

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO



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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Usymro 130 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ antiinterleucina (IL)-12/23 totalmente humano que se produce en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés) utilizando tecnología del ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido:

Contenido de polisorbato

El contenido de polisorbato 80 en Usymro 130 mg concentrado para solución es de 0,40 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

La solución es transparente, de incolora a amarillo claro, con un pH de 5,7-6,3 y una osmolaridad de 260-340 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de Crohn en adultos

Usymro está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada con, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNF α .

Enfermedad de Crohn pediátrica

Usymro está indicado en el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave con un peso de al menos 40 kg, que hayan tenido una respuesta inadecuada, o sean intolerantes al tratamiento convencional o biológico.

4.2 Posología y forma de administración

Usymro concentrado para solución para perfusión ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Usymro concentrado para solución para perfusión se debe utilizar únicamente para la dosis intravenosa de inducción.

Posología

Adultos

Enfermedad de Crohn

El tratamiento con Usymro se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal. La solución para perfusión se compone del número de viales de Usymro 130 mg indicado en la Tabla 1 (ver sección 6.6 para la preparación).

Tabla 1 Dosificación intravenosa inicial de Usymro

Peso corporal del paciente en el momento de la dosificación	Dosis recomendada ^a	Número de viales de Usymro 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aproximadamente 6 mg/kg

La primera dosis subcutánea se debe administrar en la semana 8 seguida de la dosis intravenosa. Para la posología del régimen de dosificación subcutáneo posterior, ver sección 4.2 de la ficha técnica de Usymro solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

Usymro no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn pediátrica (pacientes que pesan al menos 40 kg)

El tratamiento con Usymro se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal. La solución para perfusión se compone del número de viales de Usymro 130 mg indicado en la Tabla 2 (ver sección 6.6 para la preparación).

Tabla 2 Dosificación intravenosa inicial de Usymro

Peso corporal del paciente en el momento de la dosificación	Dosis recomendada ^a	Número de viales de Usymro 130 mg
≥ 40 kg a ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aproximadamente 6 mg/kg

La primera dosis subcutánea se debe administrar en la semana 8 seguida de la dosis intravenosa. Para la posología del régimen de dosificación subcutáneo posterior, ver sección 4.2 de la ficha técnica de Usymro solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada.

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Usymro para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos que pesan menos de 40 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Usymro 130 mg es solo para vía intravenosa. Se debe administrar durante al menos una hora. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver

sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa; ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Ustekinumab puede tener el potencial de aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis, se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes que reciben ustekinumab (ver sección 4.8).

Se han notificado infecciones oportunistas en pacientes tratados con ustekinumab, incluyendo reactivación de la tuberculosis, otras infecciones bacterianas oportunistas (entre las que se incluyen infección micobacteriana atípica, meningitis por *Listeria*, neumonía por *Legionella* y nocardiosis), infecciones fúngicas oportunistas, infecciones víricas oportunistas (incluida la encefalitis, causada por herpes simple 2) e infecciones parasitarias (incluida la toxoplasmosis ocular).

Se actuará con precaución cuando se considere el uso de Usymro en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente (ver sección 4.3).

Antes de iniciar el tratamiento con Usymro, los pacientes deben ser evaluados para detectar infección por tuberculosis. Usymro no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver sección 4.3). El tratamiento de la infección tuberculosa latente debe iniciarse antes de administrar Usymro. También se debe considerar la terapia antituberculosa antes de iniciar el tratamiento con Usymro en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se pueda confirmar que han recibido un ciclo de tratamiento adecuado. Los pacientes que reciben Usymro deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se pedirá a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas indicativos de infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, deberá ser vigilado atentamente y no se le administrará Usymro hasta que la infección haya sido resuelta.

Neoplasias malignas

Los inmunosupresores como ustekinumab tienen el potencial de aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Algunos pacientes que recibieron ustekinumab en ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis, desarrollaron neoplasias malignas cutáneas y no cutáneas (ver sección 4.8). El riesgo de neoplasia maligna podría ser mayor en pacientes con psoriasis que han sido tratados con otros biológicos durante el curso de su enfermedad.

No se han realizado ensayos que incluyeran pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, ni que continuaran el tratamiento en pacientes que desarrollaran una neoplasia maligna mientras recibían ustekinumab. Por tanto, hay que tener precaución cuando se considere el uso de Usymro en estos pacientes.

Todos los pacientes, y en particular aquellos mayores de 60 años de edad, pacientes con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento PUVA, deben ser monitorizados para detectar la aparición de cáncer de piel (ver sección 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria

Sistémica

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia poscomercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Se han producido anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, se debe instaurar el tratamiento adecuado y suspender la administración de Usymro (ver sección 4.8).

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos clínicos se observaron reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.8). Se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluidas reacciones anafilácticas a la perfusión, en la experiencia poscomercialización. Si se observa una reacción grave o potencialmente mortal, se debe instaurar un tratamiento adecuado y suspender la administración de ustekinumab.

Respiratoria

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizada no infecciosa durante el uso posautorización de ustekinumab. Las manifestaciones clínicas incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido insuficiencia respiratoria y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico se confirma, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado acontecimientos cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con psoriasis expuestos a ustekinumab en un estudio observacional poscomercialización. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se deben evaluar regularmente durante el tratamiento con ustekinumab.

Vacunas

Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la del Bacilo de Calmette y Guérin [BCG]) al mismo tiempo que Usymro. No se han realizado ensayos específicos en pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron ustekinumab. Antes de la administración de una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se debe interrumpir el tratamiento con Usymro durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación. Para más información y orientación sobre el uso concomitante de inmunosupresores tras la vacunación, los médicos encargados de la prescripción deben consultar la ficha técnica de cada vacuna específica.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in utero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver las secciones 4.5 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para el lactante en cuestión, podría considerarse la administración de una vacuna viva en un momento más temprano, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Los pacientes que reciben Usymro pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con Usymro no suprime la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas neumocócica de polisacáridos o del tétanos (ver sección 5.1).

Tratamiento inmunosupresor concomitante

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de ustekinumab. En los estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de ustekinumab. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y Usymro o durante la transición desde otros inmunosupresores biológicos (ver sección 4.5).

Inmunoterapia

No se ha evaluado ustekinumab en pacientes que han recibido inmunoterapia alérgica. Se desconoce si Usymro puede afectar a la inmunoterapia alérgica.

Afecciones cutáneas graves

En pacientes con psoriasis, se ha notificado dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab (ver sección 4.8). Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, con síntomas que pueden ser clínicamente indistinguibles de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con Usymro si se sospecha de una reacción al fármaco.

Afecciones relacionadas con el lupus

Se han notificado casos de afecciones relacionadas con el lupus en pacientes tratados con ustekinumab, incluido lupus eritematoso cutáneo y síndrome tipo lupus. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, o si van acompañadas de artralgia, el paciente debe acudir al médico de inmediato. Si se confirma el diagnóstico de una afección relacionada con el lupus, se debe suspender ustekinumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 años o más que recibieron ustekinumab en comparación con pacientes más jóvenes en estudios clínicos en las indicaciones aprobadas; sin embargo, el número de pacientes de 65 años o más no es suficiente para determinar si responden diferente que los pacientes más jóvenes. Debido a la mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes.

Contenido de sodio

Usymro contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. No obstante, Usymro se diluye en una solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). Esto se debe tener en cuenta en pacientes con una dieta controlada en sodio (ver sección 6.6).

Contenido de polisorbato 80

Este medicamento contiene 10,4 mg de polisorbato 80 (E433) en cada vial de 130 mg/26 ml, equivalente a 0,40 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben administrar vacunas vivas al mismo tiempo que Usymro.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in utero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para el lactante en cuestión, podría considerarse la administración de una vacuna viva en un momento más temprano, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase 3, se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más frecuentemente utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de interacción con estos medicamentos administrados concomitantemente. Este análisis se basó en que al menos 100 pacientes (> 5 % de la población estudiada) fueron tratados concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90 % del período de estudio. La farmacocinética de ustekinumab no se vio afectada por el uso concomitante de MTX, AINE, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o por una exposición previa a agentes anti-TNF α en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o por la exposición previa a agentes biológicos (es decir, agentes anti-TNF α y/o vedolizumab) en pacientes con colitis ulcerosa.

Los resultados de un ensayo *in vitro* y un estudio de fase 1 en sujetos con enfermedad de Crohn activa no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante sustratos de CYP450 (ver sección 5.2).

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de ustekinumab. En los estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de ustekinumab (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos de un número moderado de embarazos recogidos de forma prospectiva tras la exposición a ustekinumab con resultados conocidos, incluyendo más de 450 embarazos expuestos durante el primer trimestre, no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas graves en el recién nacido.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos para el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Sin embargo, la experiencia clínica disponible es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Usymro en el embarazo.

Ustekinumab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de

pacientes tratadas con ustekinumab durante el embarazo. El impacto clínico de esto es desconocido, sin embargo, el riesgo de infección en los lactantes expuestos *in utero* a ustekinumab puede aumentar después del nacimiento. No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in utero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.5). Si existe un beneficio clínico claro para el lactante en cuestión, podría considerarse la administración de una vacuna viva en un momento más temprano, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Lactancia

Los datos limitados de la literatura publicada sugieren que ustekinumab se excreta en la leche materna en cantidades muy pequeñas. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con Usymro tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (> 5 %) en los períodos controlados de los estudios clínicos con ustekinumab de psoriasis en adultos, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa fueron nasofaringitis y cefalea. La mayoría fueron consideradas leves y no requirieron la interrupción del tratamiento del estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada con ustekinumab es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxis (ver sección 4.4). El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6.710 pacientes (4 135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1 749 con enfermedad de Crohn y 826 pacientes con colitis ulcerosa). Esto incluye la exposición a ustekinumab en los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa durante al menos 6 meses (4 577 pacientes) o al menos 1 año (3 648 pacientes). Dos mil ciento noventa y cuatro (2 194) pacientes con psoriasis, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa estuvieron expuestos durante al menos 4 años, mientras que 1 148 pacientes con psoriasis o enfermedad de Crohn estuvieron expuestos durante al menos 5 años.

La Tabla 3 contiene un listado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos de psoriasis en adultos, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican según la Clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3 Listado de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia: Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: Celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Mareo, cefalea Poco frecuentes: Parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Dolor orofaríngeo Poco frecuentes: Congestión nasal Raras: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: Neumonía organizada*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Prurito Poco frecuentes: Psoriasis pustulosa, exfoliación de la piel, acné Raras: Dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad Muy raras: Penfigoide ampolloso, lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgia, artralgia Muy raras: Síndrome tipo lupus
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

* Ver sección 4.4, Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infección o de infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de estos ensayos clínicos, la tasa de infección fue de 1,36 por año-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab y de 1,34 en los pacientes tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por año-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (30 infecciones graves en 930 años-paciente de seguimiento) y de 0,03 en los pacientes tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 años-paciente de seguimiento) (ver sección 4.4).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis

psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 15 227 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6 710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infección fue de 0,85 por año-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab, y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por año-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (289 infecciones graves en 15 227 años-paciente de seguimiento) y las infecciones graves notificadas incluyeron neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de neoplasias malignas, excluido el cáncer de piel no melanoma, fue de 0,11 por 100 años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,23 en los pacientes tratados con placebo (1 paciente en 434 años-paciente de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue de 0,43 por 100 años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (4 pacientes en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,46 en los pacientes tratados con placebo (2 pacientes en 433 años-paciente de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 15 205 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6 710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. Se notificaron neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, en 76 pacientes en 15 205 años-paciente de seguimiento (incidencia de 0,50 por 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de neoplasias malignas notificadas en pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,94 [intervalo de confianza del 95 %: 0,73, 1,18], ajustado por edad, sexo y raza). Los tumores malignos observados con mayor frecuencia, además del cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, melanoma, cáncer colorrectal y cáncer de mama. La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue de 0,46 por 100 años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (69 pacientes en 15 165 años-paciente de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel basal frente a cánceres de piel de células escamosas (3:1) es comparable con la proporción esperada en la población general (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión

En los estudios de inducción intravenosa de la enfermedad Crohn y de colitis ulcerosa, no se notificaron acontecimientos de anafilaxia u otras reacciones graves a la perfusión después de la dosis intravenosa única. En estos estudios, el 2,2 % de los 785 pacientes tratados con placebo y el 1,9 % de los 790 pacientes tratados con la dosis recomendada de ustekinumab notificó acontecimientos adversos que se produjeron durante la perfusión o en la hora siguiente. Se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluidas reacciones anafilácticas a la perfusión, en la experiencia poscomercialización (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 años en adelante con psoriasis en placas

Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en dos estudios fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados por hasta 56 semanas. En general, las reacciones adversas notificadas en estos

dos estudios con datos de seguridad de hasta 1 año fueron similares a las observadas en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que pesan al menos 40 kg

Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en un estudio de fase 1 y un estudio de fase 3 en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave hasta la semana 240 y la semana 52, respectivamente. En general, el perfil de seguridad en esta cohorte (n = 71) fue similar al observado en estudios previos en adultos con enfermedad de Crohn.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis únicas de hasta 6 mg/kg sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC05.

Mecanismo de acción

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas interleucinas humanas (IL)-12 e IL-23. Ustekinumab inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1 expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse ni a la IL-12 o IL-23 que ya estén unidas a los receptores de superficie celular IL-12Rβ1. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 y/o la IL-23. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodiméricas secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citocinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células *natural killer* (NK) y dirige la diferenciación de células T CD4+ hacia el fenotipo de células T *helper* 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T *helper* 17 (Th17). Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn.

Al unirse a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab puede ejercer sus efectos clínicos en psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn a través de la interrupción de las vías de las citocinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C-reactiva (PCR) y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo después a lo largo de la fase de mantenimiento. La PCR fue evaluada durante la extensión del estudio y las reducciones

observadas durante la fase de mantenimiento se mantuvieron en general hasta la semana 252.

