet onderzocht. In studies bij arthritis psoriatica bleek gelijktijdig gebruik van MTX geen invloed te hebben op de veiligheid of werkzaamheid van ustekinumab. Uit studies bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa is niet gebleken dat gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva of corticosteroiden van invloed is op de veiligheid of werkzaamheid van ustekinumab (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 15 weken na de behandeling.

##### Zwangerschap

Gegevens van een bescheiden aantal prospectief verzamelde zwangerschappen na blootstelling aan ustekinumab met bekende uitkomsten, waaronder meer dan 450 zwangerschappen die werden blootgesteld tijdens het eerste trimester, wijzen niet op een verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen bij pasgeborenen.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

De beschikbare klinische ervaring is echter beperkt. Als voorzorgsmaatregel kan men het beste het gebruik van Fymiskina tijdens de zwangerschap vermijden.

Ustekinumab passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen geboren bij vrouwelijke patiënten die tijdens de zwangerschap met ustekinumab werden behandeld. De klinische gevolgen hiervan zijn onbekend; het risico van infectie bij zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan ustekinumab kan echter na de geboorte verhoogd zijn. Toediening van levende vaccins (zoals het BCG-vaccin) aan zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan ustekinumab wordt niet aanbevolen gedurende 6 maanden na de geboorte of totdat de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn geworden (zie de rubrieken 4.4 en 4.5). Als er een duidelijk klinisch voordeel is voor de betreffende zuigeling, kan toediening van een levend vaccin op een eerder tijdstip worden overwogen, als de ustekinumabconcentraties in serum bij de zuigeling ondetecteerbaar zijn.

##### Borstvoeding

Beperkte gegevens uit gepubliceerde literatuur duiden erop dat ustekinumab bij de mens in zeer kleine hoeveelheden wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of ustekinumab na inname systemisch wordt geabsorbeerd. Gezien de mogelijkheid van ongewenste reacties van ustekinumab bij kinderen die borstvoeding krijgen, moet worden besloten om ofwel de borstvoeding stop te zetten

tijdens de behandeling en tot 15 weken na de behandeling ofwel de behandeling met Fymkina stop te zetten, waarbij de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de Fymkina-behandeling voor de vrouw in aanmerking moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Het effect van ustekinumab op de vruchtbaarheid bij de mens werd nog niet geëvalueerd (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Fymkina heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen (> 5%) in gecontroleerde periodes van de klinische studies met ustekinumab bij volwassen patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waren nasofaryngitis en hoofdpijn. De meeste werden beschouwd als mild en noodzaakten geen stopzetting van de studiebehandeling. De meest ernstige bijwerkingen van ustekinumab die gemeld zijn, zijn ernstige overgevoeligheidsreacties met anafylaxie (zie rubriek 4.4). Het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar voor patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

#### Bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheidsgegevens die hieronder worden beschreven, zijn gebaseerd op blootstelling van volwassenen aan ustekinumab in 14 fase 2- en fase 3-studies bij 6.709 patiënten (4.135 met psoriasis en/of arthritis psoriatica, 1.749 met de ziekte van Crohn en 825 patiënten met colitis ulcerosa). Het gaat daarbij om blootstelling aan ustekinumab in de gecontroleerde en niet-gecontroleerde perioden van de klinische studies gedurende minstens 6 maanden of 1 jaar (respectievelijk 4.577 en 3.253 patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en om blootstelling gedurende ten minste 4 of 5 jaar (respectievelijk 1.482 en 838 patiënten met psoriasis).

Tabel 2 geeft een lijst van bijwerkingen weer uit de klinische studies bij volwassenen met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa en van bijwerkingen gemeld tijdens post-marketinggebruik. De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklassen en geordend naar frequentie, met de volgende definities: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

*Tabel 2 Lijst van bijwerkingen*

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie: Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak: Bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis, sinusitis Soms: Cellulitis, gebitsinfecties, herpes zoster, onderste luchtweginfectie, virale bovenste luchtweginfectie, vulvovaginale schimmelinfectie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms: Overgevoeligheidsreacties (waaronder rash, urticaria) Zelden: Ernstige overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie en angio-oedeem)
Psychische stoornissen	Soms: Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn Soms: Facialisverlamming
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak: Orofaryngeale pijn Soms: Neusverstopping Zelden: Allergische longblaasjesontsteking, eosinofiele pneumonie

	Zeer zelden: Organiserende pneumonie*
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak: Diarree, nausea, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: Pruritus Soms: Pustulaire psoriasis, huidexfoliatie, acne Zelden: Exfoliatieve dermatitis, overgevoeligheidsvasculitis Zeer zelden: Bulleus pemfigoïd, cutaneuze lupus erythematosus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak: Rugpijn, spierpijn, artralgie Zeer zelden: Lupusachtig syndroom
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak: Vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats Soms: Reacties op de injectieplaats (waaronder hemorrhagie, hematoom, induratie, zwelling en pruritus), asthenie

\* Zie rubriek 4.4, Systemische en respiratoire overgevoeligheidsreacties.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Infecties

In de placebogecontroleerde studies bij patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waren de percentages infecties of ernstige infecties bij patiënten behandeld met ustekinumab en degenen behandeld met placebo vergelijkbaar. In de placebogecontroleerde periode van deze klinische studies was het infectiecijfer 1,36 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab, en 1,34 bij patiënten behandeld met placebo. De incidentie van ernstige infecties was 0,03 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab (30 ernstige infecties in 930 patiëntjaren in *follow-up*) en 0,03 bij patiënten behandeld met placebo (15 ernstige infecties in 434 patiëntjaren in *follow-up*) (zie rubriek 4.4).

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde periodes van klinische studies bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, met gegevens van blootstelling van 11.581 patiëntjaren bij 6.709 patiënten, was de mediane *follow-up* 1,0 jaar: 1,1 jaar voor studies bij psoriatische aandoeningen, 0,6 jaar voor studies bij de ziekte van Crohn en 1,0 jaar voor studies bij colitis ulcerosa. Het infectiecijfer was 0,91 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab, en het cijfer van ernstige infecties was 0,02 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab (199 ernstige infecties in 11.581 patiëntjaren in *follow-up*). De gemelde ernstige infecties waren pneumonie, anaal abces, cellulitis, diverticulitis, gastro-enteritis en virale infecties.

In klinische studies ontwikkelden patiënten met latente tuberculose die tegelijkertijd werden behandeld met isoniazide geen tuberculose.

#### Maligniteiten

In de placebogecontroleerde periode van de klinische studies bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa was de incidentie van maligniteiten (uitgezonderd niet-melanome huidkanker) 0,11 per 100 patiëntjaren in *follow-up* voor patiënten behandeld met ustekinumab (1 patiënt in 929 patiëntjaren in *follow-up*), in vergelijking met 0,23 voor patiënten behandeld met placebo (1 patiënt in 434 patiëntjaren in *follow-up*). De incidentie van niet-melanome huidkanker was 0,43 per 100 patiëntjaren in *follow-up* voor patiënten behandeld met ustekinumab (4 patiënten in 929 patiëntjaren in *follow-up*) in vergelijking met 0,46 voor patiënten behandeld met placebo (2 patiënten in 433 patiëntjaren in *follow-up*).

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde periodes van klinische studies bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, met gegevens van blootstelling van 11.561 patiëntjaren bij 6.709 patiënten, was de mediane *follow-up* 1,0 jaar: 1,1 jaar voor studies bij psoriatische aandoeningen, 0,6 jaar voor studies bij de ziekte van Crohn en 1,0 jaar voor studies bij colitis ulcerosa. Maligniteiten, uitgezonderd niet-melanome huidkankers, werden gemeld bij 62 patiënten in 11.561 patiëntjaren in *follow-up* (incidentie bij de patiënten behandeld met ustekinumab: 0,54 per 100 patiëntjaren in *follow-up*). De incidentie van maligniteiten gemeld bij

patiënten behandeld met ustekinumab was vergelijkbaar met de incidentie verwacht in de algemene bevolking (gestandaardiseerde incidentieratio = 0,93 [95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,71, 1,20], aangepast voor leeftijd, geslacht en ras). De maligniteiten die het vaakst werden waargenomen, anders dan niet-melanome huidkanker, waren prostaat-, colorectaal-, melanoma- en borstkankers. De incidentie van niet-melanome huidkanker was voor patiënten behandeld met ustekinumab 0,49 per 100 patiëntjaren in *follow-up* (56 patiënten in 11.545 patiëntjaren in *follow-up*). De verhouding van patiënten met basaalcelhuidkankers ten opzichte van patiënten met plaveiselcelhuidkankers (3:1) is vergelijkbaar met de verhouding die verwacht kan worden bij de algemene bevolking (zie rubriek 4.4).

#### Overgevoeligheidsreacties

Tijdens de gecontroleerde periodes van klinische studies met ustekinumab bij psoriasis en arthritis psoriatica zijn rash en urticaria elk waargenomen bij < 1% van de patiënten (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

##### *Pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met plaque psoriasis*

De veiligheid van ustekinumab is onderzocht in twee fase 3-studies met pediatrische patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis. De eerste studie vond plaats bij 110 patiënten van 12 t/m 17 jaar die tot 60 weken werden behandeld en de tweede studie vond plaats bij 44 patiënten van 6 t/m 11 jaar die tot 56 weken werden behandeld. In het algemeen waren de bijwerkingen die in deze twee studies werden gemeld – met gegevens over de veiligheid tot 1 jaar – vergelijkbaar met de bijwerkingen die in eerdere studies werden gezien bij volwassenen met plaque psoriasis.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Eenmalige doses tot 6 mg/kg zijn in klinische onderzoeken intraveneus toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit. In geval van overdosering wordt het aanbevolen de patiënt te controleren op verschijnselen en symptomen van bijwerkingen en direct een geëigende symptomatische behandeling in te stellen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, interleukine-remmers, ATC-code: L04AC05

Fymkina is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu>).

#### Werkingsmechanisme

Ustekinumab is een geheel humaan IgG1κ-monoklonaal antilichaam dat met specificiteit bindt aan de gemeenschappelijke p40-eiwit-subeenheid van de humane cytokines interleukine (IL)-12 en IL-23. Ustekinumab remt de biologische activiteit van humaan IL-12 en IL-23 door p40 af te houden van binding aan het IL-12Rβ1-receptoreiwit dat tot expressie komt op het oppervlak van afweercellen. Ustekinumab kan niet binden aan IL-12 of IL-23 dat al aan de IL-12Rβ1-receptoren op het celoppervlak is gebonden. Derhalve is het niet waarschijnlijk dat ustekinumab bijdraagt aan de door complement of door antilichaam gemedieerde cytotoxiciteit van cellen met IL-12 en/of IL-23-receptoren. IL-12 en IL-23 zijn heterodimere cytokines afgegeven door geactiveerde antigeenpresenterende cellen zoals macrofagen en dendritische cellen, en beide cytokines hebben een rol bij afweerfuncties; IL-12 stimuleert de *natural killer* (NK)-cellen en bevordert de differentiatie van CD4+ T-cellen tot het T-helper 1 (Th1)-fenotype; IL-23 induceert de T-helper 17 (Th17)-route.

Abnormale regulatie van IL-12 en IL-23 is echter geassocieerd met immuungemedieerde aandoeningen zoals psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Door aan p40, de gemeenschappelijke subeenheid van IL-12 en IL-23, te binden, kan ustekinumab zijn klinische effecten bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa uitoefenen door de Th1- en Th17-cytokineroutes te onderbreken, die bij de pathologie van deze aandoeningen centraal staan.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn resulteerde behandeling met ustekinumab in een verlaging van ontstekingsmarkers, waaronder C-reactief proteïne (CRP) en fecaal calprotectine, in de inductiefase; dit effect hield aan in de onderhoudsfase. CRP werd beoordeeld tijdens de verlenging van de studie en de verminderingen waargenomen tijdens de onderhoudsfase werden over het algemeen tot en met week 252 gehandhaafd.

Bij patiënten met colitis ulcerosa resulteerde behandeling met ustekinumab in een verlaging van ontstekingsmarkers, waaronder CRP en fecaal calprotectine, in de inductiefase. Dit effect hield aan gedurende de onderhoudsfase en de studieverlenging tot en met week 200.

### Immunisatie

Gedurende de langdurige verlenging van Psoriasis studie 2 (PHOENIX 2) vertoonden volwassen patiënten die minstens 3,5 jaar behandeld werden met ustekinumab vergelijkbare antilichaamresponsen tegen zowel pneumokokkenpolysaccharide- als tetanusvaccins als een niet-systemisch behandelde psoriasis controlegroep. Een vergelijkbaar aantal volwassen patiënten ontwikkelde beschermende spiegels van anti-pneumokokken en anti-tetanus antilichamen en antilichaamtiteren waren vergelijkbaar tussen patiënten die met ustekinumab behandeld waren en controlepatiënten.

### Klinische werkzaamheid

#### Plaque psoriasis (volwassenen)

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werd beoordeeld bij 1.996 patiënten in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis en die in aanmerking kwamen voor fotherapie of systemische therapie. Daarnaast werden ustekinumab en etanercept vergeleken in een gerandomiseerde, actief-gecontroleerde studie, geblindeerd voor de beoordelaar, bij patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis met onvoldoende respons op, of een intolerantie of contra-indicatie voor ciclosporine, MTX of PUVA.

Psoriasis-studie 1 (PHOENIX 1) evalueerde 766 patiënten. 53% van deze patiënten was of niet-responsief, intolerant, of had een contra-indicatie voor andere systemische therapie.

Patiënten die bij randomisatie in de ustekinumab-groep kwamen, kregen doses van 45 mg of 90 mg in de weken 0 en 4, gevolgd door dezelfde dosis elke 12 weken. Patiënten die bij randomisatie werden toegewezen aan de placebobehandeling in week 0 en 4, kregen door cross-over ustekinumab (45 mg of 90 mg) in week 12 en 16 en vervolgens elke 12 weken. Patiënten die bij randomisatie aanvankelijk aan de ustekinumab-behandeling waren toegewezen, die een respons vertoonden op de Psoriasis Area and Severity Index (PASI)-75 (verbetering op de PASI van minstens 75% ten opzichte van *baseline*) in zowel week 28 als week 40, werden opnieuw gerandomiseerd om ofwel iedere 12 weken ustekinumab te krijgen of placebo (d.w.z. staken van de therapie). Patiënten die bij de tweede randomisatie in week 40 in de placebogroep kwamen, begonnen weer met ustekinumab in hun aanvankelijke doseringsschema als ze ten minste 50% van de verbetering op de PASI van week 40 verloren. Alle patiënten werden na de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling tot 76 weken opgevolgd.

Psoriasis-studie 2 (PHOENIX 2) evalueerde 1.230 patiënten. 61% van deze patiënten was of niet-responsief, intolerant, of had een contra-indicatie voor andere systemische therapie. Patiënten die bij randomisatie in de ustekinumab-groep kwamen, kregen doses van 45 mg of 90 mg in de weken 0 en 4, gevolgd door een bijkomende dosis in week 16.



Patiënten die bij randomisatie werden toegewezen aan de placebobehandeling in week 0 en 4, kregen door cross-over ustekinumab (45 mg of 90 mg) in week 12 en 16. Alle patiënten werden tot 52 weken na de eerste onderzoeksbehandeling opgevolgd.

In psoriasis-studie 3 (ACCEPT) werden 903 patiënten geëvalueerd met matige tot ernstige psoriasis met onvoldoende respons op, of een intolerantie of contra-indicatie voor andere systemische therapieën. Daarbij werd de werkzaamheid van ustekinumab vergeleken met die van etanercept en werd de veiligheid van ustekinumab en etanercept geëvalueerd. Tijdens het 12 weken durende actief-gecontroleerde deel van de studie werden patiënten gerandomiseerd om etanercept (50 mg tweemaal per week), ustekinumab 45 mg in week 0 en week 4, of ustekinumab 90 mg in week 0 en week 4 te ontvangen.

De *baseline*-kenmerken waren over het algemeen consistent over alle behandelgroepen in Psoriasis-studie 1 en 2, met een mediane *baseline*-PASI-score van 17 tot 18, een mediaan lichaamsoppervlak (*Body Surface Area*; BSA) van  $\geq 20$ , en een mediane *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) variërend van 10 tot 12. Ongeveer een derde (Psoriasis-studie 1) en een kwart (Psoriasis-studie 2) van de personen had psoriatische artritis (PsA). In Psoriasis-studie 3 werd eenzelfde ziekte-ernst waargenomen.

Het primaire eindpunt in deze studies was het percentage van de patiënten met een PASI-75-respons t.o.v. *baseline* in week 12 (zie tabel 3 en 4).

*Tabel 3 Samenvatting van de klinische respons in Psoriasis-studie 1 (PHOENIX 1) en Psoriasis-studie 2 (PHOENIX 2).*

	Week 12 2 doses (week 0 en week 4)			Week 28 3 doses (week 0, week 4 en week 16)	
	placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
<b>Psoriasis-studie 1</b>					
Aantal gerandomiseerde patiënten	255	255	256	250	243
Respons op PASI-50 N (%)	26 (10%)	213 (84%) <sup>a</sup>	220 (86%) <sup>a</sup>	228 (91%)	234 (96%)
Respons op PASI-75 N (%)	8 (3%)	171 (67%) <sup>a</sup>	170 (66%) <sup>a</sup>	178 (71%)	191 (79%)
Respons op PASI-90 N (%)	5 (2%)	106 (42%) <sup>a</sup>	94 (37%) <sup>a</sup>	123 (49%)	135 (56%)
PGAb 'verdwenen' of 'minimaal' N (%)	10 (4%)	151 (59%) <sup>a</sup>	156 (61%) <sup>a</sup>	146 (58%)	160 (66%)
Aantal patiënten $\leq 100$ kg	166	168	164	164	153
PASI-75-respons N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Aantal patiënten $> 100$ kg	89	87	92	86	90
PASI-75-respons N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
<b>Psoriasis-studie 2</b>					
Aantal gerandomiseerde patiënten	410	409	411	397	400
Respons op PASI-50 N (%)	41 (10%)	342 (84%) <sup>a</sup>	367 (89%) <sup>a</sup>	369 (93%)	380 (95%)
Respons op PASI-75 N (%)	15 (4%)	273 (67%) <sup>a</sup>	311 (76%) <sup>a</sup>	276 (70%)	314 (79%)
Respons op PASI-90 N (%)	3 (1%)	173 (42%) <sup>a</sup>	209 (51%) <sup>a</sup>	178 (45%)	217 (54%)
PGAb 'verdwenen' of 'minimaal' N (%)	18 (4%)	277 (68%) <sup>a</sup>	300 (73%) <sup>a</sup>	241 (61%)	279 (70%)
Aantal patiënten $\leq 100$ kg	290	297	289	287	280
PASI-75-respons N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Aantal patiënten $> 100$ kg	120	112	121	110	119
PASI-75-respons N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

<sup>a</sup> < 0,001 voor ustekinumab 45 mg of 90 mg ten opzichte van placebo.

<sup>b</sup> PGA = Algehele beoordeling door de arts (Physician Global Assessment)

**Tabel 4** Samenvatting van de klinische respons in week 12 in psoriasis-studie 3 (ACCEPT).

	<b>Psoriasis-studie 3</b>		
	Etanercept 24 doses (50 mg 2x per week)	Ustekinumab 2 doses (week 0 en week 4)	
		45 mg	90 mg
Aantal gerandomiseerde patiënten	347	209	347
PASI-50-respons N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) <sup>a</sup>
PASI-75-respons N (%)	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
PASI-90-respons N (%)	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>
PGA 'verdwenen' of 'minimaal' N (%)	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>
Aantal patiënten ≤ 100 kg	251	151	244
PASI-75-respons N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Aantal patiënten > 100 kg	96	58	103
PASI-75-respons N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

<sup>a</sup> p < 0,001 voor ustekinumab 45 mg of 90 mg ten opzichte van etanercept.

<sup>b</sup> p = 0,012 voor ustekinumab 45 mg ten opzichte van etanercept.

In Psoriasis-studie 1 was het handhaven van PASI-75 significant beter bij een continue behandeling dan bij staken van de behandeling (p < 0,001). Met beide doses van ustekinumab werden vergelijkbare resultaten gezien. Na 1 jaar (week 52) was 89% van de patiënten die bij de tweede randomisatie aan de onderhoudsbehandeling waren toegewezen responder op de PASI-75, tegen 63% van de patiënten die bij de tweede randomisatie placebo kregen (staken van de therapie) (p < 0,001). Na 18 maanden (week 76) was 84% van de patiënten die bij de tweede randomisatie aan de onderhoudsbehandeling waren toegewezen responder op de PASI-75, tegen 19% van de patiënten die bij de tweede randomisatie placebo kregen (staken van de therapie). Na 3 jaar (week 148) was 82% van de patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar de onderhoudsbehandeling responder op de PASI-75. Na 5 jaar (week 244) was 80% van de patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar de onderhoudsbehandeling responder op de PASI-75.