Inmunización

Durante la extensión a largo plazo del estudio de Psoriasis 2 (PHOENIX 2), los pacientes adultos tratados con ustekinumab durante al menos 3,5 años tuvieron respuestas de anticuerpos similares a la vacuna neumocócica de polisacáridos y vacuna del tétanos que un grupo de control con psoriasis no tratada sistémicamente. Proporciones similares de pacientes adultos desarrollaron niveles protectores de anticuerpos antineumocócicos y anticuerpos contra el tétanos y los títulos de anticuerpos eran similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los pacientes del grupo de control.

Eficacia clínica

Enfermedad de Crohn

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] de ≥ 220 y ≤ 450). El programa de desarrollo clínico consistió en dos estudios de inducción intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 y UNITI-2) seguidos de un estudio de mantenimiento con retirada aleatorizada por vía subcutánea de 44 semanas (IM-UNITI), que representa 52 semanas de tratamiento.

Los estudios de inducción incluyeron a 1 409 pacientes (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). La variable primaria de ambos estudios de inducción fue la proporción de sujetos con respuesta clínica (definida como una disminución de la puntuación CDAI de ≥ 100 puntos) en la semana 6. En ambos estudios se recopilaron y analizaron los datos de eficacia hasta la semana 8. Estaban permitidas dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores, aminosalicilatos y antibióticos, y el 75 % de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. En ambos estudios, se aleatorizó a los pacientes a recibir una sola administración intravenosa de la dosis recomendada de aproximadamente 6 mg/kg (ver Tabla 1, sección 4.2), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Los pacientes del estudio UNITI-1 no habían mostrado respuesta o no toleraban el tratamiento anti-TNF α previo. Alrededor del 48 % de los pacientes no había respondido a un tratamiento anti-TNF α previo y el 52 % no había respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNF α previos. En este estudio, el 29,1 % de los pacientes mostró una respuesta inicial inadecuada (sin respuesta primaria), el 69,4 % respondió, pero no mantuvo la respuesta (sin respuesta secundaria), y el 36,4 % no toleró los tratamientos anti-TNF α .

Los pacientes del estudio UNITI-2 no habían mostrado respuesta al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides o inmunomoduladores, y no habían recibido tratamiento con anti-TNF- α previamente (68,6 %), o lo habían recibido previamente y sí habían respondido al tratamiento anti-TNF α (31,4 %).

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (Tabla 4). La respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3 en los pacientes tratados con ustekinumab y siguieron mejorando hasta la semana 8. En estos estudios de inducción, la eficacia fue mayor y mejor mantenida en el grupo de dosis escalonadas que en el grupo de dosis de 130 mg, por lo que se recomienda la dosis escalonada como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 4 Inducción de la respuesta clínica y la remisión en UNITI-1 y UNITI-2

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

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; la respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica.

Una respuesta de 70 puntos se define como una disminución de la puntuación de CDAI de al menos 70 puntos.

* Fracasos de tratamientos anti-TNF α

** Fracasos de tratamientos convencionales

^a p < 0,001

^b p < 0,01

El estudio de mantenimiento (IM-UNITI) evaluó a 388 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica de 100 puntos en la semana 8 de inducción con ustekinumab en los estudios UNITI-1 y UNITI-2. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento subcutáneo de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección 4.2 de la ficha técnica de Usymro Solución inyectable (vial) y Solución inyectable en jeringa precargada).

Proporciones significativamente mayores de pacientes mantuvieron la remisión clínica y la respuesta en los grupos tratados con ustekinumab comparados con el grupo de placebo en la semana 44 (ver Tabla 5).

Tabla 5 Mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión en IM-UNITI (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 128 [†]	90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 129 [†]
Remisión clínica	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Respuesta clínica	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Remisión clínica sin corticosteroides	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Remisión clínica en pacientes:			
en remisión al inicio del tratamiento de mantenimiento	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
incorporados desde el estudio CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
que no han recibido tratamiento anti-TNF α anteriormente	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
incorporados desde el estudio CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; la respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica.

* El grupo placebo estaba formado por pacientes que respondían a ustekinumab y fueron

aleatorizados para recibir placebo al inicio del tratamiento de mantenimiento.

[†] Pacientes con una respuesta clínica a ustekinumab de 100 puntos al inicio del tratamiento de mantenimiento

[‡] Pacientes que no respondieron al tratamiento convencional, pero sí al tratamiento anti-TNF α

[§] Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento anti-TNF α

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

En el estudio IM-UNITI, 29 de los 129 pacientes no mantuvieron la respuesta a ustekinumab al recibir tratamiento cada 12 semanas y se autorizó un ajuste de la dosis para que recibieran ustekinumab cada 8 semanas. La pérdida de respuesta fue definida como una puntuación CDAI ≥ 220 puntos y un incremento ≥ 100 puntos de la puntuación CDAI basal. En estos pacientes, el 41,4 % alcanzó la remisión clínica 16 semanas después del ajuste de la dosis.

Los pacientes que no mostraron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 de los estudios de inducción UNITI-1 y UNITI-2 (476 pacientes) pasaron a la parte no aleatorizada del estudio de mantenimiento (IM-UNITI) y recibieron una inyección subcutánea de 90 mg de ustekinumab en ese momento. Ocho semanas después, el 50,5 % de los pacientes logró una respuesta clínica y siguió recibiendo la dosis de mantenimiento cada 8 semanas; de estos pacientes que continuaron con las dosis de mantenimiento, la mayoría mantuvo la respuesta (68,1 %) y alcanzó la remisión (50,2 %) en la semana 44, en proporciones similares a las de los pacientes que respondieron inicialmente a la inducción con ustekinumab.

De los 131 pacientes que respondieron a la inducción con ustekinumab y que fueron aleatorizados al grupo de placebo al inicio del estudio de mantenimiento, 51 perdieron la respuesta posteriormente y recibieron 90 mg de ustekinumab por vía subcutánea cada 8 semanas. La mayoría de los pacientes que perdieron la respuesta y reanudaron el tratamiento con ustekinumab lo hizo en las 24 semanas siguientes a la perfusión de inducción. De estos 51 pacientes, el 70,6 % logró la respuesta clínica y el 39,2 % alcanzó la remisión clínica 16 semanas después de recibir la primera dosis subcutánea de ustekinumab.

En el estudio IM-UNITI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 567 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab en la extensión del estudio, la remisión y la respuesta clínica se mantuvieron en general hasta la semana 252, tanto en los pacientes que no respondieron a los tratamientos TNF como en los que no respondieron a los tratamientos convencionales.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en esta extensión del estudio en pacientes con enfermedad de Crohn tratados hasta durante 5 años.

Endoscopia

El aspecto endoscópico de la mucosa se evaluó en 252 pacientes con actividad endoscópica de la enfermedad basal elegible en un subestudio. La variable primaria fue la variación con respecto al valor basal del Índice Simplificado de Gravedad Endoscópica para la Enfermedad de Crohn (SES-CD, por sus siglas en inglés), una puntuación compuesta que evalúa 5 segmentos ileocolónicos de la presencia/tamaño de las úlceras, la proporción de superficie mucosa cubierta por úlceras, la proporción de superficie mucosa afectada por otras lesiones y la presencia/tipo de estrechamientos/estenosis. En la semana 8, después de una única dosis intravenosa de inducción, la variación del índice SES-CD era mayor en el grupo de ustekinumab ($n = 155$, variación media = $-2,8$) que en el grupo de placebo ($n = 97$, variación media = $-0,7$, $p = 0,012$).

Respuesta de fístulas

En un subgrupo de pacientes con fístulas drenantes en el momento basal (8,8 %; $n = 26$), 12/15 (80 %) de los pacientes tratados con ustekinumab mostraron respuesta fistular a lo largo de

44 semanas (definida como una disminución ≥ 50 % del número de fístulas supurantes con respecto al momento basal del estudio de inducción) en comparación con 5/11 (45,5 %) expuestos al placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) y el cuestionario SF-36. En la semana 8, los pacientes que recibieron ustekinumab mostraron mejorías de importancia clínica y estadísticamente más significativas en la puntuación total del IBDQ y en la Puntuación Resumida del Componente Mental del SF-36 tanto en UNITI-1 como UNITI-2, y en la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 en UNITI-2, en comparación con el placebo. En general, estas mejoras se mantuvieron mejor en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio IM-UNITI hasta la semana 44 en comparación con placebo. La mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo en general durante la extensión hasta la semana 252.

Inmunogenicidad

Se pueden desarrollar anticuerpos frente a ustekinumab durante el tratamiento con ustekinumab y la mayoría son neutralizantes. La formación de anticuerpos antiustekinumab se asocia con un aumento del aclaramiento de ustekinumab en los pacientes con enfermedad de Crohn. No se observó una disminución de la eficacia. No existe correlación aparente entre la presencia de anticuerpos antiustekinumab y la aparición de reacciones en la zona de inyección.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ustekinumab en uno o más grupos de la población pediátrica con enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Enfermedad de Crohn pediátrica

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en 48 pacientes pediátricos con un peso de al menos 40 kg, en un análisis intermedio de un estudio de fase 3 multicéntrico (UNITI-Jr) para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (definida por el Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn Pediátrica puntuación [PCDAI] > 30) a lo largo de 52 semanas de tratamiento (8 semanas de inducción y 44 semanas de mantenimiento del tratamiento). Los pacientes incluidos en el estudio no habían respondido adecuadamente o no habían tolerado el tratamiento biológico previo o convencional de la enfermedad de Crohn. El estudio incluyó un tratamiento de inducción abierto con una dosis intravenosa única de ustekinumab, de aproximadamente 6 mg/kg (ver sección 4.2), seguido de un régimen de mantenimiento subcutáneo aleatorizado doble ciego de 90 mg de ustekinumab administrado cada 8 semanas o cada 12 semanas.

Resultados de eficacia

La variable primaria del estudio fue la remisión clínica en la semana 8 de inducción (definida como puntuación PCDAI ≤ 10). La proporción de pacientes que lograron una remisión clínica fue del 52,1 % (25/48) y es comparable a la observada en estudios de fase 3 con ustekinumab en adultos.

La respuesta clínica se observó ya en la semana 3. La proporción de pacientes con respuesta clínica en la semana 8 (definida como una reducción en la puntuación PCDAI de $> 12,5$ puntos con respecto al valor basal, con una puntuación total PCDAI no superior a 30) fue del 93,8 % (45/48).

La Tabla 6 presenta los análisis para las variables secundarias hasta la semana 44 de mantenimiento.

Tabla 6 Resumen de las variables secundarias hasta la semana 44 de mantenimiento

	90 mg ustekinumab cada 8 semanas N = 23	90 mg ustekinumab cada 12 semanas N = 25	Total del número de pacientes N = 48
Remisión clínica *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Remisión clínica libre de corticosteroides §	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Remisión clínica en pacientes que tuvieron remisión clínica en la semana 8 *	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Respuesta clínica †	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Respuesta endoscópica £	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

* La remisión clínica se define con una puntuación PCDAI ≤ 10 puntos.

§ La remisión libre de corticosteroides se define con una puntuación PCDAI de ≤ 10 puntos y no reciben corticosteroides durante al menos 90 días antes de la semana M-44.

† La respuesta clínica está definida como una reducción basal en la puntuación PCDAI de $\geq 12,5$ puntos con un total de puntuación PCDAI no superior a 30.

£ La respuesta endoscópica se define como una reducción en la puntuación SES-CD de ≥ 50 % o puntuación SES-CD ≤ 2 , en pacientes con una puntuación basal SES-CD de ≥ 3 .

Ajuste de la frecuencia de dosificación

Los pacientes que entraron en el régimen de mantenimiento y experimentaron falta de respuesta (LOR, por sus siglas en inglés) según la puntuación PCDAI fueron elegidos para un ajuste de la dosis. Los pacientes fueron cambiados desde el tratamiento de cada 12 semanas a cada 8 semanas o continuaron con el tratamiento cada 8 semanas (ajuste simulado). Dos pacientes fueron ajustados a un intervalo de dosificación más corto. En estos pacientes, la remisión clínica se logró en el 100 % (2/2) de los pacientes 8 semanas después del ajuste de dosis.

El perfil de seguridad del régimen de la dosis de inducción y de ambos regímenes de dosis de mantenimiento en población pediátrica con pesos de al menos 40 kg, es comparable con lo establecido en la población adulta con enfermedad de Crohn (ver sección 4.8).

Biomarcadores inflamatorios séricos y fecales

El cambio medio desde el valor basal en la semana 44 de mantenimiento en las concentraciones de proteína C-reactiva (PCR) y calprotectina fecal fue de $-11,17$ mg/l (24,159) y $-538,2$ mg/kg (1271,33), respectivamente.

Calidad de vida relacionada con la salud

Las puntuaciones totales IMPACT-III y todos los subdominios (síntomas intestinales, síntomas sistémicos relacionados con el cansancio, y bienestar) demostraron mejoras clínicamente significativas después de 52 semanas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la dosis intravenosa de inducción recomendada, la mediana de la concentración sérica máxima de ustekinumab, observada 1 hora después de la perfusión, fue de $126,1$ $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con enfermedad de Crohn.

Distribución

La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal (V_z) tras una única administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 57 y 83 ml/kg.

Biotransformación

Se desconoce la vía metabólica exacta de ustekinumab.

Eliminación

La mediana del aclaramiento sistémico (CL) después de una sola administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 1,99 y 2,34 ml/día/kg. La mediana de la semivida ($t_{1/2}$) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con enfermedad de Crohn, psoriasis y/o artritis psoriásica, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica.

Linealidad de la dosis

La exposición sistémica a ustekinumab (C_{max} y AUC) aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis después de una administración intravenosa en un intervalo de dosis de 0,09 mg/kg a 4,5 mg/kg.

Poblaciones especiales

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se han realizado estudios específicos con ustekinumab intravenoso en pacientes de edad avanzada o pediátricos con un peso menor de 40 kg.

En pacientes con enfermedad de Crohn, la variabilidad en el aclaramiento de ustekinumab se vio afectada por el peso corporal, el nivel de albúmina en suero, el sexo y la situación de anticuerpos a ustekinumab mientras que el peso corporal fue la principal covariable afectando al volumen de distribución. Asimismo, en la enfermedad de Crohn, el aclaramiento se vio afectado por la proteína C-reactiva, la situación de fracaso de antagonistas del TNF y la raza (asiática frente a no asiática). El impacto de estas covariables estaba dentro del $\pm 20\%$ del valor típico o de referencia del correspondiente parámetro farmacocinético, por lo que no está justificado ajustar la dosis para estas covariables. El uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo un impacto significativo en la disposición de ustekinumab.

Regulación de las enzimas CYP450

Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas de CYP450 fueron evaluados en un ensayo *in vitro* en el que se usaron hepatocitos humanos y en el cual se observó que a niveles de 10 ng/ml de IL-12 y/o IL-23, no se alteraban las actividades de las enzimas humanas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4; ver sección 4.5).

Un estudio de fase 1, abierto y de interacción medicamentosa, Estudio CNTO1275CRD1003, se llevó a cabo para evaluar el efecto de ustekinumab sobre las actividades de las enzimas del citocromo P450 tras la dosificación de inducción y mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn activa ($n = 18$). No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición a la cafeína (sustrato de CYP1A2), warfarina (sustrato de CYP2C9), omeprazol (sustrato de CYP2C19), dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) o midazolam (sustrato de CYP3A) cuando se usaron de manera concomitante con ustekinumab a la dosis recomendada aprobada en pacientes con enfermedad de Crohn (ver sección 4.5).

Población pediátrica

Las concentraciones séricas de ustekinumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn con un peso de al menos 40 kg, tratados con la dosis recomendada en base a su peso corporal fueron generalmente comparables a las observadas en la población adulta con enfermedad de Crohn tratados con la dosis en base al peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales (p. ej., toxicidad orgánica)

para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, incluidas evaluaciones de farmacología de seguridad. En los estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción en macacos cangrejeros no se observaron efectos adversos sobre los índices de fertilidad masculina, ni defectos congénitos o efectos tóxicos sobre el desarrollo. No se observaron efectos adversos sobre los índices de fertilidad femenina mediante un anticuerpo análogo frente a la IL-12/23 en ratones.

Los niveles de dosis empleadas en los estudios con animales fueron hasta aproximadamente 45 veces mayores que la dosis máxima equivalente destinada a administrarse a pacientes con psoriasis y produjeron en los monos concentraciones séricas máximas más de 100 veces superiores a las observadas en el ser humano.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con ustekinumab a causa de la ausencia de modelos apropiados para un anticuerpo sin reactividad cruzada con la p40 de la IL-12/23 en roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sal disódica dihidrato de EDTA
L-histidina
Monoclorhidrato de L-histidina monohidrato
Metionina
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. Usymro se debe diluir exclusivamente con una solución de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. Usymro no se debe administrar de forma concomitante en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

2 años.

No congelar.

Tras la dilución, se ha demostrado la estabilidad química y física entre 1,04 mg/ml y 2,08 mg/ml durante 48 horas entre 2 °C y 8 °C y durante 8 horas entre 15 °C y 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación del producto reconstituido son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 26 ml en un vial de vidrio de tipo I de 30 ml cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo recubierto.

Usymro está disponible en un envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución del vial de Usymro no se debe agitar. Antes de su administración, la solución se debe examinar visualmente en busca de partículas o cambios de color. La solución es transparente, de incolora a amarillo claro. El medicamento no debe utilizarse si la solución presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan partículas extrañas.

Dilución

Usymro concentrado para solución para perfusión debe ser diluido y preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

1. Calcular la dosis y el número de viales de Usymro necesarios en función del peso del paciente (ver sección 4.2, Tabla 1). Cada vial de 26 ml de Usymro contiene 130 mg de ustekinumab. Utilizar únicamente viales enteros de Usymro.
2. Extraer y desechar un volumen de la solución de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico de la bolsa de perfusión de 250 ml equivalente al volumen de Usymro que se va a añadir (desechar 26 ml de cloruro sódico por cada vial de Usymro necesario: para 2 viales, desechar 52 ml; para 3 viales, desechar 78 ml, para 4 viales, desechar 104 ml).
3. Extraer 26 ml de Usymro de cada vial necesario y añadirlos a la bolsa de perfusión de 250 ml. El volumen final de la bolsa de perfusión debe ser de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Inspeccionar visualmente la solución diluida antes de la administración. No utilizar si se detectan partículas visiblemente opacas, cambios de color o partículas extrañas.
5. Administrar la solución diluida a lo largo de un período mínimo de una hora. Una vez diluida, se debe completar la perfusión dentro de las ocho horas siguientes a la dilución en la bolsa de perfusión.
6. Cada vial es de un solo uso y la eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praga 8
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1957/004

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

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Usymro 45 mg solución inyectable
Usymro 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
Usymro 90 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Usymro 45 mg solución inyectable

Cada vial contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

Usymro 45 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

Usymro 90 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 90 mg de ustekinumab en 1 ml.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ antiinterleucina (IL)-12/23 totalmente humano que se produce en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés) utilizando tecnología del ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido:

Contenido de polisorbato

El contenido de polisorbato 80 en Usymro 45 mg y 90 mg solución inyectable es de 0,10 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Usymro 45 mg solución inyectable

Solución inyectable.

Usymro 45 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución inyectable.

Usymro 90 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución inyectable.

La solución es de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro, con un pH de 5,7-6,3 y una osmolaridad de 260-340 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas

Usymro está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que no responden a, o tienen contraindicados, o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleno y ultravioleta A) (ver sección 5.1).

Psoriasis en placas pediátrica

Usymro está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en pacientes niños y adolescentes de 6 años en adelante, que no están adecuadamente controlados con, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias (ver sección 5.1).

Artritis psoriásica (PsA, por sus siglas en inglés)

Usymro, solo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a un tratamiento previo no biológico con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ha sido inadecuada (ver sección 5.1).

Enfermedad de Crohn en adultos

Usymro está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada con, presenten pérdida de respuesta a o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNF α .

Enfermedad de Crohn pediátrica

Usymro está indicado en el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave con un peso de al menos 40 kg, que hayan tenido una respuesta inadecuada, o sean intolerantes al tratamiento convencional o biológico.

4.2 Posología y forma de administración

Usymro ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las que está indicado Usymro.

Posología

Psoriasis en placas

La posología recomendada de Usymro es una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 45 mg 4 semanas después, y posteriormente cada 12 semanas.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no hayan respondido tras 28 semanas de tratamiento.

Pacientes con un peso corporal > 100 kg

Para pacientes con un peso corporal > 100 kg, la dosis inicial es de 90 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg 4 semanas después, y posteriormente cada 12 semanas. En estos pacientes, la dosis de 45 mg también ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, la dosis de 90 mg demostró una mayor eficacia. (ver sección 5.1, Tabla 4)

Artritis psoriásica (PsA)

La posología recomendada de Usymro es una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 45 mg 4 semanas después, y posteriormente cada

12 semanas. Como alternativa, se puede utilizar una dosis de 90 mg en pacientes con un peso corporal > 100 kg.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no hayan respondido tras 28 semanas de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

Usymro no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Usymro en niños con psoriasis menores de 6 años de edad ni en niños con artritis psoriásica menores de 18 años de edad.

Psoriasis en placas pediátrica (6 años en adelante)

La dosis recomendada de Usymro basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tablas 1 y 2). Usymro se debe administrar en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1 Dosis recomendada de Usymro para la psoriasis pediátrica

Peso corporal en el momento de la dosificación	Dosis recomendada
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Para calcular el volumen de inyección (ml) para pacientes < 60 kg, utilizar la siguiente fórmula: peso corporal (kg) $\times$ 0,0083 (ml/kg) o ver Tabla 2. El volumen calculado se debe redondear al centésimo más próximo (0,01 ml) y administrarse utilizando una jeringa graduada de 1 ml. Se dispone de un vial de 45 mg para los pacientes pediátricos que necesiten recibir menos de la dosis completa de 45 mg.

Tabla 2 Volúmenes de inyección de Usymro para pacientes con psoriasis pediátrica < 60 kg

Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25

Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (ml)
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no hayan respondido tras 28 semanas de tratamiento.

Adultos

Enfermedad de Crohn

En el régimen de tratamiento, la primera dosis de Usymro se administra por vía intravenosa. Para la posología del régimen de dosificación intravenosa, ver sección 4.2 de la ficha técnica de Usymro 130 mg concentrado para solución para perfusión.

La primera administración subcutánea de 90 mg de Usymro se debe administrar en la semana 8 tras la dosis intravenosa. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas.

Los pacientes que no hayan mostrado una respuesta adecuada 8 semanas después de la primera dosis subcutánea pueden recibir una segunda dosis subcutánea en ese momento (ver sección 5.1).

Los pacientes que pierdan respuesta con la administración cada 12 semanas pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración a cada 8 semanas (ver sección 5.1, sección 5.2).

Los pacientes pueden después continuar con la administración cada 8 semanas o cada

12 semanas de acuerdo con el criterio clínico (ver sección 5.1).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción intravenosa o 16 semanas después de cambiar a la dosis de mantenimiento cada 8 semanas.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides pueden continuarse durante el tratamiento con Usymro. En pacientes que hayan respondido al tratamiento con Usymro, los corticosteroides pueden reducirse o suspenderse de acuerdo con la práctica clínica habitual.

En la enfermedad de Crohn, si se interrumpe el tratamiento, la reanudación del tratamiento con administración subcutánea cada 8 semanas es segura y eficaz.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

Usymro no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn pediátrica (pacientes que pesan al menos 40 kg)

En el régimen de tratamiento, la primera dosis de Usymro se administra por vía intravenosa. Para la posología del régimen de dosificación intravenosa, ver sección 4.2 de la ficha técnica de Usymro 130_mg concentrado para solución para perfusión.

La primera administración subcutánea de 90 mg de Usymro se debe administrar en la semana 8 tras la dosis intravenosa. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas.

Los pacientes que pierdan respuesta con la administración cada 12 semanas pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración a cada 8 semanas (ver sección 5.1, sección 5.2).

Los pacientes pueden después continuar con la administración cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico (ver sección 5.1).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción intravenosa o 16 semanas después del ajuste de la dosis.

Los inmunomoduladores, compuestos 5-aminosalicilato (5-ASA), antibióticos, y/o corticosteroides pueden continuarse durante el tratamiento con Usymro. En pacientes que hayan respondido al tratamiento con Usymro, estos medicamentos pueden reducirse o suspenderse de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Usymro en el tratamiento de la enfermedad de Crohn para pacientes pediátricos que pesan menos de 40 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Usymro 45 mg en viales o 45 mg y 90 mg en jeringas precargadas son solo para inyección subcutánea. Si es posible, se deben evitar como lugares de inyección las zonas de la piel afectadas por psoriasis.

Tras una formación adecuada en la técnica de inyección subcutánea, los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar Usymro si el médico considera que es apropiado. No obstante, el médico debe asegurarse de realizar un seguimiento adecuado de los pacientes. Se debe instruir a los pacientes o a sus cuidadores para que inyecten la cantidad prescrita de Usymro conforme a las instrucciones incluidas en el prospecto. Las instrucciones comprensibles para la administración se encuentran recogidas en el prospecto.

Para consultar las instrucciones sobre la preparación y las precauciones especiales de manipulación, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Infecciones activas clínicamente importantes (ej. tuberculosis activa; ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Ustekinumab puede tener el potencial de aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis, se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes que reciben ustekinumab (ver sección 4.8).

Se han notificado infecciones oportunistas en pacientes tratados con ustekinumab, incluyendo reactivación de la tuberculosis, otras infecciones bacterianas oportunistas (entre las que se incluyen infección micobacteriana atípica, meningitis por *Listeria*, neumonía por *Legionella* y nocardiosis), infecciones fúngicas oportunistas, infecciones víricas oportunistas (incluida la encefalitis, causada por herpes simple 2) e infecciones parasitarias (incluida la toxoplasmosis ocular).

Se actuará con precaución cuando se considere el uso de Usymro en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente (ver sección 4.3).

Antes de iniciar el tratamiento con Usymro, los pacientes deben ser evaluados para detectar infección por tuberculosis. Usymro no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver sección 4.3). El tratamiento de la infección tuberculosa latente debe iniciarse antes de administrar Usymro. También se debe considerar la terapia antituberculosa antes de iniciar el tratamiento con Usymro en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se pueda confirmar que han recibido un ciclo de tratamiento adecuado. Los pacientes que reciben Usymro deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se pedirá a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas indicativos de infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, deberá ser vigilado atentamente y no se le administrará Usymro hasta que la infección haya sido resuelta.

Neoplasias malignas

Los inmunosupresores como ustekinumab tienen el potencial de aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias malignas. Algunos pacientes que recibieron ustekinumab en ensayos

clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis, desarrollaron neoplasias malignas cutáneas y no cutáneas (ver sección 4.8). El riesgo de neoplasia maligna podría ser mayor en pacientes con psoriasis que han sido tratados con otros biológicos durante el curso de su enfermedad.

No se han realizado ensayos que incluyeran pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, ni que continuaran el tratamiento en pacientes que desarrollaran una neoplasia maligna mientras recibían Usymro. Por tanto, hay que tener precaución cuando se considere el uso de Usymro en estos pacientes.

Todos los pacientes, y en particular aquellos mayores de 60 años de edad, pacientes con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento PUVA, deben ser monitorizados para detectar la aparición de cáncer de piel (ver sección 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria

Sistémica

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia poscomercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Se han producido anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, se debe instaurar el tratamiento adecuado y suspender la administración de Usymro (ver sección 4.8).