Bij de patiënten die bij de tweede randomisatie placebo kregen en die hun oorspronkelijke ustekinumab-behandelingschema weer oppakten na verlies van ≥ 50% van de verbetering op de PASI, bereikte 85% opnieuw een respons op de PASI-75 binnen 12 weken na het herstarten van de therapie.

In Psoriasis-studie 1 werden in week 2 en week 12 in iedere ustekinumab-behandelgroep significant grotere verbeteringen in de DLQI t.o.v. *baseline* aangetoond in vergelijking met placebo. De verbetering hield aan tot week 28. Evenzo werden in psoriasis-studie 2 significante verbeteringen gezien in week 4 en week 12, die aanhielden tot week 24. In Psoriasis-studie 1 waren de verbeteringen in nagelpsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index), in de totaalscores op de fysieke en de psychische items van de SF-36 en op de *Visual Analogue Scale* (VAS) voor jeuk ook in iedere ustekinumab-behandelgroep significant groter dan bij placebo. In Psoriasis-studie 2 waren ook de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) en de *Work Limitations Questionnaire* (WLQ) in iedere ustekinumab-behandelgroep significant meer verbeterd dan bij placebo.

#### Arthritis psoriatica (PsA) (volwassenen)

Het is aangetoond dat ustekinumab de klachten en symptomen, het lichamelijk functioneren en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven verbetert en de mate van progressie van perifere gewrichtsschade vermindert bij volwassen patiënten met actieve PsA.

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werd beoordeeld bij 927 patiënten in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij patiënten met actieve PsA (≥ 5 gezwollen gewrichten en ≥ 5 gevoelige gewrichten) ondanks niet-steroïde anti-inflammatoire (NSAID) of *disease-modifying anti-rheumatic drug* (DMARD) therapie. Patiënten in deze studies

hadden minstens 6 maanden een diagnose van PsA. Patiënten met elk subtype van PsA werden opgenomen, waaronder polyarticulaire artritis zonder evidentie van reumatoïde nodules (39%), spondylitis met perifere artritis (28%), asymmetrische perifere artritis (21%), betrokkenheid van de gewrichten tussen de distale falangen (12%) en arthritis mutilans (0,5%). In de beide studies hadden op *baseline* respectievelijk meer dan 70% en 40% van de patiënten enthesitis en dactylitis. De patiënten werden gerandomiseerd om subcutane behandeling te ontvangen met ustekinumab 45 mg, 90 mg, of placebo in de weken 0 en 4, gevolgd door een toediening elke 12 weken (q12w). Ongeveer 50% van de patiënten ging door met een stabiele dosis MTX ( $\leq 25$  mg/week).

In PsA studie 1 (PSUMMIT I) en PsA studie 2 (PSUMMIT II), was respectievelijk 80% en 86% van de patiënten eerder behandeld met DMARD's. In studie 1 was voorafgaande behandeling met een tumornecrosefactor (TNF) $\alpha$ -remmer niet toegestaan. In studie 2 was de meerderheid van de patiënten (58%, n = 180) eerder behandeld met één of meerdere TNF $\alpha$ -remmer(s), van wie meer dan 70% met hun TNF $\alpha$ -remmer was gestopt wegens gebrek aan werkzaamheid of intolerantie op enig moment.

#### *Klachten en symptomen*

Behandeling met ustekinumab leidde tot significante verbeteringen in de metingen van de ziekteactiviteit in week 24 in vergelijking met placebo. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat in week 24 ACR-20-respons vertoonde (ACR: *American College of Rheumatology*). De belangrijkste resultaten voor de werkzaamheid staan in onderstaande tabel 5.

*Tabel 5 Aantal patiënten dat in week 24 klinische respons bereikte in de Arthritis psoriatica-studie 1 (PSUMMIT I) en studie 2 (PSUMMIT II).*

	<b>Arthritis psoriatica studie 1</b>			<b>Arthritis psoriatica studie 2</b>		
	<b>PBO</b>	<b>45 mg</b>	<b>90 mg</b>	<b>PBO</b>	<b>45 mg</b>	<b>90 mg</b>
<b>Aantal gerandomiseerde patiënten</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>
ACR-20-respons, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>
ACR-50-respons, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>
ACR-70-respons, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>
<i>Aantal patiënten met BSA <math>\geq 3\%</math><sup>d</sup></i>	146	145	149	80	80	81
PASI-75-respons, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>
PASI-90-respons, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>
Gecombineerde PASI-75- en ACR-20-respons, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>
<b>Aantal patiënten <math>\leq 100</math> kg</b>	<b>154</b>	<b>153</b>	<b>154</b>	<b>74</b>	<b>74</b>	<b>73</b>
ACR-20-respons, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Aantal patiënten met BSA <math>\geq 3\%</math><sup>d</sup></i>	105	105	111	54	58	57
PASI-75-respons, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
<b>Aantal patiënten <math>&gt; 100</math> kg</b>	<b>52</b>	<b>52</b>	<b>50</b>	<b>30</b>	<b>29</b>	<b>31</b>

ACR-20-respons, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Aantal patiënten met BSA $\geq 3\%$ <sup>d</sup>	41	40	38	26	22	24
PASI-75-respons, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> p = NS

<sup>d</sup> Aantal patiënten met  $\geq 3\%$  BSA van de huid met psoriasis op *baseline*

ACR-20-, 50- en 70-responsen bleven verbeteren of werden behouden tot week 52 (PsA studie 1 en 2) en week 100 (PsA studie 1). In PsA studie 1 werden ACR-20-responsen bereikt in week 100 bij 57% en 64% voor respectievelijk 45 mg en 90 mg. In PsA studie 2 werden ACR-20-responsen bereikt in week 52 bij 47% en 48%, voor respectievelijk 45 mg en 90 mg.

Het deel van de patiënten dat een respons bereikte volgens aangepaste responscriteria voor PsA (PsARC) was in week 24 in de ustekinumab-groepen ook significant hoger in vergelijking met placebo. PsARC-responsen bleven behouden tot weken 52 en 100. Een groter deel van de patiënten behandeld met ustekinumab die als primaire presentatie spondylitis met perifere artritis hadden, vertoonde 50 en 70 procent verbetering op de *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) scores in vergelijking met degenen behandeld met placebo in week 24.

Bij de groepen die werden behandeld met ustekinumab waren de responsen vergelijkbaar bij patiënten die wel en die niet tegelijkertijd MTX ontvingen. De responsen bleven behouden tot weken 52 en 100. Patiënten die eerder met TNF $\alpha$ -remmers waren behandeld en die ustekinumab kregen, behaalden in week 24 een grotere respons dan patiënten die placebo kregen (de ACR-20-respons was in week 24 respectievelijk 37% en 34% voor 45 mg en 90 mg, tegenover 15% voor placebo; p < 0,05). De responsen bleven behouden tot week 52.

Voor patiënten met enthesitis en/of dactylitis op *baseline* werd in PsA studie 1 in week 24 een significante verbetering geconstateerd in de scores voor enthesitis en dactylitis in de ustekinumab-groepen, in vergelijking met placebo. In PsA studie 2 werd in de groep behandeld met ustekinumab 90 mg in week 24 een significante verbetering geconstateerd in de score voor enthesitis en een numerieke verbetering (niet statistisch significant) in de score voor dactylitis in vergelijking met placebo. Verbeteringen in de score voor enthesitis en in de score voor dactylitis bleven behouden tot weken 52 en 100.

#### *Radiografische respons*

Structurele schade in zowel de handen als de voeten werd uitgedrukt als verandering in de totale van der Heijde-Sharp score (vdH-S score) ten opzichte van *baseline*. Deze score was gemodificeerd voor PsA door de distale interfalangeale gewrichten van de hand eraan toe te voegen. Er werd een van tevoren vastgestelde integrale analyse uitgevoerd waarin de gegevens van 927 personen uit PsA studies 1 en 2 werden gecombineerd. Ustekinumab vertoonde een statistisch significante afname in de mate van progressie van structurele schade ten opzichte van placebo, gemeten als de verandering in de totale gemodificeerde vdH-S score t.o.v. *baseline* tot week 24 (gemiddelde  $\pm$  SD van de score was  $0,97 \pm 3,85$  in de placebogroep tegenover respectievelijk  $0,40 \pm 2,11$  en  $0,39 \pm 2,40$  in de ustekinumab-groepen met 45 mg (p < 0,05) en 90 mg (p < 0,001)). Dit effect werd gedreven door PsA studie 1. Het effect wordt beschouwd te zijn aangetoond ongeacht gelijktijdig gebruik van MTX, en bleef behouden tot weken 52 (integrale analyse) en 100 (PsA studie 1).

#### *Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven*

Patiënten behandeld met ustekinumab vertoonden een significante verbetering in lichamelijk functioneren, zoals gemeten met de *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI) in week 24. Het deel van de patiënten dat ten opzichte van *baseline* een klinisch betekenisvolle verbetering van  $\geq 0,3$  bereikte op de HAQ-DI score was in de ustekinumab-groepen ook significant

groter dan met placebo. Verbetering in HAQ-DI score ten opzichte van *baseline* bleef behouden tot weken 52 en 100.

In week 24 was er een significante verbetering in de DLQI-scores in de ustekinumab-groepen in vergelijking met placebo, die behouden bleef tot weken 52 en 100. In PsA studie 2 was er in week 24 een significante verbetering in de scores op de *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F) in de ustekinumab-groepen ten opzichte van placebo. Het deel van de patiënten dat een klinisch betekenisvolle verbetering in vermoeidheid bereikte (4 punten op de FACIT-F) was ook significant groter in de ustekinumab-groepen in vergelijking met placebo. Verbeteringen in FACIT-scores bleven behouden tot week 52.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat ustekinumab bevat in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### *Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten*

Het is aangetoond dat ustekinumab de tekenen en symptomen en de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven bij pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met plaque psoriasis verbetert.

#### *Adolescente patiënten (12-17 jaar)*

De werkzaamheid van ustekinumab werd onderzocht bij 110 pediatrische patiënten met een leeftijd van 12 t/m 17 jaar, met matige tot ernstige plaque psoriasis in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische fase 3-studie (CADMUS). De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel placebo (n = 37), ofwel de aanbevolen dosis ustekinumab (zie rubriek 4.2; n = 36) ofwel de helft van de aanbevolen dosis ustekinumab (n = 37) te ontvangen door middel van een subcutane injectie in week 0 en 4, gevolgd door een toediening elke 12 weken (q12w). In week 12 vond er een cross-over plaats van placebo-behandelde patiënten naar ustekinumab.

Patiënten met PASI  $\geq 12$ , PGA  $\geq 3$  en een voor ten minste 10% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA), die in aanmerking kwamen voor systemische therapie of fototherapie, waren geschikt om aan de studie deel te nemen. Ongeveer 60% van de patiënten was eerder blootgesteld geweest aan conventionele systemische therapie of fototherapie. Ongeveer 11% van de patiënten was eerder blootgesteld geweest aan biologische geneesmiddelen.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat een PGA-score ‘verdwenen’ (0) of ‘minimaal’ (1) bereikte in week 12. Secundaire eindpunten waren onder andere PASI 75, PASI 90, verandering t.o.v. *baseline* op de *Children’s Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), en de verandering t.o.v. *baseline* in de totale schaalscore van de PedsQL (*Paediatric Quality of Life Inventory*) in week 12. In week 12 vertoonden de personen behandeld met ustekinumab een significant grotere verbetering in hun psoriasis en hun gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven dan degenen behandeld met placebo (tabel 6).

Bij alle patiënten werd de werkzaamheid opgevolgd tot 52 weken na de eerste toediening van de studiemedicatie. Bij het eerste bezoek na *baseline* in week 4 was er in het percentage patiënten met een PGA-score ‘verdwenen’ (0) of ‘minimaal’ (1) en in het percentage dat PASI 75 bereikte een verschil zichtbaar tussen de groep behandeld met ustekinumab en de groep behandeld met placebo. Dit verschil was maximaal in week 12. Verbeteringen in PGA, PASI, CDLQI en PedsQL bleven behouden tot en met week 52 (tabel 6).

Tabel 6: *Samenvatting van de primaire en secundaire eindpunten in week 12 en week 52*

<b>Psoriasis-studie bij pediatrische patiënten (CADMUS) (leeftijd 12-17 jaar)</b>			
	<b>Week 12</b>		<b>Week 52</b>
	Placebo	Aanbevolen dosis ustekinumab	Aanbevolen dosis ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Gerandomiseerde patiënten	37	36	35

<b>PGA</b>			
PGA ‘verdwenen’ (0) of ‘minimaal’ (1)	2 (5.4%)	25 (69.4%) <sup>a</sup>	20 (57.1%)
PGA ‘verdwenen’ (0)	1 (2.7%)	17 (47.2%) <sup>a</sup>	13 (37.1%)
<b>PASI</b>			
Responders met PASI 75	4 (10.8%)	29 (80.6%) <sup>a</sup>	28 (80.0%)
Responders met PASI 90	2 (5.4%)	29 (80.6%) <sup>a</sup>	23 (65.7%)
Responders met PASI 100	1 (2.7%)	14 (38.9%) <sup>a</sup>	13 (37.1%)
<b>CDLQI</b>			
CDLQI van 0 of 1 <sup>b</sup>	6 (16.2%)	18 (50.0%) <sup>c</sup>	20 (57.1%)
<b>PedsQL</b>			
Verandering t.o.v. baseline Gemiddelde (SD) <sup>d</sup>	3.35 (10.04)	8.03 (10.44) <sup>e</sup>	7.26 (10.92)

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> CDLQI: De CDLQI is een dermatologie-instrument om het effect van een huidprobleem op de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven te meten bij pediatrie patiënten. CDLQI van 0 of 1 geeft aan dat er geen effect is op de kwaliteit van leven van het kind.

<sup>c</sup> p = 0,002

<sup>d</sup> PedsQL: De PedsQL is een algemene maat voor de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven, ontwikkeld voor gebruik bij kinderen en adolescenten. Voor de placebogroep in week 12, N = 36

<sup>e</sup> p = 0,028

Tijdens de placebogecontroleerde periode tot en met week 12 waren de werkzaamheid in zowel de groep met de aanbevolen dosis als de groep met de helft van de aanbevolen dosis over het algemeen vergelijkbaar wat betreft het primaire eindpunt (respectievelijk 69,4% en 67,6%). Daarentegen waren er tekenen van een dosis-respons voor de strengere werkzaamheidscriteria (bijv. PGA ‘verdwenen’ (0), PASI 90). Na week 12 was de werkzaamheid in de groep met de aanbevolen dosis over het algemeen hoger en bleef deze beter behouden dan in de groep met de helft van de aanbevolen dosis, waarbij een bescheiden verlies van werkzaamheid vaker werd waargenomen tegen het eind van elk doseringsinterval van 12 weken. De veiligheidsprofielen van de aanbevolen dosis en de helft van de aanbevolen dosis waren vergelijkbaar.

#### *Kinderen (6-11 jaar)*

De werkzaamheid van ustekinumab werd onderzocht bij 44 pediatrie patiënten in de leeftijd van 6 t/m 11 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis in een multicentrische eenarmige, open-label fase 3-studie (CADMUS Jr.). Patiënten werden behandeld met de aanbevolen dosis van ustekinumab (zie rubriek 4.2; n = 44) per subcutane injectie in de weken 0 en 4, gevolgd door toediening om de 12 weken (q12w).

Patiënten met PASI  $\geq 12$ , PGA  $\geq 3$  en een betrokken BSA van minstens 10%, die in aanmerking kwamen voor systemische therapie of fototherapie, konden deelnemen aan de studie. Ongeveer 43% van de patiënten was eerder blootgesteld geweest aan conventionele systemische therapie of fototherapie. Ongeveer 5% van de patiënten was eerder blootgesteld geweest aan een biologisch geneesmiddel.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat een PGA-score ‘verdwenen’ (0) of ‘minimaal’ (1) bereikte in week 12. Secundaire eindpunten waren onder andere PASI 75, PASI 90 en verandering t.o.v. *baseline* op de *Children’s Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) in week 12.

In week 12 vertoonden de personen behandeld met ustekinumab een significante verbetering in hun psoriasis en hun gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (tabel 7).

Bij alle patiënten werd de werkzaamheid opgevolgd tot 52 weken na de eerste toediening van de studiemedicatie. Het percentage patiënten met een PGA-score ‘verdwenen’ (0) of ‘minimaal’ (1) in week 12 was 77,3%. De werkzaamheid (gedefinieerd als PGA 0 of 1) werd al waargenomen op het eerste bezoek na *baseline* in week 4 en het percentage proefpersonen die een PGA-score bereikte van 0 of 1 nam toe t/m week 16 en bleef daarna relatief stabiel t/m week 52. Verbeteringen in PGA, PASI en CDLQI bleven behouden t/m week 52 (tabel 7).

Tabel 7 Samenvatting van de primaire en secundaire eindpunten in week 12 en week 52

<b>Psoriasis-studie bij pediatrische patiënten (CADMUS Jr.) (leeftijd 6-11 jaar)</b>		
	<b>Week 12</b>	<b>Week 52</b>
	Aanbevolen dosis ustekinumab	Aanbevolen dosis ustekinumab
	N (%)	N (%)
Ingesloten patiënten	44	41
<b>PGA</b>		
PGA 'verdwenen' (0) of 'minimaal' (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA 'verdwenen' (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
<b>PASI</b>		
Responders met PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
Responders met PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
Responders met PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
<b>CDLQIa</b>		
Patiënten met een CDLQI > 1 op baseline	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI van 0 of 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

a CDLQI: De CDLQI is een dermatologie-instrument om het effect van een huidprobleem op de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven te meten bij pediatrische patiënten. CDLQI van 0 of 1 geeft aan dat er geen effect is op de kwaliteit van leven van het kind.

### Ziekte van Crohn

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab zijn onderzocht in drie, in meerdere centra uitgevoerde, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn (score van de activiteitsindex van de ziekte van Crohn [*Crohn's Disease Activity Index*; CDAI] van  $\geq 220$  en  $\leq 450$ ). Het klinische ontwikkelingsprogramma bestond uit twee studies van 8 weken voor de intraveneuze inductietherapie (UNITI-1 en UNITI-2), gevolgd door een studie van 44 weken voor de subcutane onderhoudsbehandeling met gerandomiseerde stopzetting van de actieve behandeling (IM-UNITI), een behandelingsperiode van in totaal 52 weken.

In de studies voor de inductietherapie waren 1.409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640) patiënten opgenomen. Het primaire eindpunt voor de beide studies voor de inductietherapie was het percentage patiënten met een klinische respons (gedefinieerd als een verlaging van de CDAI-score met  $\geq 100$  punten) in week 6. Er zijn voor beide studies tot en met week 8 gegevens over de werkzaamheid verzameld en geanalyseerd. Gelijktijdige toediening van orale corticosteroïden, immunomodulatoren, aminosalicylaten en antibiotica was toegestaan en 75% van de patiënten werd doorbehandeld met minstens één van deze middelen. In beide studies werden de patiënten in week 0 gerandomiseerd naar behandeling met een eenmalige intraveneuze toediening van óf de aanbevolen, op het lichaamsgewicht afgestemde dosis van ongeveer 6 mg/kg (zie rubriek 4.2 van de SmPC voor Fymkina 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie), óf een vaste dosis van 130 mg ustekinumab, óf een placebo.

De patiënten in de UNITI-1-studie hadden niet gereageerd op voorafgaande anti-TNF $\alpha$ -therapie of verdroegen deze therapie niet. Ongeveer 48% had niet gereageerd op 1 voorafgaande anti-TNF $\alpha$ -therapie en 52% had niet gereageerd op 2 of 3 voorafgaande anti-TNF $\alpha$ -therapieën. In deze studie reageerde 29,1% van de patiënten primair onvoldoende (primaire *non-responders*), reageerde 69,4% aanvankelijk wel maar later niet meer (secundaire *non-responders*) en verdroeg 36,4% geen behandeling met TNF $\alpha$ -remmers.

De patiënten in de UNITI-2-hadden niet gereageerd op minstens één conventionele therapie, waaronder corticosteroïden of immunomodulatoren, en deze patiënten waren óf nog niet eerder met een TNF $\alpha$ -remmer behandeld (68,6%), óf wel eerder succesvol met een TNF $\alpha$ -remmer behandeld (31,4%).

In zowel de UNITI-1-studie als de UNITI-2-studie was het percentage patiënten met een klinische respons en remissie significant groter in de groep die met ustekinumab was behandeld dan in de groep die met placebo was behandeld (tabel 8). De klinische respons en remissie bij de patiënten die met ustekinumab waren behandeld waren in week 3 al significant en bleven toenemen tot en met week 8. In deze studies voor de inductietherapie was de werkzaamheid in de groep met de op het lichaamsgewicht afgestemde dosering beter en langduriger dan in de groep met de vaste dosering van 130 mg. De op het lichaamsgewicht afgestemde dosering is daarom de aanbevolen dosering voor de intraveneuze inductietherapie.

**Tabel 8:** Optreden van een klinische respons en remissie in UNITI-1 en UNITI-2

	<b>UNITI-1*</b>		<b>UNITI-2**</b>	
	<b>Placebo N = 247</b>	<b>Aanbevolen dosis van ustekinumab N = 249</b>	<b>Placebo N = 209</b>	<b>Aanbevolen dosis van ustekinumab N = 209</b>
Klinische remissie, week 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) <sup>a</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>a</sup>
Klinische respons (≥ 100 punten), week 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>a</sup>
Klinische respons (≥ 100 punten), week 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>a</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>a</sup>
Respons ≥ 70 punten, week 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
Respons ≥ 70 punten, week 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>b</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>a</sup>

Klinische remissie wordt gedefinieerd als een CDAI-score < 150; klinische respons wordt gedefinieerd als een verlaging van de CDAI-score met minstens 100 punten of het optreden van klinische remissie. Respons ≥ 70 punten wordt gedefinieerd als een verlaging van de CDAI-score met minstens 70 punten.

\* Patiënten bij wie TNFα-remmers hebben gefaald

\*\* Patiënten bij wie conventionele therapie heeft gefaald

a p < 0,001

b p < 0,01

De studie voor de onderhoudsbehandeling (IM-UNITI) betreft een evaluatie van 388 patiënten bij wie er in week 8 in de UNITI-1- en UNITI-2-studie voor de inductietherapie met ustekinumab een klinische respons van ≥ 100 punten werd bereikt. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar een subcutane onderhoudsbehandeling volgens een doseringsschema van óf 90 mg ustekinumab om de 8 weken, óf 90 mg ustekinumab om de 12 weken, óf naar behandeling met placebo gedurende 44 weken (zie rubriek 4.2 voor de aanbevolen dosering bij de onderhoudsbehandeling).

In de met ustekinumab behandelde groepen was er in week 44 bij een significant hoger percentage van de patiënten nog steeds sprake van klinische remissie en klinische respons dan in de groep met placebo (zie tabel 9).

**Tabel 9:** Aanhouden van de klinische respons en remissie in IM-UNITI (week 44; 52 weken na de start van de inductiedosis)

	<b>Placebo*</b>  <b>N = 131<sup>†</sup></b>	<b>90 mg ustekinumab om de 8 weken N = 128<sup>†</sup></b>	<b>90 mg ustekinumab om de 12 weken N = 129<sup>†</sup></b>
Klinische remissie	36%	53% <sup>a</sup>	49% <sup>b</sup>
Klinische respons	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>
Klinische remissie zonder corticosteroïden	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>
Klinische remissie bij patiënten: die bij de start van de onderhoudsbehandeling in remissie waren	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>a</sup>	56% (44/78)



die startten vanuit studie CRD3002 <sup>‡</sup>	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>c</sup>	57% (41/72)
die niet eerder met een TNF $\alpha$ -remmer waren behandeld	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>c</sup>	57% (30/53)
die startten vanuit studie CRD3001 <sup>§</sup>	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinische remissie wordt gedefinieerd als een CDAI-score < 150; klinische respons wordt gedefinieerd als een verlaging van de CDAI-score met minstens 100 punten of het optreden van klinische remissie

\* De placebogroep bestond uit patiënten met een klinische respons op ustekinumab die bij de start van de onderhoudsbehandeling naar behandeling met een placebo werden gerandomiseerd.

† Patiënten met een klinische respons op ustekinumab van  $\geq 100$  punten bij de start van de onderhoudsbehandeling

‡ Patiënten bij wie conventionele therapie heeft gefaald maar behandeling met TNF $\alpha$ -remmers niet

§ Patiënten bij wie TNF $\alpha$ -remmers hebben gefaald/die TNF $\alpha$ -remmers niet verdroegen

<sup>a</sup>  $p < 0,01$

<sup>b</sup>  $p < 0,05$

<sup>c</sup> nominaal significant ( $p < 0,05$ )

In IM-UNITI hield bij behandeling om de 12 weken de klinische respons op ustekinumab bij 29 van de 129 patiënten geen stand, deze patiënten mochten overstappen op behandeling met ustekinumab om de 8 weken. Verlies van respons werd vastgesteld als een CDAI-score van  $\geq 220$  punten en een stijging van  $\geq 100$  punten ten opzichte van de CDAI-score op *baseline*. Bij 41,4% van deze patiënten werd 16 weken na aanpassing van de dosis een klinische remissie bereikt.

Patiënten bij wie er in de UNITI-1- en UNITI-2-studie in week 8 geen sprake was van een klinische respons op ustekinumab voor inductietherapie werden opgenomen in het niet-gerandomiseerde deel van de studie voor de onderhoudsbehandeling (IM-UNITI) en kregen op dat moment een subcutane injectie van 90 mg ustekinumab. Acht weken later bereikte 50,5% van deze patiënten een klinische respons waarna bij deze patiënten de onderhoudsbehandeling werd voortgezet met toediening om de 8 weken. Bij deze patiënten met de voortgezette onderhoudsbehandeling was er in week 44 bij 68,1% nog steeds sprake van een klinische respons en bij 50,2% was er sprake van een klinische remissie, percentages die overeenkomen met die bij patiënten met een initiële respons op ustekinumab tijdens de inductietherapie.

Bij de start van de studie voor de onderhoudsbehandeling werden de 131 patiënten die een klinische respons op ustekinumab hadden tijdens de inductietherapie, gerandomiseerd naar behandeling met een placebo. Bij 51 van deze 131 patiënten hield deze klinische respons vervolgens geen stand, waarna deze 51 patiënten werden behandeld met 90 mg ustekinumab subcutaan om de 8 weken. Bij de meerderheid van de patiënten bij wie de klinische respons geen stand hield, werd de behandeling met ustekinumab binnen 24 weken na de infusie voor de inductietherapie hervat. Bij 70,6% van deze 51 patiënten werd 16 weken na toediening van de eerste subcutane dosis ustekinumab een klinische respons bereikt en bij 39,2% een klinische remissie.

In de IM-UNITI-studie kwamen de patiënten die de studie tot en met week 44 hadden voltooid, in aanmerking voor voortzetting van behandeling in een verlenging van de studie. Bij de 567 patiënten die deelnamen aan en behandeld werden met ustekinumab in de verlenging van de studie bleven de klinische remissie en respons in het algemeen gehandhaafd tot en met week 252, zowel bij patiënten bij wie TNF-therapieën hadden gefaald als bij patiënten bij wie conventionele therapieën hadden gefaald.

Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld in deze studieverlenging met behandeling tot maximaal 5 jaar bij patiënten met de ziekte van Crohn.

### Endoscopie

In een substudie werd bij 252 patiënten met een geschikte endoscopische ziekteactiviteit op *baseline* het endoscopisch uiterlijk van het slijmvlies geëvalueerd. Het primaire eindpunt was de verandering in ziekteactiviteit op basis van de SES-CD-score (*Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*) ten opzichte van de uitgangswaarde. Deze score heeft betrekking op 5 over het ileum en colon verspreide segmenten en is samengesteld uit: aanwezigheid/grootte van ulcera, percentage van het slijmvliesoppervlak bedekt met ulcera, percentage van het slijmvliesoppervlak met

andere afwijkingen en aanwezigheid/type van vernauwing/stricturen. Na een eenmalige intraveneuze dosis voor inductietherapie was de verandering in de SES-CD-score in week 8 groter in de groep met ustekinumab (n = 155, gemiddelde verandering = -2,8) dan in de groep met placebo (n = 97, gemiddelde verandering = -0,7, p = 0,012).

#### *Fistelrespons*

In een subgroep patiënten met drainerende fistels bij aanvang van de studie (8,8%; n = 26), was er na 44 weken bij 12 van de 15 (80%) met ustekinumab behandelde patiënten sprake van een fistelrespons (gedefinieerd als  $\geq 50\%$  minder drainerende fistels ten opzichte van de baseline van de studie voor de inductietherapie), vergeleken met 5 van de 11 (45,5%) met placebo behandelde patiënten.

#### *Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven*

De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven is beoordeeld aan de hand van de Inflammatoire Darmziekten Vragenlijst (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) en de SF-36-vragenlijst. In vergelijking met patiënten met placebo was er bij patiënten die met ustekinumab waren behandeld in week 8 sprake van een grotere statistisch significante, klinisch belangrijke verbetering van de totaalscore voor de IBDQ en de samenvattende score voor de mentale component van de SF-36, in zowel UNITI-1 als UNITI-2, en de samenvattende score voor de fysieke component van de SF-36 in UNITI-2. In vergelijking met patiënten met placebo hield de verbetering van deze scores in het algemeen beter stand tot en met week 44 bij patiënten die in de IM-UNITI-studie met ustekinumab waren behandeld. Verbetering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bleef in het algemeen gehandhaafd tijdens de studieverlenging tot en met week 252.

#### Colitis ulcerosa

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde multicentrische studies bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12; Endoscopie-subscore  $\geq 2$ ). Het klinisch ontwikkelingsprogramma bestond uit één intraveneuze inductie studie (UNIFI-I genoemd) met behandeling tot maximaal 16 weken, gevolgd door een studie met subcutane onderhoudsbehandeling van 44 weken met gerandomiseerde terugtrekking (UNIFI-M genoemd), die samen minstens 52 weken therapie besloegen.

De werkzaamheidsresultaten weergegeven voor UNIFI-I en UNIFI-M zijn gebaseerd op centrale review van endoscopieën.

In UNIFI-I werden 961 patiënten geïncludeerd. Het primaire eindpunt voor de inductiestudie was het percentage proefpersonen dat op week 8 in klinische remissie was. Patiënten werden gerandomiseerd om in week 0 een eenmalige intraveneuze toediening te ontvangen van ofwel de aanbevolen op gewicht gebaseerde dosis ustekinumab van ongeveer 6 mg/kg (zie tabel 1, rubriek 4.2), ofwel een vastgestelde dosis van 130 mg ustekinumab, of placebo.

Gelijktijdige toedieningen van orale corticosteroïden, immunomodulatoren en aminosalicylaten waren toegestaan en 90% van de patiënten bleef minstens een van deze medicamenten ontvangen. Bij de ingesloten patiënten moesten conventionele therapie (corticosteroïden of immunomodulatoren) of minstens één biologisch geneesmiddel (een TNF $\alpha$ -remmer en/of vedolizumab) hebben gefaald. Bij 49% van de patiënten had conventionele therapie gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet (van deze patiënten had 94% geen biologisch geneesmiddel gehad). Bij 51% van de patiënten had een biologisch geneesmiddel gefaald of kon men het niet verdragen. Bij ongeveer 50% van de patiënten had minstens één eerdere anti-TNF $\alpha$ -therapie gefaald (van wie 48% primaire non-responder was) en bij 17% hadden zowel minstens één anti-TNF $\alpha$ -therapie als vedolizumab gefaald.

In UNIFI-I was op week 8 een significant hoger percentage patiënten in klinische remissie in de groep behandeld met ustekinumab in vergelijking met placebo (tabel 10). Al in week 2, het vroegste geplande studiebezoek, en bij elk daaropvolgende bezoek, had een hoger percentage ustekinumab-patiënten geen rectale bloeding of bereikte een normale ontlastingsfrequentie in vergelijking met placebo-patiënten. Al in week 2 werden er significante verschillen waargenomen tussen ustekinumab en placebo in de partiële Mayo-score en in symptomatische remissie.

De werkzaamheid was op geselecteerde eindpunten hoger in de groep met op gewicht gebaseerde dosis (6 mg/kg) dan bij de groep met de dosis van 130 mg. Daarom wordt de op gewicht gebaseerde dosis de aanbevolen dosis voor intraveneuze inductie.

Tabel 10: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsresultaten in UNIFI-I (week 8)

	Placebo N = 319	Aanbevolen dosis ustekinumab <sup>‡</sup> N = 322
Klinische remissie*	5%	16% <sup>a</sup>
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	9% (15/158)	19% (29/156) <sup>c</sup>
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald <sup>¥</sup>	1% (2/161)	13% (21/166) <sup>b</sup>
Bij patiënten bij wie zowel een TNF $\alpha$ -remmer als vedolizumab hadden gefaald	0% (0/47)	10% (6/58) <sup>c</sup>
Klinische respons <sup>§</sup>	31%	62% <sup>a</sup>
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	35% (56/158)	67% (104/156) <sup>b</sup>
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald <sup>¥</sup>	27% (44/161)	57% (95/166) <sup>b</sup>
Bij patiënten bij wie zowel een TNF $\alpha$ -remmer als vedolizumab hadden gefaald	28% (13/47)	52% (30/58) <sup>c</sup>
Genezing van de mucosa <sup>†</sup>	14%	27% <sup>a</sup>
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	21% (33/158)	33% (52/156) <sup>c</sup>
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald	7% (11/161)	21% (35/166) <sup>b</sup>
Symptomatische remissie <sup>‡</sup>	23%	45% <sup>b</sup>
Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa <sup>‡</sup>	8%	21% <sup>b</sup>

<sup>‡</sup> Infusiedosis van ustekinumab gebruikmakend van het op gewicht gebaseerde doseringsregime zoals gespecificeerd in tabel 1.

\* Klinische remissie is gedefinieerd als een Mayo-score  $\leq 2$  punten, waarbij geen individuele subscore hoger is dan 1.

§ Klinische respons is gedefinieerd als een afname in de Mayo-score met  $\geq 30\%$  en  $\geq 3$  punten t.o.v. *baseline*, met ofwel een afname t.o.v. *baseline* in de subscore rectale bloeding van  $\geq 1$  of een subscore rectale bloeding van 0 of 1.

¥ Een TNF $\alpha$ -remmer en/of vedolizumab.

† Genezing van de mucosa is gedefinieerd als een Mayo-endoscopiescore van 0 of 1.

‡ Symptomatische remissie is gedefinieerd als een Mayo-subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1 en een subscore rectale bloeding van 0.

‡ Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa is gedefinieerd als een subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1, een subscore rectale bloeding van 0 en een endoscopie-subscore van 0 of 1.

a  $p < 0,001$

b Nominaal significant ( $p < 0,001$ )

c Nominaal significant ( $p < 0,05$ )

In UNIFI-M werden 523 patiënten geëvalueerd die een klinische respons bereikten met een eenmalige intraveneuze toediening van ustekinumab in UNIFI-I. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar een subcutane onderhoudsbehandeling volgens een doseringsschema van óf 90 mg ustekinumab om de 8 weken, óf 90 mg ustekinumab om de 12 weken, óf naar behandeling met placebo gedurende 44 weken (zie rubriek 4.2 van de SmPC voor Fymkina oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, voor de aanbevolen dosering bij de onderhoudsbehandeling).

In de met ustekinumab behandelde groepen was er in week 44 bij een significant hoger percentage van de patiënten nog steeds sprake van klinische remissie dan in de groep met placebo (zie tabel 11).

Tabel 11: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsmaten in UNIFI-M (week 44; 52 weken na instelling van de inductiedosis)

	<b>Placebo*</b> N = 175	<b>90 mg ustekinumab om de 8 weken</b> N = 176	<b>90 mg ustekinumab om de 12 weken</b> N = 172
Klinische remissie**	24%	44% <sup>a</sup>	38% <sup>b</sup>
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	31% (27/87)	48% (41/85) <sup>d</sup>	49% (50/102) <sup>d</sup>
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald <sup>¥</sup>	17% (15/88)	40% (36/91) <sup>c</sup>	23% (16/70) <sup>d</sup>
Bij patiënten bij wie zowel een TNF $\alpha$ -remmer als vedolizumab hadden gefaald	15% (4/27)	33% (7/21) <sup>e</sup>	23% (5/22) <sup>e</sup>
Aanhouden van klinische respons t/m week 44 <sup>§</sup>	45%	71% <sup>a</sup>	68% <sup>a</sup>
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	51% (44/87)	78% (66/85) <sup>c</sup>	77% (78/102) <sup>c</sup>
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald <sup>¥</sup>	39% (34/88)	65% (59/91) <sup>c</sup>	56% (39/70) <sup>d</sup>
Bij patiënten bij wie zowel een TNF $\alpha$ -remmer als vedolizumab hadden gefaald	41% (11/27)	67% (14/21) <sup>e</sup>	50% (11/22) <sup>e</sup>
Genezing van de mucosa <sup>†</sup>	29%	51% <sup>a</sup>	44% <sup>b</sup>
Aanhouden van klinische remissie t/m week 44 <sup>£</sup>	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) <sup>c</sup>
Klinische remissie zonder corticosteroiden <sup>€</sup>	23%	42% <sup>a</sup>	38% <sup>b</sup>
Aanhoudende remissie <sup>‡</sup>	35%	57% <sup>c</sup>	48% <sup>d</sup>
Symptomatische remissie <sup>‡</sup>	45%	68% <sup>c</sup>	62% <sup>d</sup>
Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa <sup>‡</sup>	28%	48% <sup>c</sup>	41% <sup>d</sup>

\* Na respons op ustekinumab i.v.

\*\* Klinische remissie is gedefinieerd als een Mayo-score  $\leq 2$  punten, waarbij geen individuele subscore hoger is dan 1.

§ Klinische respons is gedefinieerd als een afname in de Mayo-score met  $\geq 30\%$  en  $\geq 3$  punten t.o.v. *baseline*, met ofwel een afname t.o.v. *baseline* in de subscore rectale bloeding van  $\geq 1$  of een subscore rectale bloeding van 0 of 1.

¥ Een TNF $\alpha$ -remmer en/of vedolizumab.

† Genezing van de mucosa is gedefinieerd als een Mayo-endoscopiescore van 0 of 1.

£ Aanhouden van klinische remissie t/m week 44 is gedefinieerd als patiënten in klinische remissie t/m week 44 onder patiënten in klinische remissie aan het begin van de onderhoudsbehandeling.

€ Klinische remissie zonder corticosteroiden is gedefinieerd als patiënten in klinische remissie in week 44 die geen corticosteroiden ontvangen.

‡ Aanhoudende remissie is gedefinieerd als gedeeltelijke Mayo-remissie bij  $\geq 80\%$  van alle bezoeken voor week 44 en in partiële Mayo-remissie op het laatste bezoek (week 44).

‡ Symptomatische remissie is gedefinieerd als een Mayo-subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1 en een subscore rectale bloeding van 0.

‡ Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa is gedefinieerd als een subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1, een subscore rectale bloeding van 0 en een endoscopie-subscore van 0 of 1.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$

<sup>b</sup>  $p < 0,05$

<sup>c</sup> Nominaal significant ( $p < 0,001$ )

<sup>d</sup> Nominaal significant ( $p < 0,05$ )

<sup>e</sup> Niet statistisch significant

Het gunstige effect van ustekinumab op de klinische respons, genezing van de mucosa en klinische remissie werd waargenomen bij inductie en bij onderhoudsbehandeling, zowel bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald maar een biologische therapie niet, als bij degenen bij wie minstens

één eerdere behandeling met een TNF $\alpha$ -remmer had gefaald, waaronder patiënten met een primaire non-respons op therapie met een TNF $\alpha$ -remmer. Een gunstig effect werd ook waargenomen bij inductie bij patiënten bij wie minstens één eerdere behandeling met een TNF $\alpha$ -remmer en vedolizumab had gefaald, hoewel het aantal patiënten in deze subgroep te klein was om definitieve conclusies te trekken over het gunstige effect tijdens onderhoudstherapie in deze groep.

#### *Responders in week 16 na inductie met ustekinumab*

Met ustekinumab behandelde patiënten bij wie er in week 8 van UNIFI-I geen respons was, ontvingen een subcutane toediening van 90 mg ustekinumab in week 8 (36% van de patiënten). Van die patiënten bereikte 9% van de patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd tot de aanbevolen inductiedosis klinische remissie en bereikte 58% klinische respons in week 16.