Respiratoria

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizada no infecciosa durante el uso posautorización de ustekinumab. Las manifestaciones clínicas incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido insuficiencia respiratoria y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico se confirma, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado acontecimientos cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con psoriasis expuestos a ustekinumab en un estudio observacional poscomercialización. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se deben evaluar regularmente durante el tratamiento con ustekinumab.

Sensibilidad al látex

La tapa de la aguja de la jeringa precargada de Usymro se fabrica a partir de goma natural seca (un derivado del látex), que puede originar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Vacunas

Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la del bacilo de Calmette y Guérin [BCG]) al mismo tiempo que Usymro. No se han realizado ensayos específicos en pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron Usymro. Antes de la administración de una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se debe interrumpir el tratamiento con Usymro durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación. Para más información y orientación sobre el uso concomitante de inmunosupresores tras la vacunación, los médicos encargados de la prescripción deben consultar la ficha técnica de cada vacuna específica.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes

expuestos *in utero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.5 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para el lactante en cuestión, podría considerarse la administración de una vacuna viva en un momento más temprano, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Los pacientes que reciben Usymro pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con Usymro no suprime la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas neumocócica de polisacáridos o del tétanos (ver sección 5.1).

Tratamiento inmunosupresor concomitante

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de ustekinumab. En los estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de ustekinumab. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y Usymro o durante la transición desde otros inmunosupresores biológicos (ver sección 4.5).

Inmunoterapia

No se ha evaluado ustekinumab en pacientes que han recibido inmunoterapia alérgica. Se desconoce si Usymro puede afectar a la inmunoterapia alérgica.

Afecciones cutáneas graves

En pacientes con psoriasis, se ha notificado dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab (ver sección 4.8). Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, con síntomas que pueden ser clínicamente indistinguibles de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con Usymro si se sospecha de una reacción al fármaco.

Afecciones relacionadas con el lupus

Se han notificado casos de afecciones relacionadas con el lupus en pacientes tratados con ustekinumab, incluido lupus eritematoso cutáneo y síndrome tipo lupus. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, o si van acompañadas de artralgia, el paciente debe acudir al médico de inmediato. Si se confirma el diagnóstico de una afección relacionada con el lupus, se debe suspender ustekinumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 años o más que recibieron ustekinumab en comparación con pacientes más jóvenes en estudios clínicos en las indicaciones aprobadas, sin embargo, el número de pacientes de 65 años o más no es suficiente para determinar si responden diferente que los pacientes más jóvenes. Debido a la mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratar a estos pacientes.

Contenido de polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,05 mg de polisorbato 80 (E433) en cada vial y jeringa precargada de 45 mg/0,5 ml, y 0,10 mg de polisorbato 80 (E433) en cada jeringa precargada de 90 mg/ml,

equivalente a 0,10 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben administrar vacunas vivas al mismo tiempo que Usymro.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in utero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para el lactante en cuestión, podría considerarse la administración de una vacuna viva en un momento más temprano, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase 3, se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más frecuentemente utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de interacción con estos medicamentos administrados concomitantemente. Este análisis se basó en que al menos 100 pacientes (> 5 % de la población estudiada) fueron tratados concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90 % del período de estudio. La farmacocinética de ustekinumab no se vio afectada por el uso concomitante de MTX, AINE, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o por una exposición previa a agentes anti-TNF α en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o por la exposición previa a agentes biológicos (es decir, agentes anti-TNF α y/o vedolizumab) en pacientes con colitis ulcerosa.

Los resultados de un ensayo *in vitro* y un estudio de fase 1 en sujetos con enfermedad de Crohn activa no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante los sustratos de CYP450 (ver sección 5.2).

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de ustekinumab. En los estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de ustekinumab (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos de un número moderado de embarazos recogidos de forma prospectiva tras la exposición a ustekinumab con resultados conocidos, incluyendo más de 450 embarazos expuestos durante el primer trimestre, no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas graves en el recién nacido.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos para el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Sin embargo, la experiencia clínica disponible es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Usymro en el embarazo.

Ustekinumab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ustekinumab durante el embarazo. El impacto clínico de esto es desconocido, sin embargo, el riesgo de infección en los lactantes expuestos *in utero* a ustekinumab puede aumentar después del nacimiento.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos *in utero* a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.5). Si existe un beneficio clínico claro para el lactante en cuestión, podría considerarse la administración de una vacuna viva en un momento más temprano, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Lactancia

Los datos limitados de la literatura publicada sugieren que ustekinumab se excreta en la leche materna en cantidades muy pequeñas. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con Usymro tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (> 5 %) en los períodos controlados de los estudios clínicos con ustekinumab de psoriasis en adultos, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa fueron nasofaringitis y cefalea. La mayoría fueron consideradas leves y no requirieron la interrupción del tratamiento del estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada con ustekinumab es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxis (ver sección 4.4). El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6. 10 pacientes (4 135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1 749 con enfermedad de Crohn y 826 pacientes con colitis ulcerosa). Esto incluye la exposición a ustekinumab en los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa durante al menos 6 meses (4 577 pacientes) o al menos 1 año (3 648 pacientes). Dos mil ciento noventa y cuatro (2 194) pacientes con psoriasis, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa estuvieron expuestos durante al menos 4 años, mientras que 1 148 pacientes con psoriasis o enfermedad de Crohn estuvieron expuestos durante al menos 5 años.

La Tabla 3 contiene un listado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos de psoriasis en adultos, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican según la Clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$), frecuencia no conocida (no

puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3 Listado de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia: Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: Celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Mareo, cefalea Poco frecuentes: Parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Dolor orofaríngeo Poco frecuentes: Congestión nasal Raras: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: Neumonía organizada*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Prurito Poco frecuentes: Psoriasis pustulosa, exfoliación de la piel, acné Raras: Dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad Muy raras: Penfigoide ampollosa, lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgia, artralgia Muy raras: Síndrome tipo lupus
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

* Ver sección 4.4, Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infección o de infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de estos ensayos clínicos, la tasa de infección fue de 1,36 por año-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab y de 1,34 en los pacientes tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por año-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (30 infecciones graves en 930 años-paciente de seguimiento) y de 0,03 en los pacientes tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 años-paciente de seguimiento) (ver sección 4.4).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 15 227 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6 710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infección fue de 0,85 por año-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab, y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por año-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (289 infecciones graves en 15 227 años-paciente de seguimiento) y las infecciones graves notificadas incluyeron neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de neoplasias malignas, excluido el cáncer de piel no melanoma, fue de 0,11 por 100 años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,23 en los pacientes tratados con placebo (1 paciente en 434 años-paciente de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue de 0,43 por 100 años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (4 pacientes en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,46 en los pacientes tratados con placebo (2 pacientes en 433 años-paciente de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 15 205 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6 710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. Se notificaron neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, en 76 pacientes en 15 205 años-paciente de seguimiento (incidencia de 0,50 por 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de neoplasias malignas notificadas en pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,94 [intervalo de confianza del 95 %: 0,73, 1,18], ajustado por edad, sexo y raza). Los tumores malignos observados con mayor frecuencia, además del cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, melanoma, cáncer colorrectal y cáncer de mama. La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue de 0,46 por 100 años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (69 pacientes en 15 165 años-paciente de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel basal frente a cánceres de piel de células escamosas (3:1) es comparable con la proporción esperada en la población general (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad

Durante los períodos controlados de los ensayos clínicos de psoriasis y artritis psoriásica con ustekinumab, se observaron exantema y urticaria en < 1 % de los pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 años en adelante con psoriasis en placas

Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en dos estudios fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados por hasta 56 semanas. En general, las reacciones adversas notificadas en estos dos estudios con datos de seguridad de hasta 1 año fueron similares a las observadas en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que pesan al menos 40 kg

Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en un estudio de fase 1 y un estudio de fase 3 en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave hasta la semana 240 y la semana 52, respectivamente. En general, el perfil de seguridad en esta cohorte (n = 71) fue similar al observado en estudios previos en adultos con enfermedad de Crohn.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis únicas de hasta 6 mg/kg sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC05.

Mecanismo de acción

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas interleucinas humanas (IL)-12 e IL-23. Ustekinumab inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1 expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse ni a la IL-12 o IL-23 que ya estén unidas a los receptores de superficie celular IL-12Rβ1. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 y/o la IL-23. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodiméricas secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citocinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células *natural killer* (NK) y dirige la diferenciación de células T CD4+ hacia el fenotipo de células T *helper* 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T *helper* 17 (Th17). Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn.

Al unirse a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab puede ejercer sus efectos clínicos en psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn a través de la interrupción de las vías de las citocinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C-reactiva (PCR) y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo después a lo largo de la fase de mantenimiento. La PCR fue evaluada durante la extensión del estudio y las reducciones observadas durante la fase de mantenimiento se mantuvieron en general hasta la semana 252.

Inmunización

Durante la extensión a largo plazo del estudio de Psoriasis 2 (PHOENIX 2), los pacientes adultos tratados con ustekinumab durante al menos 3,5 años tuvieron respuestas de anticuerpos similares a la vacuna neumocócica de polisacáridos y vacuna del tétanos que un grupo de control con psoriasis no tratada sistémicamente. Proporciones similares de pacientes adultos desarrollaron niveles protectores de anticuerpos antineumocócicos y anticuerpos contra el tétanos y los títulos de anticuerpos eran similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los pacientes del grupo de control.

Eficacia clínica

Psoriasis en placas (adultos)

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en 1 996 pacientes en dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave y que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico. Además, en un ensayo aleatorizado, con evaluador ciego y con control activo, se comparó ustekinumab y etanercept en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que no habían respondido de forma adecuada, no toleraban o en los que estaban contraindicados la ciclosporina, el MTX, o PUVA.

El ensayo de psoriasis 1 (PHOENIX 1) evaluó a 766 pacientes. El 53 % de estos pacientes no respondía, no toleraba o tenía contraindicados otros tratamientos sistémicos. Los pacientes aleatorizados a ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las semanas 0 y 4, y después la misma dosis cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados a recibir placebo en las semanas 0 y 4 pasaron a recibir ustekinumab (45 mg o 90 mg) en las semanas 12 y 16, y después cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados originalmente a ustekinumab que alcanzaron una respuesta PASI 75 (por sus siglas en inglés, mejora del 75 % en el Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis con respecto al valor basal) tanto en la semana 28 como en la 40 se volvieron a aleatorizar a recibir ustekinumab cada 12 semanas o a placebo (es decir, retirada del tratamiento). Los pacientes que fueron nuevamente aleatorizados a recibir placebo en la semana 40 reanudaron ustekinumab con la posología original si experimentaban al menos una pérdida del 50 % de la mejoría PASI obtenida en la semana 40. Se hizo un seguimiento de todos los pacientes durante un máximo de 76 semanas tras la primera administración del tratamiento del estudio.

El ensayo de psoriasis 2 (PHOENIX 2) evaluó a 1 230 pacientes. El 61 % de estos pacientes no respondían, no toleraba o tenía contraindicados otros tratamientos sistémicos. Los pacientes aleatorizados a ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis adicional a las 16 semanas. Los pacientes aleatorizados a recibir placebo en las semanas 0 y 4 pasaron a recibir ustekinumab (45 mg o 90 mg) en las semanas 12 y 16. Se hizo un seguimiento de todos los pacientes durante un máximo de 52 semanas tras la primera administración del tratamiento del estudio.

El ensayo de psoriasis 3 (ACCEPT) evaluó a 903 pacientes con psoriasis de moderada a grave que no respondían adecuadamente, no toleraban o en los que estaban contraindicadas otras terapias sistémicas, y comparó la eficacia de ustekinumab frente a etanercept y se evaluó la seguridad de ustekinumab y etanercept. Durante el período del estudio de 12 semanas con control activo, los pacientes fueron aleatorizados a recibir etanercept (50 mg 2 veces a la semana), 45 mg de ustekinumab en las semanas 0 y 4, o 90 mg ustekinumab en las semanas 0 y 4.

Las características basales de la enfermedad fueron en general consistentes en todos los grupos de tratamiento en los ensayos de psoriasis 1 y 2, con una mediana de puntuación PASI basal de 17 a 18, una mediana de Superficie Corporal Afectada (SCA) basal ≥ 20 y una mediana del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI, por sus siglas en inglés) que oscila de 10 a

12. Alrededor de un tercio (ensayo de psoriasis 1) y un cuarto (ensayo de psoriasis 2) de los sujetos padecía artritis psoriásica (PsA). En el ensayo de psoriasis 3 también se observó una gravedad de la enfermedad similar.

La variable primaria en estos ensayos fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 respecto al valor basal en la semana 12 (ver Tablas 4 y 5).