Patiënten die in week 8 geen klinische respons vertoonden op inductie met ustekinumab in de UNIFI-I-studie, maar die wel respons vertoonden in week 16 (157 patiënten), kwamen in het niet-gerandomiseerde deel van UNIFI-M en bleven om de 8 weken een onderhoudsdosis ontvangen; een meerderheid van deze patiënten (62%) behield de respons en 30% bereikte remissie in week 44.

#### *Studieverlenging*

In UNIFI kwamen patiënten die de studie tot en met week 44 hadden afgerond in aanmerking voor voortzetting van de behandeling in een studieverlenging. Van de 400 patiënten die deelnamen aan en behandeld werden met ustekinumab elke 12 of 8 weken in de studieverlenging, werd de symptomatische remissie over het algemeen gehandhaafd tot en met week 200 voor patiënten bij wie conventionele therapie (maar niet biologische therapie) had gefaald en bij wie biologische therapie had gefaald, inclusief degenen bij wie zowel de anti-TNF- als de vedolizumab-therapie had gefaald. Van de patiënten die 4 jaar behandeling met ustekinumab kregen en werden beoordeeld met de volledige Mayo-score bij onderhoudsweek 200, behield 74,2% (69/93) en 68,3% (41/60) respectievelijk mucosale genezing en klinische remissie.

In deze studieverlenging met een behandeling tot 4 jaar bij patiënten met colitis ulcerosa werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

#### *Endoscopische normalisatie*

Endoscopische normalisatie was gedefinieerd als een Mayo endoscopie-subscore van 0 en werd al in week 8 van UNIFI-I waargenomen. In week 44 van UNIFI-M werd het bereikt bij respectievelijk 24% en 29% van de patiënten die om de 12 of om de 8 weken werden behandeld met ustekinumab, tegenover 18% van de patiënten in de placebogroep.

#### *Histologische en histo-endoscopische genezing van de mucosa*

Histologische genezing (gedefinieerd als infiltratie van neutrofielen in < 5% van de crypten, geen destructie van de crypten en geen erosies, ulceraties of granulatieweefsel) werd beoordeeld in week 8 van UNIFI-I en week 44 van UNIFI-M. In week 8, na een eenmalige intraveneuze inductiedosis, bereikte een significant groter deel van de patiënten in de groep met de aanbevolen dosering histologische genezing (36%) vergeleken met patiënten in de placebogroep (22%). In week 44 werd aanhouden van dit effect waargenomen bij significant meer patiënten met histologische genezing in de groep met ustekinumab om de 12 weken (54%) en om de 8 weken (59%) in vergelijking met placebo (33%).

Een gecombineerd eindpunt van histo-endoscopische genezing van de mucosa - gedefinieerd als proefpersonen met zowel genezing van de mucosa als histologische genezing - werd geëvalueerd in week 8 van UNIFI-I en in week 44 van UNIFI-M. Patiënten die ustekinumab kregen in de aanbevolen dosering vertoonden significante verbeteringen op het eindpunt van histo-endoscopische genezing van de mucosa in week 8 (18%) in vergelijking met de placebogroep (9%). In week 44 werd aanhouden van dit effect waargenomen bij significant meer patiënten met histo-endoscopische genezing van de mucosa in de groepen die ustekinumab kregen om de 12 weken (39%) en om de 8 weken (46%) vergeleken met placebo (24%).

#### *Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven*

De gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld aan de hand van de Inflammatoire Darmziekten Vragenlijst (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ), de SF-36-vragenlijst en de EuroQoL-5D (EQ-5D)-vragenlijst.

In week 8 van UNIFI-I vertoonden patiënten die ustekinumab ontvingen significant grotere en klinisch relevante verbeteringen op de IBDQ-totaalscore, de EQ-5D en de EQ-5D VAS, en op de SF-36 samenvattingsscore van de psychische component en de SF-36 samenvattingsscore van de lichamelijke component in vergelijking met placebo. Deze verbeteringen bleven gehandhaafd bij patiënten behandeld met ustekinumab in UNIFI-M t/m week 44. De verbetering van de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten door IBDQ en SF-36, werd over het algemeen gehandhaafd tijdens de studieverlenging tot en met week 200.

Patiënten die ustekinumab ontvingen, ervoeren significant meer verbeteringen in arbeidsproductiviteit - zoals werd vastgesteld aan de hand van grotere afname in de algehele arbeidsbelemmering - en in belemmering van activiteiten - zoals vastgesteld met de WPAI-GH vragenlijst - dan patiënten die placebo kregen.

#### *Hospitalisaties en colitis ulcerosa (CU)-gerelateerde chirurgie*

Tot en met week 8 van UNIFI-I waren de percentages proefpersonen met CU-gerelateerde hospitalisaties significant lager voor proefpersonen in de groep met de aanbevolen dosis ustekinumab (1,6%, 5/322) vergeleken met proefpersonen in de placebogroep (4,4%, 14/319) en er waren geen proefpersonen die CU-gerelateerde chirurgie ondergingen in de groep van proefpersonen die de aanbevolen inductiedosis ustekinumab ontvingen, vergeleken met 0,6% (2/319) proefpersonen in de placebogroep.

Tot en met week 44 van UNIFI-M werd een significant lager aantal CU-gerelateerde hospitalisaties waargenomen bij proefpersonen in de gecombineerde ustekinumab-groep (2,0%, 7/348) vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (5,7%, 10/175). Een numeriek lager aantal proefpersonen in de ustekinumab-groep (0,6%, 2/348) onderging CU-gerelateerde chirurgie vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (1,7%, 3/175) t/m week 44.

#### Immunogeniciteit

Tijdens behandeling met ustekinumab kunnen zich antilichamen tegen ustekinumab ontwikkelen. De meeste daarvan zijn neutraliserende antilichamen. De vorming van antilichamen tegen ustekinumab wordt in verband gebracht met een verhoogde klaring en verminderde werkzaamheid van ustekinumab, behalve bij patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. Bij hen werd geen verminderde werkzaamheid waargenomen. Er is geen duidelijke correlatie tussen de aanwezigheid van antilichamen tegen ustekinumab en het optreden van injectieplaatsreacties.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat ustekinumab bevat in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

De mediane tijd waarin de maximale serumconcentratie ( $t_{max}$ ) werd bereikt, bedroeg bij gezonde proefpersonen 8,5 dagen na een eenmalige subcutane toediening van 90 mg. De mediane  $t_{max}$ -waarden van ustekinumab na een eenmalige subcutane toediening van ofwel 45 mg of 90 mg aan patiënten met psoriasis waren vergelijkbaar met die waargenomen bij gezonde proefpersonen.

De absolute biologische beschikbaarheid van ustekinumab bij patiënten met psoriasis na een eenmalige subcutane toediening werd berekend op 57,2%.

#### Distributie

Het mediane verdelingsvolume tijdens de laatste fase ( $V_z$ ) na een eenmalige intraveneuze toediening aan patiënten met psoriasis varieerde van 57 tot 83 ml/kg.

#### Biotransformatie

De precieze metabole route voor ustekinumab is niet bekend.

#### Eliminatie

De mediane systemische klaring (CL) na een eenmalige intraveneuze toediening aan patiënten met psoriasis varieerde van 1,99 tot 2,34 ml/dag/kg. De mediane halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van ustekinumab was bij patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa ongeveer 3 weken, variërend van 15 tot 32 dagen over alle studies bij psoriasis en arthritis psoriatica. In een populatie-farmacokinetische analyse waren de schijnbare klaring (CL/F) en het schijnbare verdelingsvolume (V/F) bij patiënten met psoriasis respectievelijk 0,465 l/dag en 15,7 l. De CL/F van ustekinumab werd niet beïnvloed door het geslacht. Populatie-farmacokinetische analyse toonde aan dat er een tendens was naar een sterkere klaring van ustekinumab bij patiënten die positief waren in een test op antilichamen tegen ustekinumab.

#### Dosislineariteit

Na eenmalige intraveneuze toediening in doses variërend van 0,09 mg/kg tot 4,5 mg/kg of na een eenmalige subcutane toediening in doses variërend van ongeveer 24 tot 240 mg aan patiënten met psoriasis nam de systemische blootstelling aan ustekinumab ( $C_{max}$  en AUC) toe in een verband dat bij benadering proportioneel was aan de dosis.

#### Eenmalige dosis versus herhaalde doses

Het verloop van de serumconcentratie van ustekinumab in de tijd na eenmalige of herhaalde subcutane toediening was in het algemeen voorspelbaar. Bij patiënten met psoriasis werd na de eerste subcutane doses in week 0 en week 4, gevolgd door een dosis elke 12 weken, de steady-state-serumconcentratie van ustekinumab bereikt in week 28. De mediane steady-state-dalconcentratie varieerde van 0,21 µg/ml tot 0,26 µg/ml (45 mg) en van 0,47 µg/ml tot 0,49 µg/ml (90 mg). Wanneer ustekinumab elke 12 weken subcutaan werd toegediend, trad er geen merkbare accumulatie in de serumconcentratie op.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werd er na een intraveneuze dosis van ~6 mg/kg om de 8 of 12 weken een subcutane onderhoudsdosis van 90 mg toegediend, met de eerste onderhoudsdosis 8 weken na de intraveneuze dosis. De steady-state-concentratie van ustekinumab werd bereikt rond het begin van de periode van de tweede onderhoudsdosis. Bij patiënten met de ziekte van Crohn varieerden de mediane steady-state-dalconcentraties van 1,97 µg/ml tot 2,24 µg/ml en van 0,61 µg/ml tot 0,76 µg/ml voor respectievelijk 90 mg ustekinumab om de 8 weken en 90 mg ustekinumab om de 12 weken. Bij patiënten met colitis ulcerosa varieerden de mediane steady-state-dalconcentraties van 2,69 µg/ml tot 3,09 µg/ml en van 0,92 µg/ml tot 1,19 µg/ml voor respectievelijk 90 mg ustekinumab om de 8 weken en 90 mg ustekinumab om de 12 weken. Bij de steady-state-dalconcentratie van ustekinumab ten gevolge van 90 mg ustekinumab om de 8 weken trad er vaker klinische remissie op dan bij de steady-state-dalconcentratie van ustekinumab ten gevolge van 90 mg ustekinumab om de 12 weken.

#### Effect van gewicht op de farmacokinetiek

Uit een populatie-farmacokinetische analyse die gebruikmaakte van gegevens van patiënten met psoriasis volgde dat het lichaamsgewicht de onafhankelijke variabele was met de meest significante invloed op de klaring van ustekinumab. De mediane CL/F bij patiënten met een gewicht > 100 kg was ongeveer 55% hoger dan bij patiënten met een gewicht ≤ 100 kg. De mediane V/F bij patiënten met een gewicht > 100 kg was ongeveer 37% hoger dan bij patiënten met een gewicht ≤ 100 kg. De mediane dal-serumconcentraties van ustekinumab bij patiënten met een hoger gewicht (> 100 kg) in de 90 mg-groep waren vergelijkbaar met die bij patiënten met een lager gewicht (≤ 100 kg) in de 45 mg-groep. Vergelijkbare resultaten werden verkregen uit een populatie-farmacokinetische analyse die gebruikmaakte van gegevens van patiënten met arthritis psoriatica die ter bevestiging werd uitgevoerd.

#### Aanpassing van de doseringsfrequentie

Op basis van waargenomen gegevens en populatie-PK-analyses bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa hadden gerandomiseerde proefpersonen bij wie de respons verdween in de loop van de tijd lagere serumconcentraties van ustekinumab dan proefpersonen bij wie de respons niet verdween. Bij de ziekte van Crohn was een dosisaanpassing van 90 mg om de 12 weken naar 90 mg om de 8 weken geassocieerd met een stijging in de dal-serumconcentraties van ustekinumab en een daarmee gepaard gaande toename van werkzaamheid. Bij colitis ulcerosa lieten simulaties op basis van populatie-PK-modelling zien dat een dosisaanpassing van 90 mg om de 12 weken naar 90 mg om de 8 weken naar verwachting zou resulteren in een verdrievoudiging van de steady-state-dalconcentraties van ustekinumab. Daarnaast werd op basis van gegevens uit klinische studies bij patiënten met colitis ulcerosa een positieve blootstellings-responsrelatie vastgesteld tussen dalconcentraties enerzijds en klinische remissie en genezing van de mucosa anderzijds.

#### Speciale populaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij oudere patiënten.

De farmacokinetiek van ustekinumab was over het algemeen vergelijkbaar voor Aziatische en niet-Aziatische patiënten met psoriasis en colitis ulcerosa.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werd de variabiliteit van de klaring van ustekinumab beïnvloed door het lichaamsgewicht, de serumalbuminespiegel, geslacht, en de aanwezigheid van antilichamen tegen ustekinumab, terwijl lichaamsgewicht de belangrijkste co-variabele was met invloed op het verdelingsvolume. Daarnaast werd de klaring bij de ziekte van Crohn beïnvloed door *C-reactive protein*, een eerder falen van een TNF-antagonist en ras (Aziatisch versus niet-Aziatisch). De invloed van deze co-variabelen lag binnen  $\pm 20\%$  van de typische waarden of de referentiewaarden van de respectievelijke PK-parameters. Daarom is dosisaanpassing bij deze co-variabelen niet vereist. Gelijktijdig gebruik van immunomodulatoren had geen significante invloed op de beschikbaarheid van ustekinumab.

In de populatie-farmacokinetische analyse waren geen aanwijzingen voor een effect van tabak of alcohol op de farmacokinetiek van ustekinumab.

De concentraties van ustekinumab in serum bij pediatrische psoriasispatiënten met een leeftijd van 6 t/m 17 jaar, behandeld met de aanbevolen dosis op basis van het lichaamsgewicht, waren over het algemeen vergelijkbaar met die bij volwassen psoriasispatiënten die met de dosis voor volwassenen waren behandeld. De concentraties van ustekinumab in serum bij pediatrische psoriasispatiënten van 12-17 jaar (CADMUS) die met de helft van de aanbevolen dosis op basis van het lichaamsgewicht waren behandeld over het algemeen lager waren dan die bij volwassenen.

#### Regulering van CYP450-enzymen

De effecten van IL-12 of IL-23 op de regulering van CYP450-enzymen werden beoordeeld in een *in-vitro*studie met behulp van humane hepatocyten. Hieruit bleek dat IL-12 en/of IL-23, in concentraties van 10 ng/ml, de activiteit van humane CYP450-enzymen niet veranderden (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, of 3A4; zie rubriek 4.5).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens verkregen uit onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en ontwikkelings- en reproductietoxiciteit, met inbegrip van veiligheidsfarmacologische evaluatie, duiden niet op een speciaal risico (bijvoorbeeld orgaantoxiciteit) voor mensen. In onderzoeken naar de ontwikkelings- en reproductietoxiciteit bij cynomolgus-aapjes werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid van de mannetjes en geen aangeboren afwijkingen of ontwikkelingsdefecten waargenomen. Bij het gebruik van een analoog antilichaam tegen IL-12/23 bij muizen werden geen nadelige effecten waargenomen op de parameters voor de vruchtbaarheid bij de vrouw.



De doseringsniveaus in de dierexperimentele studies waren tot zo'n 45-maal hoger dan de hoogste dosis die bedoeld is voor toediening aan psoriasispatiënten en resulteerde in piek-serumconcentraties bij apen die meer dan 100-maal zo hoog waren als waargenomen bij de mens.

Met ustekinumab zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar carcinogeniteit vanwege het gebrek aan geschikte modellen voor een antilichaam zonder kruisreactiviteit met IL-12/23 p40 van knaagdieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

L-histidine  
Polysorbaat-80 (E433)  
Sucrose  
Water voor injectie  
Zoutzuur (om de pH aan te passen)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

Fymkina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
3 jaar

Fymkina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
3 jaar

Individuele voorgevulde spuiten kunnen eenmalig maximaal 30 dagen bewaard worden op kamertemperatuur tot 30 °C in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht. Noteer op de doos op de daarvoor bestemde plek de datum waarop de voorgevulde spuit voor het eerst uit de koelkast wordt gehaald en de datum waarop de spuit weggegooid zou moeten worden. De datum waarop de spuit weggegooid zou moeten worden mag de oorspronkelijke gedrukte vervaldatum die op de doos staat niet overschrijden. Als een spuit eenmaal op kamertemperatuur (tot 30 °C) is bewaard, mag hij niet opnieuw in de koelkast bewaard worden. Gooi de spuit weg indien deze niet is gebruikt binnen 30 dagen bewaring bij kamertemperatuur of voor de oorspronkelijke vervaldatum, afhankelijk van wat eerst komt.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Indien nodig kunnen individuele voorgevulde spuiten worden bewaard bij kamertemperatuur tot 30 °C (zie rubriek 6.3).

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fymkina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
0,5 ml oplossing in een type 1-glazen spuit van 1 ml met een vaste roestvrijstalen naald, een latexvrije beschermdop over de naald en een broombutylrubberen zuigerstop. De spuit is uitgerust met een passief naaldbeschermingsmechanisme.

#### Fymkina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 ml oplossing in een type 1-glazen spuit van 1 ml met een vaste roestvrijstalen naald, een latexvrije beschermkap over de naald en een broombutylrubberen zuigerstop. De spuit is uitgerust met een passief naaldbeschermingsmechanisme.

Fymkina is beschikbaar in een verpakking met één voorgevulde spuit.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De oplossing in de Fymkina voorgevulde spuit mag niet worden geschud. De oplossing moet vóór subcutane toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes of verkleuring. De oplossing is helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel en kan enkele kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Dit verschijnsel is niet ongebruikelijk voor eiwitachtige oplossingen. Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de oplossing verkleurd of troebel is of als er vreemde deeltjes in aanwezig zijn. Voor toediening dient Fymkina op kamertemperatuur te komen (ongeveer een half uur). Gedetailleerde instructies voor het gebruik staan vermeld in de bijsluiter.

Fymkina bevat geen bewaarmiddelen; daarom mag overgebleven ongebruikt geneesmiddel in de spuit niet worden gebruikt. Fymkina wordt geleverd als een steriele voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik. De spuit en de naald mogen nooit opnieuw worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Formycon AG  
Fraunhoferstraße 15  
82152 Martinsried/Planegg  
Duitsland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

#### Fymkina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/24/1862/001

#### Fymkina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/24/1862/002

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen bureau <https://www.ema.europa.eu/>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN  
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36  
8055 Graz  
Oostenrijk

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN  
LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN  
DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT  
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET  
GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****KARTONNEN DOOS (130 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fymkina 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
ustekinumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 130 mg ustekinumab in 26 ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: EDTA-dinatriumzoutdihydraat, L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, L-methionine, polysorbaat 80, sucrose, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie

130 mg/26 ml

1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Intraveneus gebruik na verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buiten  
verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Formycon AG  
Fraunhoferstraße 15  
82152 Martinsried/Planegg  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/24/1862/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET OP DE INJECTIEFLACON (130 mg)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Fymiskina 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
Ustekinumab

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor i.v. gebruik na verdunning.  
Niet schudden.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

130 mg/26 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****KARTONNEN DOOS MET VOORGEVULDE SPIJT (45 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fymiskina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
ustekinumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: Sucrose, L-histidine, polysorbaat-80, water voor injectie, zoutzuur (om de pH aan te passen).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

45 mg/0,5 ml

1 voorgevulde spuit

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden. Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Weggooidatum, indien bewaard op kamertemperatuur: \_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Kan eenmalig maximaal 30 dagen bewaard worden op kamertemperatuur (tot 30 °C), maar de oorspronkelijke vervaldatum mag niet worden overschreden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Formycon AG  
Fraunhoferstraße 15  
82152 Martinsried/Planegg  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/24/1862/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fymiskina 45 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET OP DE VOORGEVULDE SPIJT (45 mg)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Fymkina 45 mg injectie  
ustekinumab  
s.c.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

45 mg/0,5 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****KARTONNEN DOOS MET VOORGEVULDE SPIJT (90 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fymiskina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit ustekinumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: Sucrose, L-histidine, polysorbaat-80, water voor injectie, zoutzuur (om de pH aan te passen).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

90 mg/1 ml

1 voorgevulde spuit

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Niet schudden.