Tabla 4 Resumen de la respuesta clínica en el ensayo de psoriasis 1 (PHOENIX 1) y el ensayo de psoriasis 2 (PHOENIX 2)

	Semana 12 2 dosis (semana 0 y semana 4)			Semana 28 3 dosis (semana 0, semana 4 y semana 16).	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ensayo de psoriasis 1					
Número de pacientes aleatorizados	255	255	256	250	243
Respuesta PASI 50, N (%)	26 (10 %)	213 (84 %) ^a	220 (86 %) ^a	228 (91 %)	234 (96 %)
Respuesta PASI 75, N (%)	8 (3 %)	171 (67 %) ^a	170 (66 %) ^a	178 (71 %)	191 (79 %)
Respuesta PASI 90, N (%)	5 (2 %)	106 (42 %) ^a	94 (37 %) ^a	123 (49 %)	135 (56 %)
PGA ^b sin lesiones visibles (0) o presencia mínima de lesiones (1), N (%)	10 (4 %)	151 (59 %) ^a	156 (61 %) ^a	146 (58 %)	160 (66 %)
Número de pacientes ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Respuesta PASI 75, N (%)	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	130 (79 %)	124 (81 %)
Número de pacientes > 100 kg	89	87	92	86	90
Respuesta PASI 75, N (%)	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	48 (56 %)	67 (74 %)
Ensayo de psoriasis 2					
Número de pacientes aleatorizados	410	409	411	397	400
Respuesta PASI 50, N (%)	41 (10 %)	342 (84 %) ^a	367 (89 %) ^a	369 (93 %)	380 (95 %)
Respuesta PASI 75, N (%)	15 (4 %)	273 (67 %) ^a	311 (76 %) ^a	276 (70 %)	314 (79 %)
Respuesta PASI 90, N (%)	3 (1 %)	173 (42 %) ^a	209 (51 %) ^a	178 (45 %)	217 (54 %)
PGA ^b sin lesiones visibles (0) o presencia mínima de lesiones (1), N (%)	18 (4 %)	277 (68 %) ^a	300 (73 %) ^a	241 (61 %)	279 (70 %)
Número de pacientes ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Respuesta PASI 75, N (%)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)	217 (76 %)	226 (81 %)
Número de pacientes > 100 kg	120	112	121	110	119
Respuesta PASI 75, N (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

^a p < 0,001 para ustekinumab 45 mg o 90 mg en comparación con placebo (PBO).

^b PGA = Valoración Global del Médico, por sus siglas en inglés.

Tabla 5 Resumen de la respuesta clínica en la semana 12 en el ensayo de psoriasis 3 (ACCEPT)

	Ensayo de psoriasis 3		
	Etanercept 24 dosis (50 mg dos veces a la semana)	Ustekinumab 2 dosis (semana 0 y semana 4)	
		45 mg	90 mg
Número de pacientes aleatorizados	347	209	347
Respuesta PASI 50, N (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %) ^a
Respuesta PASI 75, N (%)	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a
Respuesta PASI 90, N (%)	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a
PGA sin lesiones visibles (0) o presencia mínima de lesiones (1), N (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
Número de pacientes ≤ 100 kg	251	151	244
Respuesta PASI 75, N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Número de pacientes > 100 kg	96	58	103
Respuesta PASI 75, N (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

^a $p < 0,001$ para ustekinumab 45 mg o 90 mg en comparación con etanercept.

^b $p = 0,012$ para ustekinumab 45 mg en comparación con etanercept.

En el ensayo de psoriasis 1, el mantenimiento del PASI 75 fue significativamente superior con el tratamiento continuado comparado con la retirada del tratamiento ($p < 0,001$). Se observaron resultados semejantes con cada dosis de ustekinumab. Al año (semana 52), el 89 % de los pacientes aleatorizados nuevamente al tratamiento de mantenimiento eran respondedores PASI 75, frente al 63 % de los pacientes aleatorizados nuevamente a placebo (retirada del tratamiento) ($p < 0,001$). A los 18 meses (semana 76), el 84 % de los pacientes aleatorizados nuevamente al tratamiento de mantenimiento eran respondedores PASI 75, frente al 19 % de los pacientes aleatorizados nuevamente a placebo (retirada del tratamiento). A los 3 años (semana 148), el 82 % de los pacientes aleatorizados nuevamente al tratamiento de mantenimiento eran respondedores PASI 75. A los 5 años (semana 244), el 80 % de los pacientes aleatorizados nuevamente al tratamiento de mantenimiento eran respondedores PASI 75.

En los pacientes aleatorizados nuevamente a placebo, y que reanudaron su régimen de tratamiento original con ustekinumab después de perder ≥ 50 % de la mejoría del PASI, el 85 % recobró la respuesta PASI 75 en las 12 semanas siguientes a la reanudación del tratamiento.

En el ensayo de psoriasis 1, en la semana 2 y en la semana 12, se observaron mejorías significativamente mayores respecto al valor basal en el DLQI en cada grupo de tratamiento con ustekinumab comparado con placebo. La mejoría se mantuvo hasta la semana 28. De forma similar, en el ensayo de psoriasis 2 se observaron mejorías significativas en las semanas 4 y 12, que se mantuvieron hasta la semana 24. En el ensayo de psoriasis 1, las mejorías de la psoriasis ungueal (Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal), en las puntuaciones resumen de los componentes físico y mental del SF-36 y en la Escala Visual Analógica (EVA) del Prurito fueron también significativas en cada grupo de tratamiento ustekinumab frente al placebo. En el ensayo de psoriasis 2, la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS, por sus siglas en inglés) y el Cuestionario sobre Limitaciones Laborales (WLQ, por sus siglas en inglés) mejoraron también significativamente en cada grupo de tratamiento con ustekinumab frente a placebo.

Artritis psoriásica (PsA) (adultos)

Ustekinumab ha demostrado mejorar los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida

relacionada con la salud, y reduce la tasa de progresión del daño articular periférico en los pacientes adultos con PsA activa.

La seguridad y eficacia de ustekinumab se evaluaron en 927 pacientes en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con PsA activa (≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones doloridas) a pesar del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Los pacientes en estos estudios tenían un diagnóstico de PsA de al menos 6 meses. Se incluyeron pacientes con cada subtipo de PsA, incluyendo artritis poliarticular sin evidencia de nódulos reumatoideos (39 %), espondilitis con artritis periférica (28 %), artritis periférica asimétrica (21 %), afectación interfalángica distal (12 %) y artritis mutilante (0,5 %). Más del 70 % y del 40 % de los pacientes de ambos ensayos tenían entesitis y dactilitis en el momento basal, respectivamente. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con ustekinumab 45 mg, 90 mg, o placebo por vía subcutánea en las semanas 0 y 4 seguido de una dosis cada 12 semanas (c12s). Aproximadamente, el 50 % de los pacientes continuaron con dosis estables de MTX (≤ 25 mg/semana).

En el ensayo de PsA 1 (PSUMMIT I) y en el ensayo de PsA 2 (PSUMMIT II), el 80 % y 86 % de los pacientes, respectivamente, habían sido tratados previamente con FARME. En el ensayo 1, no se permitió el tratamiento previo con agentes antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (agente anti-TNF α). En el ensayo 2, la mayoría de los pacientes (58 %, n = 180) habían sido previamente tratados con uno o más agente(s) anti-TNF α , de los cuales más del 70 % habían discontinuado su tratamiento anti-TNF α en algún momento por falta de eficacia o intolerancia.

Signos y síntomas

El tratamiento con ustekinumab resultó en mejoras significativas en las medidas de la actividad de la enfermedad en comparación con placebo en la semana 24. La variable primaria era el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20 (Colegio Americano de Reumatología, por sus siglas en inglés) en la semana 24. Los resultados principales de eficacia se muestran a continuación en la Tabla 6.

Tabla 6 Número de pacientes que alcanzaron respuesta clínica en el ensayo 1 (PSUMMIT I) y el ensayo 2 (PSUMMIT II) sobre artritis psoriásica en la semana 24

	Ensayo 1 de artritis psoriásica			Ensayo 2 de artritis psoriásica		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Número de pacientes aleatorizados	206	205	204	104	103	105
Respuesta ACR 20, N (%)	47 (23 %)	87 (42 %) ^a	101 (50 %) ^a	21 (20 %)	45 (44 %) ^a	46 (44 %) ^a
Respuesta ACR 50, N (%)	18 (9 %)	51 (25 %) ^a	57 (28 %) ^a	7 (7 %)	18 (17 %) ^b	24 (23 %) ^a
Respuesta ACR 70, N (%)	5 (2 %)	25 (12 %) ^a	29 (14 %) ^a	3 (3 %)	7 (7 %) ^c	9 (9 %) ^c
Número de pacientes con SCA^d ≥ 3 %.	146	145	149	80	80	81
Respuesta PASI 75, N (%)	16 (11 %)	83 (57 %) ^a	93 (62 %) ^a	4 (5 %)	41 (51 %) ^a	45 (56 %) ^a
Respuesta PASI 90, N (%)	4 (3 %)	60 (41 %) ^a	65 (44 %) ^a	3 (4 %)	24 (30 %) ^a	36 (44 %) ^a
Respuesta combinada PASI 75 y ACR 20, N	8 (5 %)	40 (28 %) ^a	62 (42 %) ^a	2 (3 %)	24 (30 %) ^a	31 (38 %) ^a

	Ensayo 1 de artritis psoriásica			Ensayo 2 de artritis psoriásica		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
(%)						
Número de pacientes ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Respuesta ACR 20, N (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
Número de pacientes con SCA ^d ≥ 3 %	105	105	111	54	58	57
Respuesta PASI 75, N (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
Número de pacientes > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Respuesta ACR 20, N (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
Número de pacientes con SCA ^d ≥ 3 %	41	40	38	26	22	24
Respuesta PASI 75, N (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Número de pacientes con afectación cutánea por psoriasis ≥ 3 % SCA en el momento basal

Las respuestas ACR 20, 50 y 70 continuaron mejorando o se mantuvieron hasta la semana 52 (ensayos de PsA 1 y 2) y la semana 100 (ensayo de PsA 1). En el ensayo de PsA 1, las respuestas ACR 20 en la semana 100 fueron alcanzadas por el 57 % y el 64 % con 45 mg y 90 mg, respectivamente. En el ensayo de PsA 2, las respuestas ACR 20 en la semana 52 fueron alcanzadas por el 47 % y el 48 % con 45 mg y 90 mg, respectivamente.

La proporción de pacientes que lograron una respuesta según los criterios de respuesta modificados de la PsA (PsARC, por sus siglas en inglés) también fue significativamente mayor en los grupos con ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. Las respuestas según PsARC se mantuvieron hasta las semanas 52 y 100. Una mayor proporción de pacientes tratados con ustekinumab que tenían espondilitis con artritis periférica como manifestación principal, demostraron un 50 y 70 por ciento de mejoría en los puntajes del Índice de Actividad de la Enfermedad de Espondilitis Anquilosante de Bath (BASDAI, por sus siglas en inglés) en comparación con placebo en la semana 24.

Las respuestas observadas en los grupos tratados con ustekinumab fueron similares en los pacientes que recibieron y no recibieron MTX concomitante, y se mantuvieron hasta las semanas 52 y 100. Los pacientes previamente tratados con agentes anti-TNFα que recibieron ustekinumab alcanzaron una respuesta mayor en la semana 24 que los pacientes que recibieron placebo (la respuesta ACR 20 en la semana 24 para 45 mg y 90 mg fue de 37 % y 34 %, respectivamente, en comparación con placebo 15 %; p < 0,05), y se mantuvieron las respuestas hasta la semana 52.

Para los pacientes con entesitis y/o dactilitis al inicio, en el ensayo de PsA 1 se observó una mejora significativa en las puntuaciones de entesitis y dactilitis en los grupos de ustekinumab en

comparación con placebo en la semana 24. En el ensayo de PsA 2 se observó una mejora significativa en la puntuación de entesitis y una mejora numérica (no estadísticamente significativa) en la puntuación de dactilitis en el grupo de 90 mg de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. Las mejoras en las puntuaciones de entesitis y dactilitis se mantuvieron hasta las semanas 52 y 100.

Respuesta radiográfica

El daño estructural en las manos y los pies se expresó como el cambio en la puntuación total van der Heijde-Sharp (puntuación vdH-S), que fue modificada para la PsA mediante la adición de las articulaciones interfalángicas distales de la mano, en comparación con el valor basal. Se realizó un análisis integrado preespecificado que combinó los datos de 927 sujetos en los ensayos de PsA 1 y 2. Ustekinumab demostró una disminución estadísticamente significativa en la tasa de progresión del daño estructural en comparación con placebo, medido como cambio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación total modificada vdH-S (puntuación media $\pm$ DE fue $0,97 \pm 3,85$ en el grupo de placebo, en comparación con $0,40 \pm 2,11$ y $0,39 \pm 2,40$ en el grupo de ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) y 90 mg ($p < 0,001$), respectivamente). Este efecto se vio impulsado por el ensayo de PsA 1. El efecto se consideró demostrado, independientemente del uso concomitante de MTX, y se mantuvo hasta las semanas 52 (análisis integrado) y 100 (ensayo de PsA 1).

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

Los pacientes tratados con ustekinumab mostraron una mejora significativa en la función física evaluada mediante el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ-DI, por sus siglas en inglés) en la semana 24. La proporción de pacientes que alcanzaron una mejora clínicamente significativa $\geq 0,3$ en la puntuación HAQ-DI con respecto al valor basal fue también significativamente mayor en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo. La mejora en la puntuación HAQ-DI con respecto al valor basal se mantuvo hasta las semanas 52 y 100.

Hubo una mejora significativa en las puntuaciones DLQI en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24, que se mantuvo hasta las semanas 52 y 100. En el Ensayo 2 de PsA, hubo una mejora significativa en las puntuaciones del Cuestionario de Evaluación Funcional de la Terapia para Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F, por sus siglas en inglés) en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. La proporción de pacientes que alcanzó una mejora clínicamente significativa de la fatiga (4 puntos en FACIT-F) fue también significativamente mayor en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo. Las mejoras en las puntuaciones FACIT se mantuvieron hasta la semana 52.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ustekinumab en uno o más grupos de la población pediátrica con artritis idiopática juvenil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Psoriasis en placas pediátrica

Ustekinumab ha demostrado mejorar los signos y síntomas, y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes pediátricos de 6 años en adelante con psoriasis en placas.

Pacientes adolescentes (12-17 años)

La eficacia de ustekinumab fue estudiada en 110 pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave en un estudio multicéntrico, de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (CADMUS). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo ($n = 37$), o la dosis recomendada de ustekinumab (ver sección 4.2; $n = 36$) o la mitad de la dosis recomendada de ustekinumab ($n = 37$) mediante inyección subcutánea en las semanas 0

y 4, seguido de una dosis cada 12 semanas (c12s). En la semana 12, los pacientes tratados con placebo pasaron a recibir ustekinumab.