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Weggooidatum, indien bewaard op kamertemperatuur: \_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Kan eenmalig maximaal 30 dagen bewaard worden op kamertemperatuur (tot 30 °C), maar de oorspronkelijke vervaldatum mag niet worden overschreden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Formycon AG  
Fraunhoferstraße 15  
82152 Martinsried/Planegg  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/24/1862/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fymiskina 90 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET OP DE VOORGEVULDE SPUIT (90 mg)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Fymiskina 90 mg injectie  
ustekinumab  
s.c.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

90 mg/1 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Fymiskina 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie** ustekinumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

**Deze bijsluiter is geschreven voor de persoon die het geneesmiddel gebruikt.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Fymiskina en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Fymiskina en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Fymiskina?**

Fymiskina bevat het werkzaam bestanddeel ‘ustekinumab’, een monoklonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die specifiek bepaalde eiwitten in het lichaam herkennen en zich eraan binden.

Fymiskina behoort tot de groep van geneesmiddelen met de naam ‘immunosuppressiva’. Deze geneesmiddelen werken door een deel van het afweersysteem te verzwakken.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Fymiskina wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:

- matige tot ernstige ziekte van Crohn - bij volwassenen
- matige tot ernstige colitis ulcerosa - bij volwassenen

##### **Ziekte van Crohn**

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van de darm. Als u de ziekte van Crohn heeft, krijgt u eerst andere medicijnen. Als u niet goed genoeg op deze medicijnen reageert of deze medicijnen niet verdraagt, kunt u met Fymiskina worden behandeld om de klachten en symptomen van uw ziekte te verminderen.

##### **Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darm. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u eerst andere medicijnen. Als u niet goed genoeg op deze medicijnen reageert of deze medicijnen niet verdraagt, kunt u met Fymiskina worden behandeld om de klachten en symptomen van uw ziekte te verminderen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- **U bent allergisch voor** een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U heeft een actieve infectie** die uw arts belangrijk vindt.

Als u niet zeker bent of een van de situaties hierboven op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker alvorens Fymiskina te gebruiken.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt. Uw arts zal voorafgaand aan de behandeling controleren hoe gezond u bent. Zorg ervoor dat u uw arts voorafgaand aan de behandeling informeert over elke aandoening die u heeft. Zeg het ook tegen uw arts als u kortgeleden dichtbij iemand bent geweest die misschien tuberculose heeft. Uw arts zal u dan onderzoeken en een onderzoek laten doen op tuberculose, voordat u Fymiskina krijgt. Als uw arts vindt dat u risico loopt tuberculose te krijgen, kunt u geneesmiddelen krijgen om het te behandelen.

#### **Pas op voor ernstige bijwerkingen**

Fymiskina kan ernstige bijwerkingen veroorzaken, waaronder allergische reacties en infecties. U moet oppassen voor bepaalde ziekteverschijnselen als u Fymiskina gebruikt. Zie 'Ernstige bijwerkingen' in rubriek 4 voor een volledige lijst van deze bijwerkingen.

#### **Vertel uw arts voordat u Fymiskina gebruikt:**

- **of u ooit een allergische reactie** tegen ustekinumab heeft gehad. Als u niet zeker bent, vraag het dan aan uw arts.
- **of u ooit enige vorm van kanker heeft gehad** – dit moet omdat immunosuppressiva zoals Fymiskina een deel van het afweersysteem verzwakken. Dit kan het risico op kanker vergroten.
- **of u voor psoriasis bent behandeld met andere biologische geneesmiddelen (een geneesmiddel dat gemaakt is door een biologische bron en dat gewoonlijk met een injectie wordt gegeven)** – dan kan het risico op kanker groter zijn.
- **of u een infectie heeft of kortgeleden een infectie heeft gehad en of u abnormale openingen in uw huid heeft (fistels).**
- **of u nieuwe laesies of laesies heeft die veranderen** binnen de psoriasis zones of op de normale huid.
- **of u een andere behandeling voor psoriasis en/of arthritis psoriatica krijgt** – zoals een ander immunosuppressivum of lichttherapie (als uw lichaam wordt behandeld met een soort ultraviolet (UV)-licht). Deze behandelingen kunnen ook een deel van het afweersysteem verzwakken. Het gelijktijdige gebruik van deze behandelingen met Fymiskina is niet onderzocht. Het is echter mogelijk dat het de kans op ziektes die te maken hebben met een verzwakt afweersysteem vergroot.
- **of u injecties krijgt of heeft gehad voor de behandeling van allergieën** – het is niet bekend of Fymiskina hier invloed op heeft.
- **of u 65 jaar of ouder bent** – dan kunt u makkelijker infecties krijgen.

Als u niet zeker bent of het bovenstaande op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u Fymiskina gebruikt.

Sommige patiënten kregen tijdens behandeling met ustekinumab lupusachtige reacties. Dat kan op de huid zijn (huidlupus) of op andere plaatsen in het lichaam (lupusachtig syndroom). Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een rode, verhoogde, schilferige huiduitslag met soms een donkere rand krijgt in gebieden van de huid die aan zonlicht zijn blootgesteld of als u daarbij pijn heeft in uw gewrichten.

#### **Hartaanval en beroertes**

Hartaanval en beroertes zijn waargenomen in een onderzoek bij patiënten met psoriasis die ustekinumab kregen. Uw arts zal regelmatig uw risicofactoren op een hartaandoening en een beroerte controleren, om ervoor te zorgen dat deze goed worden behandeld. Krijgt u pijn op de borst, een slap

of vreemd gevoel aan één kant van uw lichaam, een scheve mond of problemen met praten of zien?  
Roep dan onmiddellijk medische hulp in.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Fymiskina wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, omdat het bij deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?**

- Gebruikt u naast Fymiskina nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
- Vertel uw arts of apotheker ook of u onlangs bent ingeënt of binnenkort zult worden ingeënt. Enkele soorten vaccins (levende vaccins) mogen niet worden gegeven als u Fymiskina gebruikt.
- Heeft u Fymiskina gekregen terwijl u zwanger was? Zeg dan tegen de arts van uw baby dat u met Fymiskina bent behandeld voordat de baby een vaccin krijgt. Dat geldt ook voor levende vaccins, zoals het BCG-vaccin (dat wordt gebruikt om tuberculose te voorkomen). Als u Fymiskina heeft gekregen tijdens uw zwangerschap, dan worden levende vaccins bij uw baby niet aanbevolen in de eerste zes maanden na de geboorte, tenzij de arts van uw baby iets anders aanraadt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Een hoger risico op aangeboren afwijkingen is niet waargenomen bij baby's die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan ustekinumab. De ervaring met het gebruik van ustekinumab bij zwangere vrouwen is echter beperkt. Daarom is het beter om het gebruik van Fymiskina tijdens de zwangerschap te vermijden.
- Als u in verwachting kunt raken, wordt u geadviseerd om te voorkomen dat u in verwachting raakt en moet u effectieve anticonceptie gebruiken zolang u Fymiskina gebruikt en minstens 15 weken na de laatste behandeling met Fymiskina.
- Ustekinumab kan door de placenta heen bij de ongeboren baby komen. Heeft u Fymiskina gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan kan uw baby een groter risico hebben om een infectie op te lopen.
- Heeft u Fymiskina gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan is het belangrijk dat u dat tegen de arts en andere zorgverleners van uw baby zegt voordat de baby een vaccin krijgt. Als u Fymiskina heeft gekregen tijdens uw zwangerschap, dan worden levende vaccins, zoals het BCG-vaccin (dat wordt gebruikt om tuberculose te voorkomen), bij uw baby niet aanbevolen in de eerste zes maanden na de geboorte, tenzij de arts van uw baby iets anders aanraadt.
- Dit medicijn kan in heel kleine hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen. Neem contact op met uw arts als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt gaan geven. U moet samen met uw arts beslissen of u borstvoeding zou moeten geven of Fymiskina zou moeten gebruiken. U mag niet én borstvoeding geven én Fymiskina gebruiken.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Fymiskina heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **Fymiskina bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voordat u Fymiskina krijgt toegediend, wordt het echter gemengd met een oplossing die natrium bevat. Neem contact op met uw arts als u een zoutarm dieet volgt.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

Het is de bedoeling dat Fymkina wordt gebruikt onder begeleiding en supervisie van een arts die ervaren is in de diagnose en behandeling van de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.

Fymkina 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie wordt door uw arts aan u toegediend door middel van een druppelinfuus in een ader van uw arm (intraveneuze infusie) gedurende minstens één uur. Bespreek met uw arts wanneer u uw injecties krijgt en wanneer u moet terugkomen voor controle.

### **De aanbevolen dosering van Fymkina**

Uw arts zal beslissen hoeveel Fymkina aan u moet worden toegediend en hoe lang.

### **Volwassenen van 18 jaar en ouder**

- De arts berekent voor u de aanbevolen intraveneuze dosis voor infusie op basis van uw lichaamsgewicht.

Uw lichaamsgewicht	Dosis
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg tot ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Na de eerste intraveneuze dosis krijgt u 8 weken later via een injectie onder uw huid (subcutane injectie) een volgende dosis van 90 mg Fymkina, en daarna krijgt u deze dosis om de 12 weken.

### **Hoe wordt dit middel toegediend?**

- De eerste dosis Fymkina voor de behandeling van de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa wordt door een arts toegediend in de vorm van een druppelinfuus in een ader van uw arm (intraveneuze infusie).

Raadpleeg uw arts als u vragen heeft over de toediening van Fymkina.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u de afspraak voor de toediening van de dosis vergeet of misloopt, neem dan contact op met uw arts om de afspraak te verzetten.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Het is niet gevaarlijk om te stoppen met het gebruik van Fymkina. Maar als u stopt, kunnen uw symptomen terugkomen. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Ernstige bijwerkingen**

Sommige patiënten kunnen ernstige bijwerkingen krijgen die met spoed behandeld moeten worden.

**Allergische reacties – hiervoor kan dringend behandeling nodig zijn. Raadpleeg uw arts onmiddellijk of zoek dringend medische hulp als u een of meer van de volgende symptomen bemerkt.**

- Ernstige allergische reacties ('anafylaxie') komen zelden voor bij mensen die middelen gebruiken die ustekinumab bevatten (bij maximaal 1 op de 1.000 personen). De verschijnselen zijn onder andere:
- moeite met ademen of slikken;
- lage bloeddruk, die duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd kan veroorzaken;
- gezwollen gelaat, lippen, mond of keel.

- Vaak voorkomende symptomen van een allergische reactie zijn huiduitslag en galbulten (dit kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen).

**Infusiegerelateerde reacties – Als u wordt behandeld voor de ziekte van Crohn of voor colitis ulcerosa, krijgt u de eerste dosis van Fymiskina met een druppelinfuus in een ader. Dat heet een intraveneuze infusie. Bij sommige patiënten hebben zich tijdens het infuus met middelen die ustekinumab bevatten ernstige allergische reacties voorgedaan.**

**In zeldzame gevallen zijn allergische longreacties en longontsteking gemeld bij patiënten die ustekinumab krijgen. Vertel het uw arts onmiddellijk als u symptomen krijgt zoals hoest, kortademigheid en koorts.**

Als u een ernstige allergische reactie heeft, kan uw arts beslissen dat u Fymiskina niet meer mag gebruiken.

**Infecties – hiervoor kan dringend behandeling nodig zijn. Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u een of meer van de volgende symptomen bemerkt.**

- Infecties van de neus of de keel en gewone verkoudheid komen vaak voor (bij maximaal 1 op de 10 personen);
- Infecties van de onderste luchtwegen komen soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen);
- Ontsteking van de onderhuid ('cellulitis') komt soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen);
- Gordelroos (een soort pijnlijke huiduitslag met blaren) komt soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen).

Fymiskina zorgt dat uw lichaam minder goed weerstand kan bieden tegen infecties. Sommige infecties zouden ernstig kunnen worden. Deze infecties kunnen worden veroorzaakt door virussen, schimmels, bacteriën (waaronder tuberculose) of parasieten. Het kunnen ook infecties zijn die vooral voorkomen bij mensen met een verzwakt afweersysteem. Dat noemen we opportunistische infecties. Bij patiënten die een behandeling kregen met ustekinumab zijn opportunistische infecties van de hersenen (hersenenontsteking, hersenvliesontsteking), de longen en de ogen gemeld.

U moet alert zijn op symptomen van een infectie als u behandeld wordt met Fymiskina. Deze symptomen zijn:

- koorts, griepachtige symptomen, zweetaanvallen 's nachts, gewichtsverlies;
- vermoeidheid of kortademigheid, hoest die niet overgaat;
- warme, rode en pijnlijke huid of een pijnlijke huiduitslag met blaren;
- brandend gevoel bij het plassen;
- diarree;
- u ziet dingen niet goed of u ziet minder;
- hoofdpijn, stijve nek, gevoeligheid voor licht, misselijkheid of verwardheid.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen van een infectie opmerkt. Dit kunnen tekenen van infectie zijn zoals onderste luchtweginfecties, huidinfecties, gordelroos of opportunistische infecties, die ernstige complicaties kunnen veroorzaken. Raadpleeg uw arts als u enige vorm van infectie heeft die niet overgaat of die blijft terugkomen. Uw arts kan beslissen dat u Fymiskina niet mag gebruiken totdat de infectie over is. Vertel het uw arts ook als u een open (snij)wond of zweer heeft, aangezien deze geïnfecteerd kunnen raken.

**Vervelling van de huid – verergering van roodheid en vervelling van de huid over een groter gebied van het lichaam kunnen symptomen zijn van erythrodermische psoriasis of exfoliatieve dermatitis. Dit zijn ernstige huidaandoeningen. Waarschuw uw arts onmiddellijk als u een of meer van deze verschijnselen opmerkt.**

## **Andere bijwerkingen**

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (bij maximaal 1 op de 10 personen):

- Diarree
- Misselijkheid
- Braken
- Zich vermoeid voelen
- Zich duizelig voelen
- Hoofdpijn
- Jeuk ('pruritus')
- Rug-, spier- of gewrichtspijn
- Pijnlijke keel
- Roodheid en pijn op de injectieplaats
- Ontsteking van de bijholten (sinusitis).

**Soms voorkomende bijwerkingen** (bij maximaal 1 op de 100 personen):

- Infecties van het gebit
- Vaginale schimmelinfectie
- Depressie
- Verstopte neus
- Bloeding, bloeduitstorting, verharding, zwelling en jeuk op de plaats waar de injectie is gegeven.
- Zich zwak voelen
- Hangend ooglid en uitgezakte spieren aan één kant van het gelaat ('aangezichtsverlamming' of 'bell-aangezichtsverlamming'), gewoonlijk tijdelijk van aard.
- Een verandering in psoriasis met roodheid en nieuwe kleine, gele of witte huidblaren, die soms gepaard gaat met koorts (pustulaire psoriasis).
- Afschilfering van de huid (huidexfoliatie).
- Acne

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (bij maximaal 1 op de 1.000 personen):

- Roodheid en vervelling van de huid over een groter gebied van het lichaam, waarbij de huid kan jeuken en pijnlijk kan zijn (exfoliatieve dermatitis). Soms ontwikkelen zich gelijkaardige symptomen als bij een natuurlijke verandering van het soort symptomen van psoriasis (erythrodermische psoriasis).
- Ontsteking van kleine bloedvaten, die kan leiden tot huiduitslag met kleine rode of paarse bulten, koorts of gewrichtspijn (vasculitis).

**Zeer zelden voorkomende bijwerkingen** (bij maximaal 1 op de 10.000 personen):

- Ontstaan van blaren op de huid, die rood kan zijn, kan jeuken en pijnlijk kan zijn (bulleus pemfigoïd).
- Huidlupus of lupusachtig syndroom (rode, verhoogde, schilferige huiduitslag in gebieden van de huid die aan zonlicht zijn blootgesteld, mogelijk met pijn in uw gewrichten).

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

- Fymiskina 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie wordt toegediend in een ziekenhuis of kliniek en patiënten hoeven het middel niet te bewaren of te hanteren.
- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

- U mag de injectieflacons met Fymkina niet schudden. Langdurig hevig schudden kan het geneesmiddel aantasten.

#### **Gebruik dit geneesmiddel niet meer:**

- na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- als de vloeistof verkleurd is, troebel ziet of als u er andere deeltjes in kunt zien zweven (zie rubriek 6 'Hoe ziet Fymkina eruit en hoeveel zit er in een verpakking?').
- als u weet of denkt dat het blootgesteld is of kan zijn geweest aan extreme temperaturen (zoals per ongeluk bevroren of verhit).
- als het middel erg is geschud.
- als het zegel verbroken is.

Fymkina is alleen voor eenmalig gebruik. Alle verdunde infusieoplossing of ongebruikt geneesmiddel dat in de injectieflacon en de spuit achterblijft moet in overeenstemming met de lokale voorschriften worden weggegooid.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is ustekinumab. Iedere injectieflacon bevat 130 mg ustekinumab in 26 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn EDTA-dinatriumzoutdihydraat, L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, L-methionine, polysorbaat-80 (E433), sucrose en water voor injectie.

### **Hoe ziet Fymkina eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Fymkina is een helder, kleurloos tot enigszins bruineel concentraat voor oplossing voor infusie. Het wordt geleverd als kartonnen doos met daarin 1 glazen injectieflacon van 30 ml voor eenmalig gebruik. Iedere injectieflacon bevat 130 mg ustekinumab in 26 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Formycon AG  
Fraunhoferstraße 15  
82152 Martinsried/Planegg  
Duitsland

### **Fabrikant**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36  
8055 Graz  
Oostenrijk

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

### Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dienen de merknaam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden geregistreerd.

#### Instructies voor verdunning:

Fymiskina concentraat voor oplossing voor infusie moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met een aseptische techniek worden verdund, bereid en toegediend.

1. Bereken de dosis en het aantal benodigde Fymiskina injectieflacons op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt (zie rubriek 3, tabel 1). Elke 26 ml Fymiskina injectieflacon bevat 130 mg ustekinumab.
2. Trek uit de 250 ml infuuszak een hoeveelheid van de 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing op die gelijk is aan de hoeveelheid Fymiskina die moet worden toegevoegd en gooi deze hoeveelheid dan weg (gooi 26 ml natriumchloride weg voor elke benodigde Fymiskina injectieflacon, gooi 52 ml weg voor 2 injectieflacons, gooi 78 ml weg voor 3 injectieflacons, gooi 104 ml weg voor 4 injectieflacons).
3. Trek uit elke benodigde injectieflacon 26 ml Fymiskina op en voeg die toe aan de 250 ml infuuszak. Het uiteindelijke volume in de infuuszak moet 250 ml zijn. Meng de inhoud voorzichtig.
4. Voer voorafgaand aan de toediening een visuele inspectie van de verdunde oplossing uit. Gebruik de oplossing niet als er ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of vreemde deeltjes te zien zijn.
5. Dien de verdunde oplossing over een periode van minstens één uur toe. Na verdunning dient de infusie binnen 24 uur na verdunning in de infuuszak te worden voltooid.
6. Gebruik alleen een infusieset met een steriele, niet-pyrogene lijnfilter met lage eiwitbinding (poriegrootte 0,2 micrometer).
7. Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik en al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### Bewaring

Zo nodig moet de verdunde infusieoplossing bij kamertemperatuur worden bewaard. De infusie dient binnen 24 uur na verdunning in de infuuszak te worden voltooid. Niet in de vriezer bewaren.



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Fymiskina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit** ustekinumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

**Deze bijsluiter is geschreven voor de persoon die het geneesmiddel gebruikt. Als u de ouder of de verzorger bent die Fymiskina aan een kind zal toedienen, lees deze informatie dan zorgvuldig.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Fymiskina en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Fymiskina en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Fymiskina?**

Fymiskina bevat het werkzaam bestanddeel 'ustekinumab', een monoklonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die specifiek bepaalde eiwitten in het lichaam herkennen en zich eraan binden.

Fymiskina behoort tot de groep van geneesmiddelen met de naam 'immunosuppressiva'. Deze geneesmiddelen werken door een deel van het afweersysteem te verzwakken.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Fymiskina wordt gebruikt om de volgende ontstekingsziekten te behandelen:

- plaque psoriasis - bij volwassenen en bij kinderen van 6 jaar en ouder
- arthritis psoriatica (gewrichtsporiasis) - bij volwassenen
- matige tot ernstige ziekte van Crohn - bij volwassenen
- matige tot ernstige colitis ulcerosa - bij volwassenen

##### **Plaque psoriasis**

Plaque psoriasis is een huidaandoening die ontsteking van huid en nagels veroorzaakt. Fymiskina zal de ontsteking en andere verschijnselen van de ziekte verminderen.

Fymiskina wordt gebruikt bij volwassenen met matige tot ernstige plaque psoriasis die ciclosporine, methotrexaat of lichttherapie niet kunnen gebruiken of bij wie deze behandelingen niet werkten.

Fymiskina wordt gebruikt bij kinderen en jongeren van 6 jaar en ouder met matige tot ernstige plaque psoriasis die lichttherapie of andere systemische (van het hele lichaam) behandelingen niet kunnen verdragen of bij wie deze behandelingen niet werkten.

### **Arthritis psoriatica**

Arthritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten, gewoonlijk samen voorkomend met psoriasis. Als u actieve arthritis psoriatica heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op die geneesmiddelen niet goed genoeg reageert, kunt u Fymiskina krijgen om:

- ervoor te zorgen dat de klachten en symptomen van uw ziekte afnemen;
- ervoor te zorgen dat u lichamelijk beter functioneert;
- ervoor te zorgen dat de schade aan uw gewrichten wordt vertraagd.

### **Ziekte van Crohn**

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van de darm. Als u de ziekte van Crohn heeft, krijgt u eerst andere medicijnen. Als u niet goed genoeg op deze medicijnen reageert of deze medicijnen niet verdraagt, kunt u met Fymiskina worden behandeld om de klachten en symptomen van uw ziekte te verminderen.

### **Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darm. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u eerst andere medicijnen. Als u niet goed genoeg op deze medicijnen reageert of deze medicijnen niet verdraagt, kunt u met Fymiskina worden behandeld om de klachten en symptomen van uw ziekte te verminderen.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- **U bent allergisch voor** een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U heeft een actieve infectie** die uw arts belangrijk vindt.

Als u niet zeker bent of een van de situaties hierboven op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker alvorens Fymiskina te gebruiken.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt. Uw arts zal voor iedere behandeling controleren hoe gezond u bent. Zorg ervoor dat u uw arts voor iedere behandeling informeert over elke aandoening die u heeft. Zeg het ook tegen uw arts als u kortgeleden dichtbij iemand bent geweest die misschien tuberculose heeft. Uw arts zal u dan onderzoeken en een onderzoek laten doen op tuberculose, voordat u Fymiskina krijgt. Als uw arts vindt dat u risico loopt tuberculose te krijgen, kunt u geneesmiddelen krijgen om het te behandelen.

### **Pas op voor ernstige bijwerkingen**

- Fymiskina kan ernstige bijwerkingen veroorzaken, waaronder allergische reacties en infecties. U moet oppassen voor bepaalde ziekteverschijnselen als u Fymiskina gebruikt. Zie 'Ernstige bijwerkingen' in rubriek 4 voor een volledige lijst van deze bijwerkingen.

### **Vertel uw arts voordat u Fymiskina gebruikt:**

- **of u ooit een allergische reactie** tegen ustekinumab heeft gehad. Als u niet zeker bent, vraag het dan aan uw arts.
- **of u ooit enige vorm van kanker heeft gehad** – dit moet omdat immunosuppressiva zoals Fymiskina een deel van het afweersysteem verzwakken. Dit kan het risico op kanker vergroten.
- **of u voor psoriasis bent behandeld met andere biologische geneesmiddelen (een geneesmiddel dat gemaakt is door een biologische bron en dat gewoonlijk met een injectie wordt gegeven)** – dan kan het risico op kanker groter zijn.
- **of u een infectie heeft of kortgeleden een infectie heeft gehad.**

- **of u nieuwe laesies of laesies heeft die veranderen** binnen de psoriasis zones of op de normale huid.
- **of u ooit een allergische reactie tegen een injectie met Fymkina heeft gehad** – zie ‘Pas op voor ernstige bijwerkingen’ in rubriek 4 voor de symptomen van een allergische reactie.
- **of u een andere behandeling voor psoriasis en/of arthritis psoriatica krijgt** – zoals een ander immunosuppressivum of lichttherapie (als uw lichaam wordt behandeld met een soort ultraviolet (UV)-licht). Deze behandelingen kunnen ook een deel van het afweersysteem verzwakken. Het gelijktijdige gebruik van deze behandelingen met Fymkina is niet onderzocht. Het is echter mogelijk dat het de kans op ziektes die te maken hebben met een verzwakt afweersysteem vergroot.
- **of u injecties krijgt of heeft gehad voor de behandeling van allergieën** – het is niet bekend of Fymkina hier invloed op heeft.
- **of u 65 jaar of ouder bent** – dan kunt u makkelijker infecties krijgen.

Als u niet zeker bent of het bovenstaande op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u Fymkina gebruikt.

Sommige patiënten kregen tijdens behandeling met ustekinumab lupusachtige reacties. Dat kan op de huid zijn (huidlupus) of op andere plaatsen in het lichaam (lupusachtig syndroom). Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een rode, verhoogde, schilferige huiduitslag met soms een donkere rand krijgt in gebieden van de huid die aan zonlicht zijn blootgesteld of als u daarbij pijn heeft in uw gewrichten.

### **Hartaanval en beroertes**

Hartaanval en beroertes zijn waargenomen in een onderzoek bij patiënten met psoriasis die ustekinumab kregen. Uw arts zal regelmatig uw risicofactoren op een hartaandoening en een beroerte controleren, om ervoor te zorgen dat deze goed worden behandeld. Krijgt u pijn op de borst, een slap of vreemd gevoel aan één kant van uw lichaam, een scheve mond of problemen met praten of zien? Roep dan onmiddellijk medische hulp in.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Fymkina wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen met psoriasis die jonger zijn dan 6 jaar of voor gebruik bij kinderen met arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa die jonger zijn dan 18 jaar, omdat het bij deze leeftijdsgroepen niet is onderzocht.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?**

- Gebruikt u naast Fymkina nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
- Vertel uw arts of apotheker ook of u onlangs bent ingeënt of binnenkort zult worden ingeënt. Enkele soorten vaccins (levende vaccins) mogen niet worden gegeven als u Fymkina gebruikt.
- Heeft u Fymkina gekregen terwijl u zwanger was? Zeg dan tegen de arts van uw baby dat u met Fymkina bent behandeld voordat de baby een vaccin krijgt. Dat geldt ook voor levende vaccins, zoals het BCG-vaccin (dat wordt gebruikt om tuberculose te voorkomen). Als u Fymkina heeft gekregen tijdens uw zwangerschap, dan worden levende vaccins bij uw baby niet aanbevolen in de eerste zes maanden na de geboorte, tenzij de arts van uw baby iets anders aanraadt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Een hoger risico op aangeboren afwijkingen is niet waargenomen bij baby's die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan ustekinumab. De ervaring met het gebruik van ustekinumab bij zwangere vrouwen is echter beperkt. Daarom is het beter om het gebruik van Fymkina tijdens de zwangerschap te vermijden.

- Als u in verwachting kunt raken, wordt u geadviseerd om te voorkomen dat u in verwachting raakt en moet u effectieve anticonceptie gebruiken zolang u Fymiskina gebruikt en minstens 15 weken na de laatste behandeling met Fymiskina.
- Ustekinumab kan door de placenta heen bij de ongeboren baby komen. Heeft u Fymiskina gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan kan uw baby een groter risico hebben om een infectie op te lopen.
- Heeft u Fymiskina gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan is het belangrijk dat u dat tegen de arts en andere zorgverleners van uw baby zegt voordat de baby een vaccin krijgt. Als u Fymiskina heeft gekregen tijdens uw zwangerschap, dan worden levende vaccins, zoals het BCG-vaccin (dat wordt gebruikt om tuberculose te voorkomen), bij uw baby niet aanbevolen in de eerste zes maanden na de geboorte, tenzij de arts van uw baby iets anders aanraadt.
- Dit medicijn kan in heel kleine hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen. Neem contact op met uw arts als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt gaan geven. U moet samen met uw arts beslissen of u borstvoeding zou moeten geven of Fymiskina zou moeten gebruiken. U mag niet én borstvoeding geven én Fymiskina gebruiken.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Fymiskina heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Het is de bedoeling dat Fymiskina wordt gebruikt onder begeleiding en supervisie van een arts die ervaren is in de behandeling van aandoeningen waarvoor Fymiskina is bedoeld.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Besprek met uw arts wanneer u uw injecties krijgt en wanneer u moet terugkomen voor controle.

### **De aanbevolen dosering van Fymiskina**

Uw arts zal beslissen hoeveel Fymiskina u moet gebruiken en hoe lang.

#### **Volwassenen van 18 jaar en ouder**

##### **Psoriasis of arthritis psoriatica**

- De aanbevolen begintosis van Fymiskina is 45 mg. Patiënten die meer wegen dan 100 kilogram (kg) kunnen beginnen met een dosis van 90 mg in plaats van 45 mg.
- Na de begintosis zult u de volgende dosis 4 weken later krijgen, en vervolgens elke 12 weken. Die latere doses zijn gewoonlijk hetzelfde als de begintosis.

##### **Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa**

- Bij de behandeling wordt de eerste dosis van ongeveer 6 mg/kg Fymiskina door uw arts aan u toegediend door middel van een druppelinfuus in een ader van uw arm (intraveneuze infusie). Na de eerste dosis krijgt u na 8 weken door middel van een injectie onder de huid ('subcutaan') een volgende dosis van 90 mg, en daarna krijgt u deze dosis om de 12 weken.
- Bij sommige patiënten kan na de eerste injectie onder de huid om de 8 weken 90 mg Fymiskina worden gegeven. Uw arts zal bepalen wanneer bij u de volgende dosis moet worden toegediend.

#### **Kinderen en jongeren van 6 jaar of ouder**

##### **Psoriasis**

- De arts zal uitrekenen welke dosis voor jou geschikt is, evenals de hoeveelheid (het 'volume') van Fymiskina dat geïnjecteerd moet worden om de juiste dosis te geven. Wat de juiste dosis is, hangt af van je lichaamsgewicht op het moment dat je iedere injectie krijgt.
- Als je minder weegt dan 60 kg, is er geen doseringsvorm voor Fymiskina voor kinderen die minder dan 60 kg wegen. In dat geval moeten andere producten met ustekinumab worden gebruikt.

- Als je 60 kg tot 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Fymkina 45 mg.
- Als je meer dan 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Fymkina 90 mg.
- Na de ‘begin dosis’ krijg je de volgende dosis 4 weken later, en daarna elke 12 weken.

#### **Hoe wordt dit middel toegediend?**

- Fymkina wordt gegeven als een injectie onder de huid (‘subcutaan’). In het begin van uw behandeling kan een arts of verpleegkundige de injectie met Fymkina toedienen.
- U kunt echter ook samen met uw arts besluiten dat u zichzelf de injecties met Fymkina toedient. In dat geval zult u instructie krijgen hoe u de Fymkina-injectie bij uzelf moet toedienen. Bij kinderen van 6 jaar en ouder wordt aanbevolen dat Fymkina wordt toegediend door een zorgverlener of een verzorger nadat die de juiste training heeft gehad.
- Voor instructies over hoe Fymkina moet worden geïnjecteerd, zie de rubriek ‘Instructies voor toediening’ aan het eind van deze bijsluiter.

Raadpleeg uw arts als u een of meer vragen heeft over het zichzelf toedienen van injecties.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u denkt dat u te veel Fymkina heeft gekregen of gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of uw apotheker. Neem altijd het doosje van het geneesmiddel mee, ook als het leeg is.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis vergeet, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Het is niet gevaarlijk om te stoppen met het gebruik van Fymkina. Maar als u stopt, kunnen uw symptomen terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Ernstige bijwerkingen**

Sommige patiënten kunnen ernstige bijwerkingen krijgen die met spoed behandeld moeten worden.

**Allergische reacties – hiervoor kan dringend behandeling nodig zijn. Raadpleeg uw arts onmiddellijk of zoek dringend medische hulp als u een of meer van de volgende symptomen bemerkt.**

- Ernstige allergische reacties (‘anafylaxie’) komen zelden voor bij mensen die middelen gebruiken die ustekinumab bevatten (bij maximaal 1 op de 1.000 personen). De verschijnselen zijn onder andere:
- moeite met ademen of slikken;
- lage bloeddruk, die duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd kan veroorzaken;
- gezwollen gelaat, lippen, mond of keel.
- Vaak voorkomende symptomen van een allergische reactie zijn huiduitslag en galbulten (dit kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen).

**In zeldzame gevallen zijn allergische longreacties en longontsteking gemeld bij patiënten die ustekinumab krijgen. Vertel het uw arts onmiddellijk als u symptomen krijgt zoals hoest, kortademigheid en koorts.**

Als u een ernstige allergische reactie heeft, kan uw arts beslissen dat u Fymkina niet meer mag gebruiken.

**Infecties – hiervoor kan dringend behandeling nodig zijn. Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u een of meer van de volgende symptomen bemerkt.**

- Infecties van de neus of de keel en gewone verkoudheid komen vaak voor (bij maximaal 1 op de 10 personen);
- Infecties van de onderste luchtwegen komen soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen);
- Ontsteking van de onderhuid ('cellulitis') komt soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen);
- Gordelroos (een soort pijnlijke huiduitslag met blaren) komt soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen).

Fymiskina zorgt dat uw lichaam minder goed weerstand kan bieden tegen infecties. Sommige infecties zouden ernstig kunnen worden. Deze infecties kunnen worden veroorzaakt door virussen, schimmels, bacteriën (waaronder tuberculose) of parasieten. Het kunnen ook infecties zijn die vooral voorkomen bij mensen met een verzwakt afweersysteem. Dat noemen we opportunistische infecties. Bij patiënten die een behandeling kregen met ustekinumab zijn opportunistische infecties van de hersenen (hersenenontsteking, hersenvliesontsteking), de longen en de ogen gemeld.

U moet alert zijn op symptomen van een infectie als u behandeld wordt met Fymiskina. Deze symptomen zijn:

- koorts, griepachtige symptomen, zweetaanvallen 's nachts, gewichtsverlies;
- vermoeidheid of kortademigheid, hoest die niet overgaat;
- warme, rode en pijnlijke huid of een pijnlijke huiduitslag met blaren;
- brandend gevoel bij het plassen;
- diarree;
- u ziet dingen niet goed of u ziet minder;
- hoofdpijn, stijve nek, gevoeligheid voor licht, misselijkheid of verwardheid.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen van een infectie opmerkt. Dit kunnen tekenen van infectie zijn zoals onderste luchtweginfecties, huidinfecties, gordelroos of opportunistische infecties, die ernstige complicaties kunnen veroorzaken. Raadpleeg uw arts als u enige vorm van infectie heeft die niet overgaat of die blijft terugkomen. Uw arts kan beslissen dat u Fymiskina niet mag gebruiken totdat de infectie over is. Vertel het uw arts ook als u een open (snij)wond of zweer heeft, aangezien deze geïnfecteerd kunnen raken.

**Vervelling van de huid – verergering van roodheid en vervelling van de huid over een groter gebied van het lichaam kunnen symptomen zijn van erythrodermische psoriasis of exfoliatieve dermatitis. Dit zijn ernstige huidaandoeningen. Waarschuw uw arts onmiddellijk als u een of meer van deze verschijnselen opmerkt.**

### **Andere bijwerkingen**

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (bij maximaal 1 op de 10 personen):

- Diarree
- Misselijkheid
- Braken
- Zich vermoeid voelen
- Zich duizelig voelen
- Hoofdpijn
- Jeuk ('pruritus')
- Rug-, spier- of gewrichtspijn
- Pijnlijke keel
- Roodheid en pijn op de injectieplaats
- Ontsteking van de bijholten (sinusitis).

**Soms voorkomende bijwerkingen** (bij maximaal 1 op de 100 personen):

- Infecties van het gebit

- Vaginale schimmelinfectie
- Depressie
- Verstopte neus
- Bloeding, bloeduitstorting, verharding, zwelling en jeuk op de plaats waar de injectie is gegeven.
- Zich zwak voelen
- Hangend ooglid en uitgezakte spieren aan één kant van het gelaat ('aangeziichtsverlamming' of 'bell-aangeziichtsverlamming'), gewoonlijk tijdelijk van aard.
- Een verandering in psoriasis met roodheid en nieuwe kleine, gele of witte huidblaren, die soms gepaard gaat met koorts (pustulaire psoriasis).
- Afschilfering van de huid (huidexfoliatie).
- Acne

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (bij maximaal 1 op de 1.000 personen):

- Roodheid en vervelling van de huid over een groter gebied van het lichaam, waarbij de huid kan jeuken en pijnlijk kan zijn (exfoliatieve dermatitis). Soms ontwikkelen zich gelijkaardige symptomen als bij een natuurlijke verandering van het soort symptomen van psoriasis (erythrodermische psoriasis).
- Ontsteking van kleine bloedvaten, die kan leiden tot huidauitslag met kleine rode of paarse bulten, koorts of gewrichtspijn (vasculitis).

**Zeer zelden voorkomende bijwerkingen** (bij maximaal 1 op de 10.000 personen):

- Ontstaan van blaren op de huid, die rood kan zijn, kan jeuken en pijnlijk kan zijn (bulleus pemfigoïd).
- Huidlupus of lupusachtig syndroom (rode, verhoogde, schilferige huidauitslag in gebieden van de huid die aan zonlicht zijn blootgesteld, mogelijk met pijn in uw gewrichten).

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
- De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Indien nodig kunnen individuele voorgevulde spuiten met Fymiskina ook eenmalig maximaal 30 dagen bewaard worden op kamertemperatuur tot 30 °C in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht. Noteer op de doos op de daarvoor bestemde plek de datum waarop de voorgevulde spuit voor het eerst uit de koelkast wordt gehaald en de datum waarop de spuit weggegooid zou moeten worden. De datum waarop de spuit weggegooid zou moeten worden mag de oorspronkelijke gedrukte vervaldatum die op de doos staat niet overschrijden. Als een spuit eenmaal op kamertemperatuur (tot 30 °C) is bewaard, mag hij niet opnieuw in de koelkast bewaard worden. Gooi de spuit weg indien deze niet is gebruikt binnen 30 dagen bewaring bij kamertemperatuur of voor de oorspronkelijke vervaldatum, afhankelijk van wat eerst komt.
- U mag de voorgevulde spuiten met Fymiskina niet schudden. Langdurig hevig schudden kan het geneesmiddel aantasten.

**Gebruik dit geneesmiddel niet meer:**

- na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- als de vloeistof verkleurd is, troebel ziet of als u er andere deeltjes in kunt zien zweven (zie rubriek 6 'Hoe ziet Fymiskina eruit en hoeveel zit er in een verpakking?')

- als u weet of denkt dat het blootgesteld is of kan zijn geweest aan extreme temperaturen (zoals per ongeluk bevroren of verhit)
- als het middel erg is geschud.

Fymkina is alleen voor eenmalig gebruik. Ongebruikt geneesmiddel dat in de spuit achterblijft moet worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is ustekinumab. Iedere voorgevulde spuit bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, polysorbaat-80 (E433), sucrose, water voor injectie en zoutzuur (om de pH aan te passen).

### **Hoe ziet Fymkina eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Fymkina is een heldere, kleurloze tot enigszins bruingele oplossing voor injectie. Het wordt geleverd als kartonnen doos met daarin 1 glazen voorgevulde spuit van 1 ml voor eenmalig gebruik. Iedere voorgevulde spuit bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml oplossing voor injectie.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Formycon AG  
 Fraunhoferstraße 15  
 82152 Martinsried/Planegg  
 Duitsland

### **Fabrikant**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
 Hafnerstraße 36  
 8055 Graz  
 Oostenrijk

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

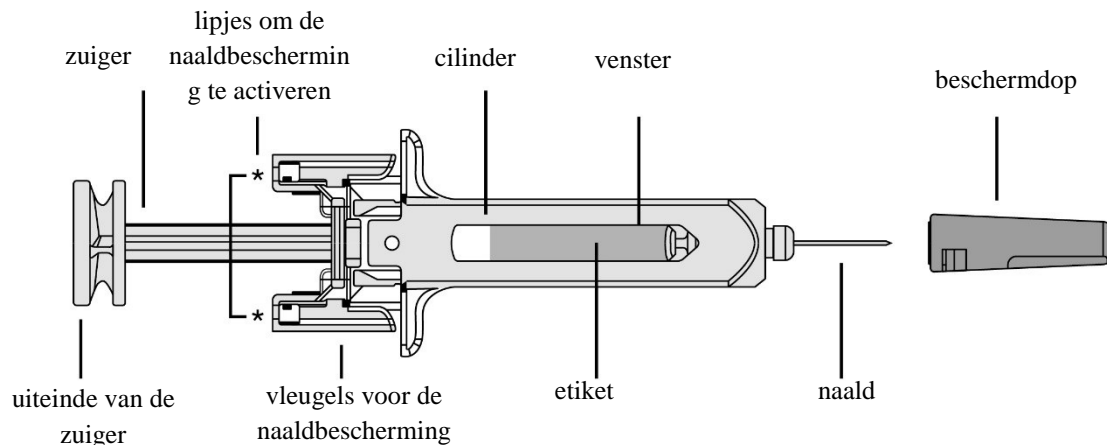


## Instructies voor toediening

Bij het begin van de behandeling zal uw zorgverlener u helpen met uw eerste injectie. U en uw arts kunnen echter besluiten dat u zichzelf de injecties met Fymkina kunt toedienen. Als dit het geval is, zal u geleerd worden hoe u Fymkina moet injecteren. Overleg met uw arts als u vragen heeft over het zichzelf een injectie geven. Bij kinderen van 6 jaar en ouder wordt aanbevolen dat Fymkina wordt toegediend door een zorgverlener of verzorger nadat die de juiste training heeft gehad.