Los pacientes con PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 y afectación de SCA de al menos el 10 %, que eran candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, fueron elegibles para el estudio. Aproximadamente el 60 % de los pacientes habían tenido una exposición previa a la terapia sistémica convencional o fototerapia. Aproximadamente el 11 % de los pacientes habían tenido una exposición previa a tratamientos biológicos.

La variable primaria fue la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA sin lesiones visibles (0) o con presencia mínima de lesiones (1) en la semana 12. Las variables secundarias incluyeron PASI 75, PASI 90, cambio en el Índice de Calidad de Vida de Dermatología Infantil (CDLQI, por sus siglas en inglés) respecto al valor inicial, cambio en la puntuación total de la escala del Inventario de calidad de vida pediátrico (PedsQL, por sus siglas en inglés) respecto al valor inicial en la semana 12. A la semana 12, los sujetos tratados con ustekinumab mostraron una mejora significativamente mayor en su psoriasis y en la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con placebo (Tabla 7).

Se realizó un seguimiento de eficacia en todos los pacientes hasta 52 semanas después de la primera administración del agente de estudio. La proporción de pacientes con una puntuación PGA sin lesiones visibles (0) o con presencia mínima de lesiones (1) y la proporción que logró PASI 75 mostraron separación entre el grupo tratado con ustekinumab y el placebo en la primera visita en la semana 4 después del inicio, alcanzando un máximo en la semana 12. Las mejoras en PGA, PASI, CDLQI y PedsQL se mantuvieron hasta la semana 52 (Tabla 7).

Tabla 7 Resumen de las variables primarias y secundarias en la semana 12 y en la semana 52

Estudio de psoriasis pediátrica (CADMUS) (edad 12-17)			
	Semana 12		Semana 52
	Placebo	Dosis de ustekinumab recomendada	Dosis de ustekinumab recomendada
	N (%)	N (%)	N (%)
Pacientes aleatorizados	37	36	35
PGA			
PGA sin lesiones visibles (0) o presencia mínima de lesiones (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %) ^a	20 (57,1 %)
PGA sin lesiones visibles (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %) ^a	13 (37,1 %)
PASI			
Respondedores PASI 75	4 (10,8 %)	29 (80,6 %) ^a	28 (80,0 %)
Respondedores PASI 90	2 (5,4 %)	22 (61,1 %) ^a	23 (65,7 %)
Respondedores PASI 100	1 (2,7 %)	14 (38,9 %) ^a	13 (37,1 %)
CDLQI			
CDLQI de 0 o 1 ^b	6 (16,2 %)	18 (50,0 %) ^c	20 (57,1 %)
PedsQL			
Cambio desde el momento basal Media (DE) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: el CDLQI es un instrumento usado en dermatología para evaluar el efecto de un problema de la piel en la calidad de vida relacionada con la salud en la población pediátrica. Un CDLQI de 0 o 1 indica que no hay efecto sobre la calidad de vida del niño.

^c p = 0,002

^d PedsQL: la Puntuación Total de la Escala de PedsQL es una medida general de la calidad de vida relacionada con la salud desarrollada para su uso en poblaciones de niños y adolescentes. Para el grupo placebo en la semana 12, N = 36.

^ep = 0,028

Durante el periodo controlado con placebo hasta la semana 12, la eficacia de los grupos que recibieron la dosis recomendada y la mitad de la dosis recomendada fue, en general, comparable a la variable primaria (69,4 % y 67,6 %, respectivamente), aunque hubo evidencia de una respuesta a la dosis para criterios de eficacia de nivel superior (por ejemplo, PGA sin lesiones visibles (0), PASI 90). A partir de la semana 12, la eficacia fue generalmente más alta y mejor sostenida en el grupo de dosis recomendada en comparación con el grupo de la mitad de la dosis recomendada, en el que se observó con mayor frecuencia una modesta pérdida de eficacia hacia el final de cada intervalo de dosificación de 12 semanas. Los perfiles de seguridad de la dosis recomendada y de la mitad de la dosis recomendada fueron comparables.

Niños (6-11 años)

La eficacia de ustekinumab fue estudiada en 44 pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave en un estudio de fase 3, multicéntrico, abierto y de un solo brazo (CADMUS Jr.). Se trató a los pacientes con la dosis recomendada de ustekinumab (ver sección 4.2; n = 44) mediante inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una administración cada 12 semanas (c12s).

Los pacientes con PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 y afectación de la SCA de al menos el 10 %, que eran candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, fueron elegibles para el estudio. Aproximadamente el 43 % de los pacientes habían tenido una exposición previa a la terapia sistémica convencional o fototerapia. Aproximadamente el 5 % de los pacientes habían tenido una exposición previa a tratamientos biológicos.

La variable primaria fue la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA de ausencia de lesiones visibles (0) o de presencia mínima de lesiones (1) en la semana 12. Las variables secundarias incluyeron PASI 75, PASI 90 y cambio en el Índice de Calidad de Vida de Dermatología Infantil (CDLQI) con respecto al valor inicial en la semana 12. A la semana 12, los sujetos tratados con ustekinumab mostraron mejoras clínicamente significativas en su psoriasis y de la calidad de vida relacionada con la salud (Tabla 8).

Se realizó un seguimiento de eficacia en todos los pacientes hasta 52 semanas después de la primera administración del agente de estudio. La proporción de pacientes con una puntuación PGA sin lesiones visibles (0) o presencia mínima de lesiones (1) en la semana 12 fue del 77,3 %. La eficacia (definida como una PGA de 0 o 1) se observó ya en la primera visita posterior al inicio del tratamiento en la semana 4 y la proporción de sujetos que lograron una puntuación PGA de 0 o 1 aumentó hasta la semana 16 y luego se mantuvo relativamente estable hasta la semana 52. Las mejoras en PGA, PASI y CDLQI se mantuvieron hasta la semana 52 (Tabla 8).

Tabla 8 Resumen de las variables primarias y secundarias en la semana 12 y en la semana 52

Estudio de psoriasis pediátrica (CADMUS Jr.) (edad 6-11 años)		
	Semana 12	Semana 52
	Dosis recomendada de ustekinumab	Dosis recomendada de ustekinumab
	N (%)	N (%)
Pacientes inscritos	44	41
PGA		
PGA sin lesiones visibles (0) o presencia mínima de lesiones (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA sin lesiones visibles (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
Respondedores PASI 75	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
Respondedores PASI 90	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
Respondedores PASI 100	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
CDLQI^a		
Pacientes con un CDLQI > 1 en el momento basal	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI de 0 o 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

^a CDLQI: el CDLQI es un instrumento usado en dermatología para evaluar el efecto de un problema de la piel en la calidad de vida relacionada con la salud en la población pediátrica. Un CDLQI de 0 o 1 indica que no hay efecto sobre la calidad de vida del niño.

Enfermedad de Crohn

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] de ≥ 220 y ≤ 450). El programa de desarrollo clínico consistió en dos estudios de inducción intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 y UNITI-2) seguidos de un estudio de mantenimiento con retirada aleatorizada por vía subcutánea de 44 semanas (IM-UNITI), que representa 52 semanas de tratamiento.

Los estudios de inducción incluyeron a 1 409 pacientes (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). La variable primaria de ambos estudios de inducción fue la proporción de sujetos con respuesta clínica (definida como una disminución de la puntuación CDAI de ≥ 100 puntos) en la semana 6. En ambos estudios se recopilaron y analizaron los datos de eficacia hasta la semana 8. Estaban permitidas dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores, aminosalicilatos y antibióticos, y el 75 % de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. En ambos estudios, se aleatorizó a los pacientes a recibir una sola administración intravenosa de la dosis recomendada de aproximadamente 6 mg/kg (ver sección 4.2 de la ficha técnica de Usymro 130 mg concentrado para solución para perfusión), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Los pacientes del estudio UNITI-1 no habían mostrado respuesta o no toleraban el tratamiento anti-TNF α previo. Alrededor del 48 % de los pacientes no había respondido a un tratamiento anti-TNF α previo y el 52 % no había respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNF α previos. En este estudio, el 29,1 % de los pacientes mostró una respuesta inicial inadecuada (sin respuesta primaria), el 69,4 % respondió, pero no mantuvo la respuesta (sin respuesta secundaria), y el 36,4 % no toleró los tratamientos anti-TNF α .

Los pacientes del estudio UNITI-2 no habían mostrado respuesta al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides o inmunomoduladores, y no habían recibido

tratamiento con anti-TNF- α previamente (68,6 %), o lo habían recibido previamente y sí habían respondido al tratamiento anti-TNF α (31,4 %).

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (Tabla 9). La respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3 en los pacientes tratados con ustekinumab y siguieron mejorando hasta la semana 8. En estos estudios de inducción, la eficacia fue mayor y mejor mantenida en el grupo de dosis escalonadas que en el grupo de dosis de 130 mg, por lo que se recomienda la dosis escalonada como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 9 Inducción de la respuesta clínica y la remisión en UNITI-1 y UNITI 2

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

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; la respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica.

Una respuesta de 70 puntos se define como una disminución de la puntuación de CDAI de al menos 70 puntos.

* Fracasos de tratamientos anti-TNF α

** Fracasos de tratamientos convencionales

^a p < 0,001

^b p < 0,01

El estudio de mantenimiento (IM-UNITI) evaluó a 388 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica de 100 puntos en la semana 8 de inducción con ustekinumab en los estudios UNITI-1 y UNITI-2. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento subcutáneo de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección 4.2).

Proporciones significativamente mayores de pacientes mantuvieron la remisión clínica y la respuesta en los grupos tratados con ustekinumab comparados con el grupo de placebo en la semana 44 (ver Tabla 10).

Tabla 10 Mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión en IM-UNITI (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* N = 131[†]	90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 128[†]	90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 129[†]
Remisión clínica	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Respuesta clínica	44 %	59 % ^a	58 % ^b
Remisión clínica sin corticosteroides	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Remisión clínica en pacientes:			
en remisión al inicio del tratamiento de mantenimiento	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
incorporados desde el estudio CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
que no han recibido tratamiento anti-TNF α anteriormente	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
incorporados desde el estudio CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; la respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica.

* El grupo placebo estaba formado por pacientes que respondían a ustekinumab y fueron aleatorizados para recibir placebo al inicio del tratamiento de mantenimiento.

[†] Pacientes con una respuesta clínica a ustekinumab de 100 puntos al inicio del tratamiento de mantenimiento

[‡] Pacientes que no respondieron al tratamiento convencional, pero sí al tratamiento anti-TNF α

[§] Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento anti-TNF α

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c valor nominal estadísticamente significativo (p < 0,05)

En el estudio IM-UNITI, 29 de los 129 pacientes no mantuvieron la respuesta a ustekinumab al recibir tratamiento cada 12 semanas y se autorizó un ajuste de la dosis para que recibieran ustekinumab cada 8 semanas. La pérdida de respuesta fue definida como una puntuación CDAI $\geq$ 220 puntos y un incremento $\geq$ 100 puntos de la puntuación CDAI basal. En estos pacientes, el 41,4 % alcanzó la remisión clínica 16 semanas después del ajuste de la dosis.

Los pacientes que no mostraron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 de los estudios de inducción UNITI-1 y UNITI-2 (476 pacientes) pasaron a la parte no aleatorizada del estudio de mantenimiento (IM-UNITI) y recibieron una inyección subcutánea de 90 mg de ustekinumab en ese momento. Ocho semanas después, el 50,5 % de los pacientes logró una respuesta clínica y siguió recibiendo la dosis de mantenimiento cada 8 semanas; de estos pacientes que continuaron con las dosis de mantenimiento, la mayoría mantuvo la respuesta (68,1 %) y alcanzó la remisión (50,2 %) en la semana 44, en proporciones similares a las de los pacientes que respondieron inicialmente a la inducción con ustekinumab.

De los 131 pacientes que respondieron a la inducción con ustekinumab y que fueron aleatorizados al grupo de placebo al inicio del estudio de mantenimiento, 51 perdieron la respuesta posteriormente y recibieron 90 mg de ustekinumab por vía subcutánea cada 8 semanas. La mayoría de los pacientes que perdieron la respuesta y reanudaron el tratamiento con ustekinumab lo hizo en las 24 semanas siguientes a la perfusión de inducción. De estos 51 pacientes, el 70,6 % logró la respuesta clínica y el 39,2 % alcanzó la remisión clínica 16 semanas después de recibir la primera dosis subcutánea de ustekinumab.

En el estudio IM-UNITI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 567 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab en la extensión del estudio, la remisión y la respuesta clínica se mantuvieron en general hasta la semana 252, tanto en los pacientes que no respondieron a los tratamientos TNF como en los que no respondieron a los tratamientos convencionales.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en esta extensión del estudio en pacientes con enfermedad de Crohn tratados hasta durante 5 años.

Endoscopia

El aspecto endoscópico de la mucosa se evaluó en 252 pacientes con actividad endoscópica de la enfermedad basal elegible en un subestudio. La variable primaria fue la variación con respecto al valor basal del Índice Simplificado de Gravedad Endoscópica para la Enfermedad de Crohn (SES-CD, por sus siglas en inglés), una puntuación compuesta que evalúa 5 segmentos ileocolónicos de la presencia/tamaño de las úlceras, la proporción de superficie mucosa cubierta por úlceras, la proporción de superficie mucosa afectada por otras lesiones y la presencia/tipo de estrechamientos/estenosis. En la semana 8, después de una única dosis intravenosa de inducción, la variación del índice SES-CD era mayor en el grupo de ustekinumab ($n = 155$, variación media = -2,8) que en el grupo de placebo ($n = 97$, variación media = -0,7, $p = 0,012$).