- Meng Fymkina niet met andere vloeistoffen voor injectie.
- Schud de voorgevulde spuiten met Fymkina niet, want sterk schudden kan het geneesmiddel aantasten. Gebruik het geneesmiddel niet als het sterk is geschud.

Figuur 1 laat zien hoe de voorgevulde spuit eruit ziet.



Figuur 1

### 1. Controleer het aantal voorgevulde spuiten en zet de materialen klaar:

Maak de voorgevulde spuit klaar voor gebruik.

- Neem de voorgevulde spuit(en) uit de koelkast. Laat de voorgevulde spuit ongeveer een half uur buiten de kartonnen doos liggen. Dit zorgt ervoor dat de vloeistof een comfortabele temperatuur voor injectie krijgt (kamertemperatuur). Haal de beschermdop niet van de naald zolang de vloeistof nog op kamertemperatuur aan het komen is.
- Houd de voorgevulde spuit vast aan de cilinder van de spuit, met de naald (met beschermdop) naar boven wijzend
- Niet vasthouden aan de zuiger, het uiteinde daarvan, de vleugels voor de naaldbescherming of de beschermdop
- Trek de zuiger nooit terug
- Haal de beschermdop niet van de voorgevulde spuit zolang u daarvoor nog geen instructie heeft gekregen
- Raak de lipjes van het naaldbeschermingsmechanisme (aangegeven met sterretjes in figuur 1) niet aan, om te voorkomen dat de naald te vroeg door het naaldbeschermingsmechanisme wordt afgedekt.
- Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.

Controleer de voorgevulde spuit(en) zodat u er zeker van bent

- dat het aantal voorgevulde spuiten en de sterkte juist zijn
  - Als uw dosis 45 mg bedraagt, krijgt u één voorgevulde spuit Fymkina met 45 mg
  - Als uw dosis 90 mg bedraagt, krijgt u twee voorgevulde spuiten Fymkina met 45 mg en moet u zichzelf twee injecties geven. Kies twee verschillende plaatsen voor deze injecties (bijv. één injectie in de rechterdij en de andere injectie in de linkerdij), en geef de injecties direct na elkaar.
- dat het het juiste geneesmiddel is
- dat de houdbaarheidsdatum niet is verstreken

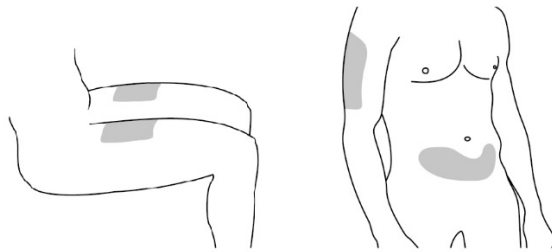
- dat de voorgevulde spuit niet is beschadigd
- dat de oplossing in de voorgevulde spuit helder en kleurloos tot enigszins bruineel is
- dat de oplossing in de voorgevulde spuit niet verkleurd of troebel is en geen vreemde deeltjes bevat
- dat de oplossing in de voorgevulde spuit niet is bevroren.

Leg alles wat u nodig heeft bij elkaar op een schoon oppervlak. Dat zijn: ontsmettingsdoekjes, een watje of katoenen gaasje en een naaldenbox.

## 2. Bepaal de injectieplaats en bereid die voor:

Bepaal de injectieplaats (zie figuur 2)

- Fymiskina wordt gegeven met een injectie onder de huid (subcutaan).
- Goede plaatsen voor de injectie zijn het bovenste deel van de dij of rond de buik, minstens 5 cm van de navel.
- Gebruik zo mogelijk geen huidzones met verschijnselen van psoriasis.
- Als iemand u bij de injectie helpt, kan hij of zij ook de bovenarmen kiezen als plaats voor de injectie.



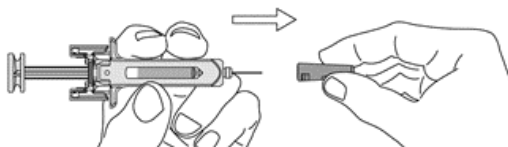
Figuur 2: Grijs zones zijn aanbevolen injectieplaatsen

Vorbereiding van de injectieplaats

- Was uw handen zeer goed met zeep en warm water.
- Veeg met een ontsmettingsdoekje over de injectieplaats op de huid.
- **Raak dit gebied niet meer aan** voordat de injectie is gegeven.

## 3. Haal de beschermdop van de naald (zie figuur 3):

- Haal de beschermdop **niet** van de naald zolang u nog niet klaar bent om de dosis te injecteren.
- Pak de voorgevulde spuit op en houd hem met één hand vast bij de cilinder.
- Trek de beschermdop recht van de naald en gooi hem weg. Raak daarbij de zuiger niet aan.



Figuur 3

- Het kan zijn dat u wat luchtbelletjes in de voorgevulde spuit ziet of een druppeltje vloeistof aan het uiteinde van de naald. Dit is normaal en hoeft niet te worden verwijderd.
- Raak de naald niet aan en zorg dat de naald nergens mee in contact komt.
- Gebruik de voorgevulde spuit niet als hij is gevallen terwijl de beschermdop er al af was. Als dit is gebeurd, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

- Injecteer de dosis direct nadat u de beschermdop heeft verwijderd.

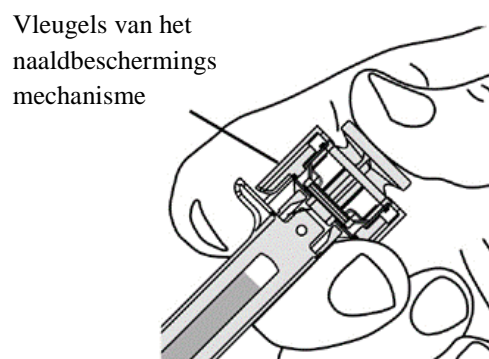
#### 4. Injecteer de dosis:

- Houd de voorgevulde spuit in één hand tussen uw middelvinger en wijsvinger en zet uw duim op het uiteinde van de zuiger. Neem met uw andere hand een stukje schoongemaakte huid zachtjes tussen uw duim en wijsvinger. Knijp niet te hard.
- Trek de zuiger nooit terug.
- Steek de naald in één vloeiende beweging tot het eind door de huid (zie figuur 4).



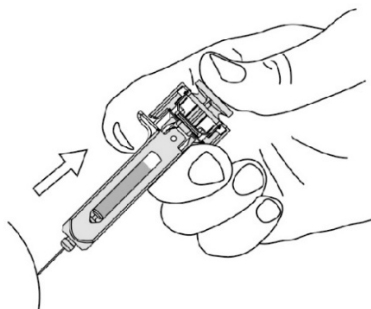
Figuur 4

- Spuit de hele inhoud in door de zuiger in te duwen tot het uiteinde van de zuiger helemaal tussen de vleugels van het naaldbeschermingsmechanisme zit (zie figuur 5).



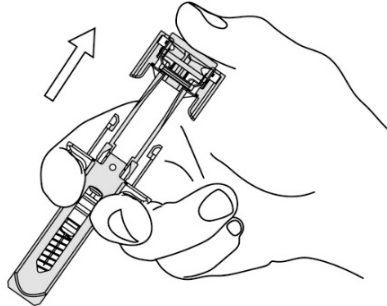
Figuur 5

- Als de zuiger helemaal is ingedrukt, haal dan de naald terug uit de huid terwijl u druk op het uiteinde van de zuiger blijft uitoefenen. Laat de huid los (zie figuur 6).



Figuur 6

- Neem uw duim langzaam van het uiteinde van de zuiger zodat de lege spuit omhoog kan komen, totdat de hele naald wordt afgedekt door het naaldbeschermingsmechanisme, zoals te zien is in figuur 7:



Figuur 7

#### 5. Na de injectie:

- Druk na de injectie een paar seconden lang een ontsmettingsdoekje op de injectieplaats.
- Er kan een klein beetje bloed of vocht op de injectieplaats aanwezig zijn. Dit is normaal.
- U kunt een watje of gaasje op de injectieplaats drukken en dit 10 seconden vasthouden.
- Wrijf niet over de huid op de injectieplaats. U kunt de injectieplaats bedekken met een kleine pleister, indien nodig.

#### 6. Verwijderen:

- Gebruikte injectiespuiten dienen in een prikbestendig afvalvat te worden gedaan, zoals een speciale naaldenbox (zie figuur 8). Gebruik spuiten nooit opnieuw, voor uw eigen veiligheid en gezondheid en voor de veiligheid van anderen. Gooi uw naaldenbox weg volgens de plaatselijk geldende voorschriften.
- Ontsmettingsdoekjes en andere gebruikte spullen kunnen worden weggegooid met het huishoudelijk afval.



Figuur 8

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Fymiskina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit** ustekinumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

**Deze bijsluiter is geschreven voor de persoon die het geneesmiddel gebruikt. Als u de ouder of de verzorger bent die Fymiskina aan een kind zal toedienen, lees deze informatie dan zorgvuldig.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Fymiskina en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Fymiskina en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Fymiskina?**

Fymiskina bevat het werkzaam bestanddeel 'ustekinumab', een monoklonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die specifiek bepaalde eiwitten in het lichaam herkennen en zich eraan binden.

Fymiskina behoort tot de groep van geneesmiddelen met de naam 'immunosuppressiva'. Deze geneesmiddelen werken door een deel van het afweersysteem te verzwakken.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Fymiskina wordt gebruikt om de volgende ontstekingsziekten te behandelen:

- plaque psoriasis - bij volwassenen en bij kinderen van 6 jaar en ouder
- arthritis psoriatica (gewrichtspsoriasis) - bij volwassenen
- matige tot ernstige ziekte van Crohn - bij volwassenen
- matige tot ernstige colitis ulcerosa - bij volwassenen

##### **Plaque psoriasis**

Plaque psoriasis is een huidaandoening die ontsteking van huid en nagels veroorzaakt. Fymiskina zal de ontsteking en andere verschijnselen van de ziekte verminderen.

Fymiskina wordt gebruikt bij volwassenen met matige tot ernstige plaque psoriasis die ciclosporine, methotrexaat of lichttherapie niet kunnen gebruiken of bij wie deze behandelingen niet werkten.

Fymiskina wordt gebruikt bij kinderen en jongeren van 6 jaar en ouder met matige tot ernstige plaque psoriasis die lichttherapie of andere systemische (van het hele lichaam) behandelingen niet kunnen verdragen of bij wie deze behandelingen niet werkten.

### **Arthritis psoriatica**

Arthritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten, gewoonlijk samen voorkomend met psoriasis. Als u actieve arthritis psoriatica heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u op die geneesmiddelen niet goed genoeg reageert, kunt u Fymiskina krijgen om:

- ervoor te zorgen dat de klachten en symptomen van uw ziekte afnemen;
- ervoor te zorgen dat u lichamelijk beter functioneert;
- ervoor te zorgen dat de schade aan uw gewrichten wordt vertraagd.

### **Ziekte van Crohn**

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van de darm. Als u de ziekte van Crohn heeft, krijgt u eerst andere medicijnen. Als u niet goed genoeg op deze medicijnen reageert of deze medicijnen niet verdraagt, kunt u met Fymiskina worden behandeld om de klachten en symptomen van uw ziekte te verminderen.

### **Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darm. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u eerst andere medicijnen. Als u niet goed genoeg op deze medicijnen reageert of deze medicijnen niet verdraagt, kunt u met Fymiskina worden behandeld om de klachten en symptomen van uw ziekte te verminderen.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- **U bent allergisch voor** een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U heeft een actieve infectie** die uw arts belangrijk vindt.

Als u niet zeker bent of een van de situaties hierboven op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker alvorens Fymiskina te gebruiken.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt. Uw arts zal voor iedere behandeling controleren hoe gezond u bent. Zorg ervoor dat u uw arts voor iedere behandeling informeert over elke aandoening die u heeft. Zeg het ook tegen uw arts als u kortgeleden dichtbij iemand bent geweest die misschien tuberculose heeft. Uw arts zal u dan onderzoeken en een onderzoek laten doen op tuberculose, voordat u Fymiskina krijgt. Als uw arts vindt dat u risico loopt tuberculose te krijgen, kunt u geneesmiddelen krijgen om het te behandelen.

### **Pas op voor ernstige bijwerkingen**

Fymiskina kan ernstige bijwerkingen veroorzaken, waaronder allergische reacties en infecties. U moet oppassen voor bepaalde ziekteverschijnselen als u Fymiskina gebruikt. Zie 'Ernstige bijwerkingen' in rubriek 4 voor een volledige lijst van deze bijwerkingen.

### **Vertel uw arts voordat u Fymiskina gebruikt:**

- **of u ooit een allergische reactie** tegen ustekinumab heeft gehad. Als u niet zeker bent, vraag het dan aan uw arts.
- **of u ooit enige vorm van kanker heeft gehad** – dit moet omdat immunosuppressiva zoals Fymiskina een deel van het afweersysteem verzwakken. Dit kan het risico op kanker vergroten.
- **of u voor psoriasis bent behandeld met andere biologische geneesmiddelen (een geneesmiddel dat gemaakt is door een biologische bron en dat gewoonlijk met een injectie wordt gegeven)** – dan kan het risico op kanker groter zijn.
- **of u een infectie heeft of kortgeleden een infectie heeft gehad.**
- **of u nieuwe laesies of laesies heeft die veranderen** binnen de psoriasis zones of op de normale huid.

- **of u ooit een allergische reactie tegen een injectie met Fymiskina heeft gehad** – zie ‘Pas op voor ernstige bijwerkingen’ in rubriek 4 voor de symptomen van een allergische reactie.
- **of u een andere behandeling voor psoriasis en/of arthritis psoriatica krijgt** – zoals een ander immunosuppressivum of lichttherapie (als uw lichaam wordt behandeld met een soort ultraviolet (UV)-licht). Deze behandelingen kunnen ook een deel van het afweersysteem verzwakken. Het gelijktijdige gebruik van deze behandelingen met Fymiskina is niet onderzocht. Het is echter mogelijk dat het de kans op ziektes die te maken hebben met een verzwakt afweersysteem vergroot.
- **of u injecties krijgt of heeft gehad voor de behandeling van allergieën** – het is niet bekend of Fymiskina hier invloed op heeft.
- **of u 65 jaar of ouder bent** – dan kunt u makkelijker infecties krijgen.

Als u niet zeker bent of het bovenstaande op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u Fymiskina gebruikt.

Sommige patiënten kregen tijdens behandeling met ustekinumab lupusachtige reacties. Dat kan op de huid zijn (huidlupus) of op andere plaatsen in het lichaam (lupusachtig syndroom). Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een rode, verhoogde, schilferige huiduitslag met soms een donkere rand krijgt in gebieden van de huid die aan zonlicht zijn blootgesteld of als u daarbij pijn heeft in uw gewrichten.

### **Hartaanval en beroertes**

Hartaanval en beroertes zijn waargenomen in een onderzoek bij patiënten met psoriasis die ustekinumab kregen. Uw arts zal regelmatig uw risicofactoren op een hartaandoening en een beroerte controleren, om ervoor te zorgen dat deze goed worden behandeld. Krijgt u pijn op de borst, een slap of vreemd gevoel aan één kant van uw lichaam, een scheve mond of problemen met praten of zien? Roep dan onmiddellijk medische hulp in.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Fymiskina wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen met psoriasis die jonger zijn dan 6 jaar of voor gebruik bij kinderen met arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa die jonger zijn dan 18 jaar, omdat het bij deze leeftijdsgroepen niet is onderzocht.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?**

- Gebruikt u naast Fymiskina nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
- Vertel uw arts of apotheker ook of u onlangs bent ingeënt of binnenkort zult worden ingeënt. Enkele soorten vaccins (levende vaccins) mogen niet worden gegeven als u Fymiskina gebruikt.
- Heeft u Fymiskina gekregen terwijl u zwanger was? Zeg dan tegen de arts van uw baby dat u met Fymiskina bent behandeld voordat de baby een vaccin krijgt. Dat geldt ook voor levende vaccins, zoals het BCG-vaccin (dat wordt gebruikt om tuberculose te voorkomen). Als u Fymiskina heeft gekregen tijdens uw zwangerschap, dan worden levende vaccins bij uw baby niet aanbevolen in de eerste zes maanden na de geboorte, tenzij de arts van uw baby iets anders aanraadt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Een hoger risico op aangeboren afwijkingen is niet waargenomen bij baby's die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan ustekinumab. De ervaring met het gebruik van ustekinumab bij zwangere vrouwen is echter beperkt. Daarom is het beter om het gebruik van Fymiskina tijdens de zwangerschap te vermijden.
- Als u in verwachting kunt raken, wordt u geadviseerd om te voorkomen dat u in verwachting raakt en moet u effectieve anticonceptie gebruiken zolang u Fymiskina gebruikt en minstens 15 weken na de laatste behandeling met Fymiskina.



- Ustekinumab kan door de placenta heen bij de ongeboren baby komen. Heeft u Fymkina gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan kan uw baby een groter risico hebben om een infectie op te lopen.
- Heeft u Fymkina gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan is het belangrijk dat u dat tegen de arts en andere zorgverleners van uw baby zegt voordat de baby een vaccin krijgt. Als u Fymkina heeft gekregen tijdens uw zwangerschap, dan worden levende vaccins, zoals het BCG-vaccin (dat wordt gebruikt om tuberculose te voorkomen), bij uw baby niet aanbevolen in de eerste zes maanden na de geboorte, tenzij de arts van uw baby iets anders aanraadt.
- Dit medicijn kan in heel kleine hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen. Neem contact op met uw arts als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt gaan geven. U moet samen met uw arts beslissen of u borstvoeding zou moeten geven of Fymkina zou moeten gebruiken. U mag niet én borstvoeding geven én Fymkina gebruiken.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Fymkina heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Het is de bedoeling dat Fymkina wordt gebruikt onder begeleiding en supervisie van een arts die ervaren is in de behandeling van aandoeningen waarvoor Fymkina is bedoeld.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Bespreek met uw arts wanneer u uw injecties krijgt en wanneer u moet terugkomen voor controle.

### **De aanbevolen dosering van Fymkina**

Uw arts zal beslissen hoeveel Fymkina u moet gebruiken en hoe lang.

#### **Volwassenen van 18 jaar en ouder**

##### **Psoriasis of arthritis psoriatica**

- De aanbevolen begin dosis van Fymkina is 45 mg. Patiënten die meer wegen dan 100 kilogram (kg) kunnen beginnen met een dosis van 90 mg in plaats van 45 mg.
- Na de begin dosis zult u de volgende dosis 4 weken later krijgen, en vervolgens elke 12 weken. Die latere doses zijn gewoonlijk hetzelfde als de begin dosis.

#### **Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa**

- Bij de behandeling wordt de eerste dosis van ongeveer 6 mg/kg Fymkina door uw arts aan u toegediend door middel van een druppelinfuus in een ader van uw arm (intraveneuze infusie). Na de eerste dosis krijgt u na 8 weken door middel van een injectie onder de huid ('subcutaan') een volgende dosis van 90 mg, en daarna krijgt u deze dosis om de 12 weken.
- Bij sommige patiënten kan na de eerste injectie onder de huid om de 8 weken 90 mg Fymkina worden gegeven. Uw arts zal bepalen wanneer bij u de volgende dosis moet worden toegediend.

#### **Kinderen en jongeren van 6 jaar of ouder**

##### **Psoriasis**

- De arts zal uitrekenen welke dosis voor jou geschikt is, evenals de hoeveelheid (het 'volume') van Fymkina dat geïnjecteerd moet worden om de juiste dosis te geven. Wat de juiste dosis is, hangt af van je lichaamsgewicht op het moment dat je iedere injectie krijgt.
- Als je minder weegt dan 60 kg, is er geen doseringsvorm voor Fymkina voor kinderen die minder dan 60 kg wegen. In dat geval moeten andere producten met ustekinumab worden gebruikt.
- Als je 60 kg tot 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Fymkina 45 mg.
- Als je meer dan 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Fymkina 90 mg.
- Na de 'begin dosis' krijg je de volgende dosis 4 weken later, en daarna elke 12 weken.

**Hoe wordt dit middel toegediend?**

- Fymkina wordt gegeven als een injectie onder de huid ('subcutaan'). In het begin van uw behandeling kan een arts of verpleegkundige de injectie met Fymkina toedienen.
- U kunt echter ook samen met uw arts besluiten dat u zichzelf de injecties met Fymkina toedient. In dat geval zult u instructie krijgen hoe u de Fymkina-injectie bij uzelf moet toedienen. Bij kinderen van 6 jaar en ouder wordt aanbevolen dat Fymkina wordt toegediend door een zorgverlener of een verzorger nadat die de juiste training heeft gehad.
- Voor instructies over hoe Fymkina moet worden geïnjecteerd, zie de rubriek 'Instructies voor toediening' aan het eind van deze bijsluiter.

Raadpleeg uw arts als u een of meer vragen heeft over het zichzelf toedienen van injecties.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u denkt dat u te veel Fymkina heeft gekregen of gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of uw apotheker. Neem altijd het doosje van het geneesmiddel mee, ook als het leeg is.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis vergeet, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

**Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Het is niet gevaarlijk om te stoppen met het gebruik van Fymkina. Maar als u stopt, kunnen uw symptomen terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

**4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Ernstige bijwerkingen**

Sommige patiënten kunnen ernstige bijwerkingen krijgen die met spoed behandeld moeten worden.

**Allergische reacties – hiervoor kan dringend behandeling nodig zijn. Raadpleeg uw arts onmiddellijk of zoek dringend medische hulp als u een of meer van de volgende symptomen bemerkt.**

- Ernstige allergische reacties ('anafylaxie') komen zelden voor bij mensen die middelen gebruiken die ustekinumab bevatten (bij maximaal 1 op de 1.000 personen). De verschijnselen zijn onder andere:
- moeite met ademen of slikken;
- lage bloeddruk, die duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd kan veroorzaken;
- gezwollen gelaat, lippen, mond of keel.
- Vaak voorkomende symptomen van een allergische reactie zijn huiduitslag en galbulten (dit kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen).

**In zeldzame gevallen zijn allergische longreacties en longontsteking gemeld bij patiënten die ustekinumab krijgen. Vertel het uw arts onmiddellijk als u symptomen krijgt zoals hoest, kortademigheid en koorts.**

Als u een ernstige allergische reactie heeft, kan uw arts beslissen dat u Fymkina niet meer mag gebruiken.

**Infecties – hiervoor kan dringend behandeling nodig zijn. Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u een of meer van de volgende symptomen bemerkt.**

- Infecties van de neus of de keel en gewone verkoudheid komen vaak voor (bij maximaal 1 op de 10 personen);
- Infecties van de onderste luchtwegen komen soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen);
- Ontsteking van de onderhuid ('cellulitis') komt soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen);
- Gordelroos (een soort pijnlijke huiduitslag met blaren) komt soms voor (bij maximaal 1 op de 100 personen).

Fymkina zorgt dat uw lichaam minder goed weerstand kan bieden tegen infecties. Sommige infecties zouden ernstig kunnen worden. Deze infecties kunnen worden veroorzaakt door virussen, schimmels, bacteriën (waaronder tuberculose) of parasieten. Het kunnen ook infecties zijn die vooral voorkomen bij mensen met een verzwakt afweersysteem. Dat noemen we opportunistische infecties. Bij patiënten die een behandeling kregen met ustekinumab zijn opportunistische infecties van de hersenen (hersenenontsteking, hersenvliesontsteking), de longen en de ogen gemeld.

U moet alert zijn op symptomen van een infectie als u behandeld wordt met Fymkina. Deze symptomen zijn:

- koorts, griepachtige symptomen, zweetaanvallen 's nachts, gewichtsverlies;
- vermoeidheid of kortademigheid, hoest die niet overgaat;
- warme, rode en pijnlijke huid of een pijnlijke huiduitslag met blaren;
- brandend gevoel bij het plassen;
- diarree;
- u ziet dingen niet goed of u ziet minder;
- hoofdpijn, stijve nek, gevoeligheid voor licht, misselijkheid of verwardheid.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen van een infectie opmerkt. Dit kunnen tekenen van infectie zijn zoals onderste luchtweginfecties, huidinfecties, gordelroos of opportunistische infecties, die ernstige complicaties kunnen veroorzaken. Raadpleeg uw arts als u enige vorm van infectie heeft die niet overgaat of die blijft terugkomen. Uw arts kan beslissen dat u Fymkina niet mag gebruiken totdat de infectie over is. Vertel het uw arts ook als u een open (snij)wond of zweer heeft, aangezien deze geïnfecteerd kunnen raken.

**Vervelling van de huid – verergering van roodheid en vervelling van de huid over een groter gebied van het lichaam kunnen symptomen zijn van erythrodermische psoriasis of exfoliatieve dermatitis. Dit zijn ernstige huidaandoeningen. Waarschuw uw arts onmiddellijk als u een of meer van deze verschijnselen opmerkt.**

## **Andere bijwerkingen**

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (bij maximaal 1 op de 10 personen):

- Diarree
- Misselijkheid
- Braken
- Zich vermoeid voelen
- Zich duizelig voelen
- Hoofdpijn
- Jeuk ('pruritus')
- Rug-, spier- of gewrichtspijn
- Pijnlijke keel
- Roodheid en pijn op de injectieplaats
- Ontsteking van de bijholten (sinusitis).

**Soms voorkomende bijwerkingen** (bij maximaal 1 op de 100 personen):

- Infecties van het gebit
- Vaginale schimmelinfectie
- Depressie

- Verstopte neus
- Bloeding, bloeduitstorting, verharding, zwelling en jeuk op de plaats waar de injectie is gegeven.
- Zich zwak voelen
- Hangend ooglid en uitgezakte spieren aan één kant van het gelaat ('aangezichtsverlamming' of 'bell-aangezichtsverlamming'), gewoonlijk tijdelijk van aard.
- Een verandering in psoriasis met roodheid en nieuwe kleine, gele of witte huidblaren, die soms gepaard gaat met koorts (pustulaire psoriasis).
- Afschilfering van de huid (huidexfoliatie).
- Acne

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (bij maximaal 1 op de 1.000 personen):

- Roodheid en vervelling van de huid over een groter gebied van het lichaam, waarbij de huid kan jeuken en pijnlijk kan zijn (exfoliatieve dermatitis). Soms ontwikkelen zich gelijkaardige symptomen als bij een natuurlijke verandering van het soort symptomen van psoriasis (erythrodermische psoriasis).
- Ontsteking van kleine bloedvaten, die kan leiden tot huiduitslag met kleine rode of paarse bulten, koorts of gewrichtspijn (vasculitis).

**Zeer zelden voorkomende bijwerkingen** (bij maximaal 1 op de 10.000 personen):

- Ontstaan van blaren op de huid, die rood kan zijn, kan jeuken en pijnlijk kan zijn (bulleus pemfigoïd).
- Huidlupus of lupusachtig syndroom (rode, verhoogde, schilferige huiduitslag in gebieden van de huid die aan zonlicht zijn blootgesteld, mogelijk met pijn in uw gewrichten).

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
- De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Indien nodig kunnen individuele voorgevulde spuiten met Fymiskina ook eenmalig maximaal 30 dagen bewaard worden op kamertemperatuur tot 30 °C in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht. Noteer op de doos op de daarvoor bestemde plek de datum waarop de voorgevulde spuit voor het eerst uit de koelkast wordt gehaald en de datum waarop de spuit weggegooid zou moeten worden. De datum waarop de spuit weggegooid zou moeten worden mag de oorspronkelijke gedrukte vervaldatum die op de doos staat niet overschrijden. Als een spuit eenmaal op kamertemperatuur (tot 30 °C) is bewaard, mag hij niet opnieuw in de koelkast bewaard worden. Gooi de spuit weg indien deze niet is gebruikt binnen 30 dagen bewaring bij kamertemperatuur of voor de oorspronkelijke vervaldatum, afhankelijk van wat eerst komt.
- U mag de voorgevulde spuiten met Fymiskina niet schudden. Langdurig hevig schudden kan het geneesmiddel aantasten.

**Gebruik dit geneesmiddel niet meer:**

- na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- als de vloeistof verkleurd is, troebel ziet of als u er andere deeltjes in kunt zien zweven (zie rubriek 6 'Hoe ziet Fymiskina eruit en hoeveel zit er in een verpakking?')
- als u weet of denkt dat het blootgesteld is of kan zijn geweest aan extreme temperaturen (zoals per ongeluk bevroren of verhit)

- als het middel erg is geschud.

Fymiskina is alleen voor eenmalig gebruik. Ongebruikt geneesmiddel dat in de spuit achterblijft moet worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is ustekinumab. Iedere voorgevulde spuit bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, polysorbaat-80 (E433), sucrose, water voor injectie en zoutzuur (om de pH aan te passen).

### **Hoe ziet Fymiskina eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Fymiskina is een heldere, kleurloze tot enigszins bruingele oplossing voor injectie. Het wordt geleverd als kartonnen doos met daarin 1 glazen voorgevulde spuit van 1 ml voor eenmalig gebruik. Iedere voorgevulde spuit bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml oplossing voor injectie.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Formycon AG  
Fraunhoferstraße 15  
82152 Martinsried/Planegg  
Duitsland

### **Fabrikant**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36  
8055 Graz  
Oostenrijk

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

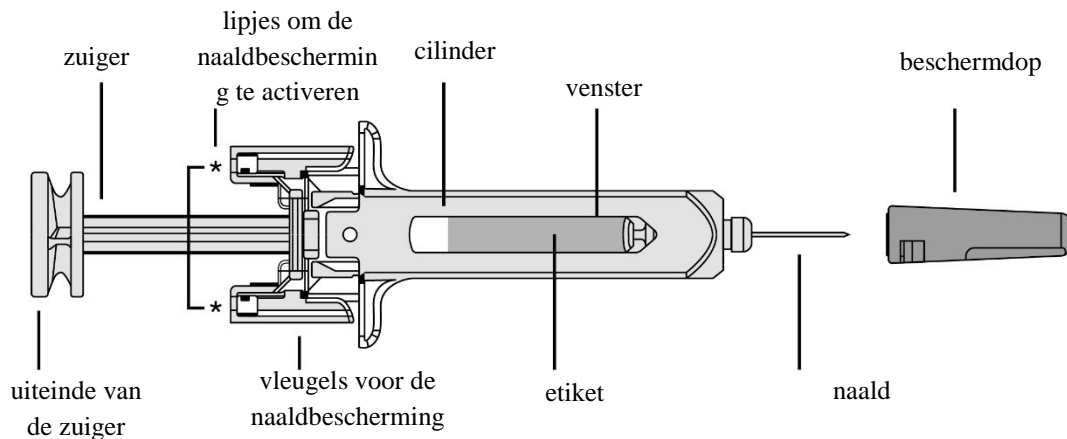
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

## Instructies voor toediening

Bij het begin van de behandeling zal uw zorgverlener u helpen met uw eerste injectie. U en uw arts kunnen echter besluiten dat u zichzelf de injecties met Fymiskina kunt toedienen. Als dit het geval is, zal u geleerd worden hoe u Fymiskina moet injecteren. Overleg met uw arts als u vragen heeft over het zichzelf een injectie geven. Bij kinderen van 6 jaar en ouder wordt aanbevolen dat Fymiskina wordt toegediend door een zorgverlener of verzorger nadat die de juiste training heeft gehad.

- Meng Fymiskina niet met andere vloeistoffen voor injectie.
- Schud de voorgevulde spuiten met Fymiskina niet, want sterk schudden kan het geneesmiddel aantasten. Gebruik het geneesmiddel niet als het sterk is geschud.

Figuur 1 laat zien hoe de voorgevulde spuit eruit ziet.



Figuur 1

### 1. Controleer het aantal voorgevulde spuiten en zet de materialen klaar:

Maak de voorgevulde spuit klaar voor gebruik.

- Neem de voorgevulde spuit(en) uit de koelkast. Laat de voorgevulde spuit ongeveer een half uur buiten de kartonnen doos liggen. Dit zorgt ervoor dat de vloeistof een comfortabele temperatuur voor injectie krijgt (kamertemperatuur). Haal de beschermdop niet van de naald zolang de vloeistof nog op kamertemperatuur aan het komen is.
- Houd de voorgevulde spuit vast aan de cilinder van de spuit, met de naald (met beschermdop erop) naar boven wijzend
- Niet vasthouden aan de zuiger, het uiteinde daarvan, de vleugels voor de naaldbescherming of de beschermdop
- Trek de zuiger nooit terug
- Haal de beschermdop niet van de voorgevulde spuit zolang u daarvoor nog geen instructie heeft gekregen
- Raak de lipjes van het naaldbeschermingsmechanisme (aangegeven met sterretjes in figuur 1) niet aan, om te voorkomen dat de naald te vroeg door het naaldbeschermingsmechanisme wordt afgedekt.
- Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.

Controleer de voorgevulde spuit(en) zodat u er zeker van bent

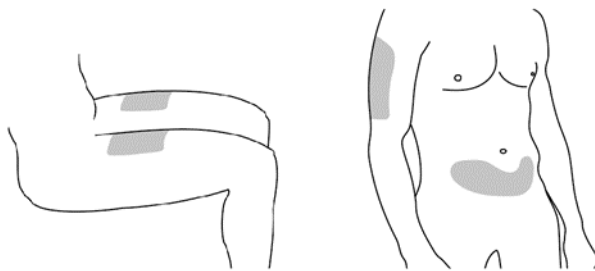
- dat het aantal voorgevulde spuiten en de sterkte juist zijn
  - Als uw dosis 90 mg bedraagt, krijgt u één voorgevulde spuit Fymiskina met 90 mg.
- dat het juiste geneesmiddel is
- dat de houdbaarheidsdatum niet is verstreken
- dat de voorgevulde spuit niet is beschadigd
- dat de oplossing in de voorgevulde spuit helder en kleurloos tot enigszins bruineel is
- dat de oplossing in de voorgevulde spuit niet verkleurd of troebel is en geen vreemde deeltjes bevat

- dat de oplossing in de voorgevulde spuit niet is bevroren.
- Leg alles wat u nodig heeft bij elkaar op een schoon oppervlak. Dat zijn: ontsmettingsdoekjes, een watje of katoenen gaasje en een naaldenbox.

## 2. Bepaal de injectieplaats en bereid die voor:

Bepaal de injectieplaats (zie figuur 2)

- Fymkina wordt gegeven met een injectie onder de huid (subcutaan).
- Goede plaatsen voor de injectie zijn het bovenste deel van de dij of rond de buik, minstens 5 cm van de navel.
- Gebruik zo mogelijk geen huidzones met verschijnselen van psoriasis.
- Als iemand u bij de injectie helpt, kan hij of zij ook de bovenarmen kiezen als plaats voor de injectie.



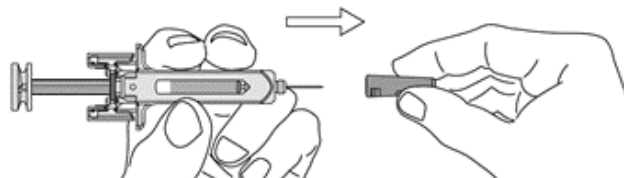
Figuur 2: Grijs zones zijn aanbevolen injectieplaatsen

Vorbereiding van de injectieplaats

- Was uw handen zeer goed met zeep en warm water.
- Veeg met een ontsmettingsdoekje over de injectieplaats op de huid.
- **Raak dit gebied niet meer aan** voordat de injectie is gegeven.

## 3. Haal de beschermdop van de naald (zie figuur 3):

- Haal de beschermdop **niet** van de naald zolang u nog niet klaar bent om de dosis te injecteren.
- Pak de voorgevulde spuit op en houd hem met één hand vast bij de cilinder.
- Trek de beschermdop recht van de naald en gooi hem weg. Raak daarbij de zuiger niet aan.



Figuur 3

- Het kan zijn dat u wat luchtbelletjes in de voorgevulde spuit ziet of een druppeltje vloeistof aan het uiteinde van de naald. Dit is normaal en hoeft niet te worden verwijderd.
- Raak de naald niet aan en zorg dat de naald nergens mee in contact komt.

- Gebruik de voorgevulde spuit niet als hij is gevallen terwijl de beschermdop er al af was. Als dit is gebeurd, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Injecteer de dosis direct nadat u de beschermdop heeft verwijderd.

#### 4. Injecteer de dosis:

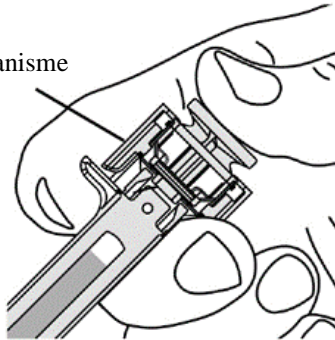
- Houd de voorgevulde spuit in één hand tussen uw middelvinger en wijsvinger en zet uw duim op het uiteinde van de zuiger. Neem met uw andere hand een stukje schoongemaakte huid zachtjes tussen uw duim en wijsvinger. Knijp niet te hard.
- Trek de zuiger nooit terug.
- Steek de naald in één vloeiende beweging tot het eind door de huid (zie figuur 4).



Figuur 4

- Spuit de hele inhoud in door de zuiger in te duwen tot het uiteinde van de zuiger helemaal tussen de vleugels van het naaldbeschermingsmechanisme zit (zie figuur 5).

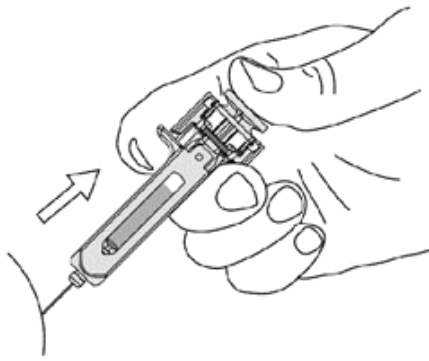
Vleugels van het  
naaldbeschermingsmechanisme



Figuur 5

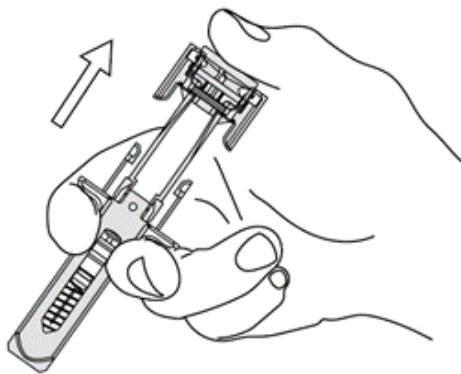
- Als de zuiger helemaal is ingedrukt, haal dan de naald terug uit de huid terwijl u druk op het uiteinde van de zuiger blijft uitoefenen. Laat de huid los (zie figuur 6).





Figuur 6

- Neem uw duim langzaam van het uiteinde van de zuiger zodat de lege spuit omhoog kan komen, totdat de hele naald wordt afgedekt door het naaldbeschermingsmechanisme, zoals te zien is in figuur 7:



Figuur 7

## 5. Na de injectie:

- Druk na de injectie een paar seconden lang een ontsmettingsdoekje op de injectieplaats.
- Er kan een klein beetje bloed of vocht op de injectieplaats aanwezig zijn. Dit is normaal.
- U kunt een watje of gaasje op de injectieplaats drukken en dit 10 seconden vasthouden.
- Wrijf niet over de huid op de injectieplaats. U kunt de injectieplaats bedekken met een kleine pleister, indien nodig.

## 6. Verwijderen:

- Gebruikte injectiespuiten dienen in een prikbestendig afvalvat te worden gedaan, zoals een speciale naaldenbox (zie figuur 8). Gebruik spuiten nooit opnieuw, voor uw eigen veiligheid en gezondheid en voor de veiligheid van anderen. Gooi uw naaldenbox weg volgens de plaatselijk geldende voorschriften.
- Ontsmettingsdoekjes en andere gebruikte spullen kunnen worden weggegooid met het huishoudelijk afval.



Figuur 8