Respuesta de fístulas

En un subgrupo de pacientes con fístulas drenantes en el momento basal (8,8 %; $n = 26$), 12/15 (80 %) de los pacientes tratados con ustekinumab mostraron respuesta fistular a lo largo de 44 semanas (definida como una disminución ≥ 50 % del número de fístulas supurantes con respecto al momento basal del estudio de inducción) en comparación con 5/11 (45,5 %) expuestos al placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) y el cuestionario SF-36. En la semana 8, los pacientes que recibieron ustekinumab mostraron mejorías de importancia clínica y estadísticamente más significativas en la puntuación total del IBDQ y en la Puntuación Resumida del Componente Mental del SF-36 tanto en UNITI-1 como UNITI-2, y en la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 en UNITI-2, en comparación con el placebo. En general, estas mejoras se mantuvieron mejor en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio IM-UNITI hasta la semana 44 en comparación con placebo. La mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo en general durante la extensión hasta la semana 252.

Inmunogenicidad

Se pueden desarrollar anticuerpos frente a ustekinumab durante el tratamiento con ustekinumab y la mayoría son neutralizantes. La formación de anticuerpos antiustekinumab se asocia tanto con un aumento del aclaramiento como con una reducción de la eficacia de ustekinumab, excepto en los pacientes con enfermedad de Crohn donde no se observó una disminución de la eficacia. No existe correlación aparente entre la presencia de anticuerpos antiustekinumab y la aparición de reacciones en la zona de inyección.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ustekinumab en uno o más grupos de la población pediátrica con enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Enfermedad de Crohn pediátrica

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en 48 pacientes pediátricos con un peso de al menos 40 kg, en un análisis intermedio de un estudio de fase 3 multicéntrico (UNITI-Jr) para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (definida por el Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn Pediátrica puntuación [PCDAI] > 30) a lo largo de 52 semanas de tratamiento (8 semanas de inducción y 44 semanas de mantenimiento del tratamiento). Los pacientes incluidos en el estudio no habían respondido adecuadamente o no habían tolerado el tratamiento biológico previo o convencional de la enfermedad de Crohn. El estudio incluyó un tratamiento de inducción abierto con una dosis intravenosa única de ustekinumab, de aproximadamente 6 mg/kg (ver sección 4.2), seguido de un régimen de mantenimiento subcutáneo aleatorizado doble ciego de 90 mg de ustekinumab administrado cada 8 semanas o cada 12 semanas.

Resultados de eficacia

La variable primaria del estudio fue la remisión clínica en la semana 8 de inducción (definida como puntuación PCDAI ≤ 10). La proporción de pacientes que lograron una remisión clínica fue del 52,1 % (25/48) y es comparable a la observada en estudios de fase 3 con ustekinumab en adultos.

La respuesta clínica se observó ya en la semana 3. La proporción de pacientes con respuesta clínica en la semana 8 (definida como una reducción en la puntuación PCDAI de > 12,5 puntos con respecto al valor basal, con una puntuación total PCDAI no superior a 30) fue del 93,8 % (45/48).

La Tabla 11 presenta los análisis para las variables secundarias hasta la semana 44 de mantenimiento.

Tabla 11 Resumen de las variables secundarias hasta la semana 44 de mantenimiento

	90 mg ustekinumab cada 8 semanas N = 23	90 mg ustekinumab cada 12 semanas N = 25	Total del número de pacientes N = 48
Remisión clínica *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Remisión clínica libre de corticosteroides §	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Remisión clínica en pacientes que tuvieron remisión clínica en la semana 8 *	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Respuesta clínica †	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Respuesta endoscópica £	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

* La remisión clínica se define con una puntuación PCDAI ≤ 10 puntos.

§ La remisión libre de corticosteroides se define con una puntuación PCDAI de ≤ 10 puntos y no reciben corticosteroides durante al menos 90 días antes de la semana M-44.

† La respuesta clínica está definida como una reducción basal en la puntuación PCDAI de $\geq 12,5$ puntos con un total de puntuación PCDAI no superior a 30.

£ La respuesta endoscópica se define como una reducción en la puntuación SES-CD de ≥ 50 % o puntuación SES-CD ≤ 2 , en pacientes con una puntuación basal SES-CD de ≥ 3 .

Ajuste de la frecuencia de dosificación

Los pacientes que entraron en el régimen de mantenimiento y experimentaron falta de respuesta (LOR, por sus siglas en inglés) según la puntuación PCDAI fueron elegidos para un ajuste de la dosis. Los pacientes fueron cambiados desde el tratamiento de cada 12 semanas a cada 8 semanas o continuaron con el tratamiento cada 8 semanas (ajuste simulado). Dos pacientes fueron ajustados a un intervalo de dosificación más corto. En estos pacientes, la remisión clínica

se logró en el 100 % (2/2) de los pacientes 8 semanas después del ajuste de dosis.

El perfil de seguridad del régimen de la dosis de inducción y de ambos regímenes de dosis de mantenimiento en población pediátrica con pesos de al menos 40 kg, es comparable con lo establecido en la población adulta con enfermedad de Crohn (ver sección 4.8).

Biomarcadores inflamatorios séricos y fecales

El cambio medio desde el valor basal en la semana 44 de mantenimiento en las concentraciones de proteína C-reactiva (PCR) y calprotectina fecal fue de -11,17 mg/l (24,159) y -538,2 mg/kg (1271,33), respectivamente.

Calidad de vida relacionada con la salud

Las puntuaciones totales IMPACT-III y todos los subdominios (síntomas intestinales, síntomas sistémicos relacionados con el cansancio, y bienestar) demostraron mejoras clínicamente significativas después de 52 semanas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima (t_{max}) fue de 8,5 días después de una administración subcutánea de 90 mg en sujetos sanos. La mediana de los valores del t_{max} de ustekinumab tras una administración subcutánea ya sea de 45 mg o de 90 mg en pacientes con psoriasis fue comparable a la observada en los sujetos sanos.

La biodisponibilidad absoluta de ustekinumab tras una administración subcutánea se estimó en un 57,2 % en pacientes con psoriasis.

Distribución

La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal (V_z) tras una única administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 57 y 83 ml/kg.

Biotransformación

Se desconoce la vía metabólica exacta de ustekinumab.

Eliminación

La mediana del aclaramiento sistémico (CL) después de una sola administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 1,99 y 2,34 ml/día/kg. La mediana de la semivida ($t_{1/2}$) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad de Crohn, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento aparente (CL/F) y el volumen aparente de distribución (V/F) fueron 0,465 l/día y 15,7 l, respectivamente, en los pacientes con psoriasis. El CL/F de ustekinumab no se vio afectado por el sexo. El análisis farmacocinético poblacional mostró que había una tendencia hacia un aumento del aclaramiento de ustekinumab en los pacientes que dieron positivo en la prueba de anticuerpos frente a ustekinumab.

Linealidad de la dosis

La exposición sistémica a ustekinumab (C_{max} y AUC) aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis después de una administración intravenosa en un intervalo de dosis de 0,09 mg/kg a 4,5 mg/kg, o después de una administración subcutánea en dosis de aproximadamente 24 mg a 240 mg en pacientes con psoriasis.

Dosis única frente a dosis múltiples

Los perfiles de concentración sérica-tiempo de ustekinumab fueron en general predecibles después de la administración subcutánea de dosis únicas o múltiples. En pacientes con psoriasis,

las concentraciones séricas en estado estacionario de ustekinumab se alcanzaron en la semana 28 después de las dosis subcutáneas iniciales en las semanas 0 y 4, seguidas de dosis cada 12 semanas. La mediana de la concentración mínima en estado estacionario osciló entre 0,21 µg/ml y 0,26 µg/ml (45 mg) y entre 0,47 µg/ml y 0,49 µg/ml (90 mg). No se observó acumulación aparente en la concentración sérica de ustekinumab con el tiempo con su administración subcutánea cada 12 semanas.

En pacientes con enfermedad de Crohn, después de una dosis intravenosa de ~6 mg/kg, a partir de la semana 8, se administró una dosis subcutánea de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 o 12 semanas. La concentración en estado estacionario de ustekinumab se alcanzó al inicio de la segunda dosis de mantenimiento. En pacientes con enfermedad de Crohn, la mediana de las concentraciones mínimas en estado estacionario osciló entre 1,97 µg/ml y 2,24 µg/ml y entre 0,61 µg/ml y 0,76 µg/ml para 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas o cada 12 semanas, respectivamente. Los niveles mínimos en estado estacionario de ustekinumab resultantes de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas se asociaron con tasas de remisión clínica más altas en comparación con los niveles mínimos en estado estacionario después de 90 mg cada 12 semanas.

Impacto del peso en la farmacocinética

En un análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos de pacientes con psoriasis, se observó que el peso corporal era la covariable más significativa que afectaba al aclaramiento de ustekinumab. La mediana del CL/F en los pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente un 55 % mayor comparado con los pacientes con peso ≤ 100 kg. La mediana del V/F en los pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente un 37 % mayor que la de los pacientes con peso ≤ 100 kg. La mediana de las concentraciones séricas mínimas de ustekinumab en los pacientes con mayor peso (> 100 kg) en el grupo de 90 mg fueron comparables a las de los pacientes con menor peso (≤ 100 kg) en el grupo de 45 mg. Se obtuvieron resultados similares en el análisis farmacocinético poblacional confirmatorio utilizando datos de pacientes con artritis psoriásica.

Ajuste de la frecuencia de dosificación

En los pacientes con enfermedad de Crohn, según los datos observados y los análisis de farmacocinética poblacional, los sujetos aleatorizados que perdieron la respuesta al tratamiento presentaron concentraciones séricas de ustekinumab más bajas a lo largo del tiempo en comparación con los sujetos que no perdieron la respuesta. En la enfermedad de Crohn, el ajuste de la dosis de 90 mg cada 12 semanas a 90 mg cada 8 semanas se asoció con un aumento de las concentraciones séricas mínimas de ustekinumab y con el consiguiente aumento de la eficacia.

Poblaciones especiales

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada.

La farmacocinética de ustekinumab en general fue similar entre los pacientes con psoriasis asiáticos y no asiáticos.

En pacientes con enfermedad de Crohn, la variabilidad en el aclaramiento de ustekinumab se vio afectada por el peso corporal, el nivel de albúmina en suero, el sexo y la situación de anticuerpos a ustekinumab mientras que el peso corporal fue la principal covariable afectando al volumen de distribución. Asimismo, en la enfermedad de Crohn, el aclaramiento se vio afectado por la proteína C-reactiva, la situación de fracaso de antagonistas del TNF y la raza (asiática frente a no asiática). El impacto de estas covariables estaba dentro del ± 20 % del valor típico o de referencia del correspondiente parámetro farmacocinético, por lo que no está justificado ajustar la dosis para estas covariables. El uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo un impacto significativo en la disposición de ustekinumab.

En el análisis farmacocinético poblacional, no hubo indicios de un efecto del tabaco o el alcohol sobre la farmacocinética de ustekinumab.

Las concentraciones séricas de ustekinumab en pacientes de 6 a 17 años de edad con psoriasis pediátrica, tratados con la dosis recomendada en función del peso, fueron generalmente comparables a las de la población adulta con psoriasis tratados con la dosis para adultos. Las concentraciones séricas de ustekinumab en pacientes de 12-17 años de edad con psoriasis pediátrica (CADMUS) tratados con la mitad de la dosis recomendada en función del peso fueron generalmente más bajas que las de los adultos.

Las concentraciones séricas en estado estacionario en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que pesaban al menos 40 kg f eran comparables a las de la población adulta con enfermedad de Crohn.

Regulación de las enzimas CYP450

Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas de CYP450 fueron evaluados en un ensayo *in vitro* en el que se usaron hepatocitos humanos y en el cual se observó que a niveles de 10 ng/ml de IL-12 y/o IL-23, no se alteraban las actividades de las enzimas humanas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4; ver sección 4.5).

Un estudio de fase 1, abierto y de interacción medicamentosa, estudio CNTO1275CRD1003, se llevó a cabo para evaluar el efecto de ustekinumab sobre las actividades de las enzimas del citocromo P450 tras la dosificación de inducción y mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn activa (n = 18). No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición a la cafeína (sustrato de CYP1A2), warfarina (sustrato de CYP2C9), omeprazol (sustrato de CYP2C19), dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) o midazolam (sustrato de CYP3A) cuando se usaron de manera concomitante con ustekinumab a la dosis recomendada aprobada en pacientes con enfermedad de Crohn (ver sección 4.5).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales (p. ej., toxicidad orgánica) para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para el desarrollo y la reproducción, incluidas evaluaciones de farmacología de seguridad. En los estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción en macacos cangrejeros no se observaron efectos adversos sobre los índices de fertilidad masculina, ni defectos congénitos o efectos tóxicos sobre el desarrollo. No se observaron efectos adversos sobre los índices de fertilidad femenina mediante un anticuerpo análogo frente a la IL-12/23 en ratones.

Los niveles de dosis empleadas en los estudios con animales fueron hasta aproximadamente 45 veces mayores que la dosis máxima equivalente destinada a administrarse a pacientes con psoriasis y produjeron en los monos concentraciones séricas máximas más de 100 veces superiores a las observadas en el ser humano.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con ustekinumab a causa de la ausencia de modelos apropiados para un anticuerpo sin reactividad cruzada con la p40 de la IL-12/23 en roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina

Monoclorhidrato de L-histidina monohidrato

Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Usymro 45 mg solución inyectable
2 años

Usymro 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
3 años

Usymro 90 mg solución inyectable en jeringa precargada
2 años

Las jeringas precargadas individuales se pueden conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C durante un periodo máximo de hasta 40 días en el embalaje original para protegerlas de la luz. Anote la fecha en la que la jeringa precargada se retira por primera vez de la nevera y la fecha de desecho, en los espacios previstos del embalaje exterior. La fecha de desecho no debe exceder la fecha de caducidad original impresa en el embalaje. Una vez que una jeringa haya estado almacenada a temperatura ambiente (hasta 30 °C), no se debe guardar de nuevo en la nevera. Deseche la jeringa si no se utiliza dentro de los 40 días de almacenamiento a temperatura ambiente o por la fecha de caducidad original, lo que ocurra antes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar el vial o la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Si fuera necesario, las jeringas precargadas individuales se pueden conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C (ver sección 6.3).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Usymro 45 mg solución inyectable

Solución de 0,5 ml en un vial de vidrio de tipo I de 2 ml cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo recubierto.

Usymro 45 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución inyectable de 0,5 ml en una jeringa precargada de vidrio de tipo I de 1 ml con una aguja fija de acero inoxidable y una tapa de la aguja que contiene caucho natural seco (un derivado del látex). La jeringa está equipada con un mecanismo de seguridad pasivo.

Usymro 90 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución inyectable de 1 ml en una jeringa precargada de vidrio de tipo I de 1 ml con una aguja fija de acero inoxidable y una tapa de la aguja que contiene caucho natural seco (un derivado del látex). La jeringa está equipada con un mecanismo de seguridad pasivo.

Usymro está disponible en un envase de 1 vial o un envase de 1 jeringa precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución del vial o la jeringa precargada de Usymro no se debe agitar. Antes de su administración subcutánea, la solución se debe examinar visualmente en busca de partículas o cambios de color. La solución es transparente o ligeramente opalescente, de incolora a amarillo claro. No es raro que las soluciones que contienen proteínas tengan este aspecto. El medicamento no debe utilizarse si la solución presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan partículas extrañas. Antes de la administración, se debe dejar que Usymro alcance temperatura ambiente (media hora, aproximadamente). Las instrucciones detalladas de uso se indican en el prospecto.

Usymro no contiene conservantes; por lo tanto, cualquier medicamento no utilizado que permanezca en el vial y en la jeringa no debe utilizarse. Usymro se suministra en un vial de un solo uso estéril o en una jeringa precargada de un solo uso estéril. La jeringa, la aguja y el vial nunca deben reutilizarse. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Cuando se utilice el vial de dosis única, se recomienda una jeringa de 1 ml con una aguja de calibre 27 G, ½ pulgada (13 mm).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praga 8
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Usymro 45 mg solución inyectable
EU/1/25/1957/001

Usymro 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
EU/1/25/1957/002

Usymro 90 mg solución inyectable en jeringa precargada
EU/1/25/1957/001-003

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

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street
Huangpu District
Guangzhou, Guangdong
China 511356

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Cilatus Manufacturing Service Limited
Pembroke House, 28-32 Upper Pembroke Street,
Dublín 2, D02 EK84,
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR (130 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Usymro 130 mg concentrado para solución para perfusión
ustekinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sal disódica dihidrato de EDTA, L-histidina, monoclóridato de L-histidina monohidrato, L-metionina, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparación inyectable.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
130 mg/26 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Válido para un solo uso
Para uso intravenoso después de la dilución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12,
Karlin, 186 00 Praha 8,
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1957/004

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

TEXTO DE LA ETIQUETA DEL VIAL (130 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Usymro 130 mg concentrado estéril
ustekinumab

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía IV después de la dilución
No agitar

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

130 mg/26 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**TEXTO DE LA CAJA DEL VIAL (45 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Usymro 45 mg solución inyectable
ustekinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, L-histidina, monoclóridato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
45 mg/0,5 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.
Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12,
Karlin, 186 00 Praha 8,
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1957/001

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Usymro 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

TEXTO DE LA ETIQUETA DEL VIAL (45 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Usymro 45 mg inyectable
ustekinumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

45 mg/0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**TEXTO DE LA CAJA DE LA JERINGA PRECARGADA (45 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Usymro 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
ustekinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, L-histidina, monoclórhidrato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. El envase de este medicamento contiene goma de látex.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada

45 mg/0,5 ml

1 jeringa precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

Fecha de caducidad si se conserva a temperatura ambiente: _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Se puede conservar a temperatura ambiente (hasta como máximo 30 °C) durante un único período de tiempo de hasta 40 días, pero sin superar la fecha de caducidad original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12,
Karlín, 186 00 Praha 8,
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1957/002

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Usymro 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

TEXTO DE LA ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA (45 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Usymro 45 mg inyectable
ustekinumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

45 mg/0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**TEXTO DE LA CAJA DE LA JERINGA PRECARGADA (90 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Usymro 90 mg solución inyectable en jeringa precargada
ustekinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 90 mg de ustekinumab en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, L-histidina, monoclórhidrato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. El envase de este medicamento contiene goma de látex.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada

90 mg/1 ml

1 jeringa precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Fecha de caducidad si se conserva a temperatura ambiente: _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Se puede conservar a temperatura ambiente (hasta como máximo 30 °C) durante un único período de tiempo de hasta 40 días, pero sin superar la fecha de caducidad original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12,
Karlín, 186 00 Praha 8,
República Checa

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1957/003

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Usymro 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

TEXTO DE LA ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA (90 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Usymro 90 mg inyectable
ustekinumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

90 mg/1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER (45 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Usymro 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
ustekinumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ELC Group s.r.o.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

SC

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER (90 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Usymro 90 mg solución inyectable en jeringa precargada
ustekinumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ELC Group s.r.o.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

SC

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Usymro 130 mg concentrado para solución para perfusión ustekinumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Este prospecto ha sido redactado para la persona que toma el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Usymro y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Usymro
3. Cómo usar Usymro
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Usymro
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Usymro y para qué se utiliza

Qué es Usymro

Usymro contiene el principio activo "ustekinumab", un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen específicamente a determinadas proteínas del organismo.

Usymro pertenece a un grupo de medicamentos denominados "inmunosupresores". Estos medicamentos actúan debilitando parte del sistema inmunitario.

Para qué se utiliza Usymro

Usymro se utiliza para tratar las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Enfermedad de Crohn de moderada a grave - en adultos y niños que pesan al menos 40 kg

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece la enfermedad de Crohn, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde de manera adecuada o no tolera esos medicamentos, puede que le administren Usymro para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Usymro

No use Usymro

- Si es alérgico a ustekinumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene una infección activa que su médico considere importante.

Si no está seguro si alguno de los puntos anteriores le concierne, hable con su médico o farmacéutico antes de usar Usymro.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Usymro. Su médico comprobará cómo se encuentra antes del tratamiento. Asegúrese de informar a su médico sobre cualquier enfermedad que padezca antes del tratamiento. También informe a su médico si recientemente ha estado cerca de alguien que pudiera tener tuberculosis. Su médico le examinará y le hará un test para detección de la tuberculosis, antes de usar Usymro. Si su médico cree que corre el riesgo de contraer tuberculosis, puede administrarle medicamentos para tratarla.

Observe los efectos adversos graves

Usymro puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Debe estar atento a ciertos signos de enfermedad mientras esté tomando Usymro. Ver “Efectos adversos graves” en la sección 4 para obtener una lista completa de estos efectos adversos.

Antes de utilizar Usymro, informe a su médico:

- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica a Usymro. Consulte con su médico si no está seguro.
- Si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer - esto se debe a que los inmunosupresores como Usymro debilitan parte del sistema inmunitario. Esto puede aumentar el riesgo de cáncer.
- Si ha recibido tratamiento para la psoriasis con otros medicamentos biológicos (un medicamento producido a partir de una fuente biológica y que suele administrarse mediante inyección) - el riesgo de cáncer puede ser mayor.
- Si tiene o ha tenido una infección reciente o si tiene alguna grieta anormal en la piel (fístula).
- Si tiene cualquier lesión nueva o cambiante dentro de las áreas de psoriasis o sobre la piel normal.
- Si está tomando cualquier otro tratamiento para la psoriasis y/o artritis psoriásica - como otro inmunosupresor o fototerapia (cuando su cuerpo es tratado con un tipo de luz ultravioleta [UV]). Estos tratamientos pueden también debilitar parte del sistema inmunitario. No se ha estudiado el uso de estos tratamientos de manera conjunta con Usymro. Sin embargo, es posible que pueda aumentar la probabilidad de enfermedades relacionadas con un sistema inmunitario más débil.
- Si está recibiendo o ha recibido alguna vez inyecciones para tratar alergias - se desconoce si Usymro puede afectar a estas.
- Si tiene 65 años de edad o más - puede ser más propenso a contraer infecciones.

Si no está seguro si alguno de los puntos anteriores le concierne, hable con su médico o farmacéutico antes de usar Usymro.

Algunos pacientes han experimentado reacciones similares al lupus durante el tratamiento con ustekinumab, incluido lupus cutáneo o síndrome tipo lupus. Consulte inmediatamente a su médico si experimenta una erupción roja, elevada y escamosa, a veces con un borde más oscuro, en zonas de la piel expuestas al sol o con dolores articulares.

Ataque al corazón e ictus

En un estudio realizado en pacientes con psoriasis tratados con ustekinumab se han observado ataque al corazón e ictus. Su médico comprobará periódicamente sus factores de riesgo de enfermedad cardíaca e ictus para garantizar que se tratan adecuadamente. Busque atención médica de inmediato si presenta dolor torácico, debilidad o sensación anormal en un lado del cuerpo, parálisis facial o anomalías en el habla o la vista.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Usymro en niños que pesan menos de 40 kg con enfermedad de Crohn, ya

que no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y vacunas y Usymro

Informe a su médico o farmacéutico:

- Si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.
- Si se ha vacunado recientemente o va a vacunarse. No se deben administrar determinados tipos de vacunas (vacunas vivas) mientras se utilice Usymro.
- Si recibió Usymro durante el embarazo, informe al médico de su lactante sobre su tratamiento con Usymro antes de que el lactante reciba cualquier vacuna, incluidas las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis). No se recomiendan las vacunas vivas para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió Usymro durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No se ha observado un mayor riesgo de defectos congénitos en los bebés expuestos a ustekinumab en el útero. Sin embargo, la experiencia con ustekinumab en mujeres embarazadas es limitada. Por tanto, es preferible evitar el uso de Usymro durante el embarazo.
- Si es una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y use medidas anticonceptivas adecuadas mientras esté utilizando Usymro y durante al menos 15 semanas tras el último tratamiento con Usymro.
- Usymro puede atravesar la placenta y llegar al feto. Si recibió Usymro durante su embarazo, su lactante podría tener un mayor riesgo de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su lactante y a otros profesionales de la salud si recibió Usymro durante su embarazo antes de que el lactante reciba cualquier vacuna. No se recomiendan las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió Usymro durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.
- Ustekinumab puede excretarse en la leche materna en cantidades muy pequeñas. Informe a su médico si está dando el pecho o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico deben decidir si debe dar el pecho o utilizar Usymro - no haga ambas cosas.

Conducción y uso de máquinas

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

Usymro contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. No obstante, antes de que se le administre Usymro, se mezcla con una solución que contiene sodio. Hable con su médico si sigue una dieta baja en sal.

Usymro contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 10,4 mg de polisorbato 80 (E433) en cada vial de 130 mg/26 ml, equivalente a 0,40 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene o si su hijo tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Usymro

Usymro está indicado para su uso bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Su médico le administrará Usymro 130 mg concentrado para solución para perfusión mediante goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa) durante al menos una hora. Pregunte a su médico sobre

cuándo recibirá sus inyecciones y las consultas de seguimiento.

Qué cantidad de Usymro se administra

Su médico decidirá la cantidad de Usymro que necesita recibir y durante cuánto tiempo.

Adultos a partir de 18 años de edad

- El médico calculará la dosis de perfusión intravenosa recomendada para usted en función de su peso corporal.

Su peso corporal	Dosis
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Tras la dosis intravenosa inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de Usymro mediante una inyección bajo la piel (inyección subcutánea) 8 semanas después y, posteriormente, cada 12 semanas.

Niños con enfermedad de Crohn que pesan al menos 40 kg

- El médico calculará la dosis de perfusión intravenosa recomendada para usted en función de su peso corporal.

Su peso corporal	Dosis
≥ 40 kg a ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Tras la dosis intravenosa inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de Usymro mediante una inyección bajo la piel (inyección subcutánea) 8 semanas después y, posteriormente, cada 12 semanas.

Cómo se administra Usymro

- La primera dosis de Usymro para el tratamiento de la enfermedad de Crohn es administrada por un médico mediante goteo en la vena de un brazo (perfusión intravenosa).

Consulte con su médico si tiene cualquier pregunta sobre el tratamiento con Usymro.

Si olvidó usar Usymro

Si olvida o no acude a la cita para que le administren la dosis, hable con su médico para programar otra cita.

Si interrumpe el tratamiento con Usymro

Dejar de usar Usymro no es peligroso. Sin embargo, si usted lo interrumpe, sus síntomas pueden volver a aparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Algunos pacientes podrían tener efectos adversos graves que pueden necesitar tratamiento urgente.

Reacciones alérgicas – estas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte con su médico o consiga ayuda médica de urgencia inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes signos.

- Las reacciones alérgicas graves (“anafilaxia”) son raras en la población que utiliza Usymro (pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas). Los signos incluyen:
 - o dificultad para respirar o tragar
 - o tensión arterial baja, que puede causar mareos o ligeros dolores de cabeza
 - o hinchazón de la cara, labios, boca o garganta.
- Los signos frecuentes de una reacción alérgica incluyen erupción cutánea y urticaria (estos pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas).

Reacciones relacionadas con la perfusión – Si está recibiendo tratamiento para la enfermedad de Crohn, la primera dosis de Usymro se administra mediante goteo en una vena (perfusión intravenosa). Algunos pacientes han experimentado reacciones alérgicas graves durante la perfusión.

En casos raros, se han notificado reacciones alérgicas pulmonares e inflamación del pulmón en pacientes tratados con ustekinumab. Informe inmediatamente a su médico si presenta síntomas como tos, dificultad para respirar y fiebre.

Si tiene una reacción alérgica grave, su médico puede decidir que usted no debe utilizar Usymro de nuevo.

Infecciones – estas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte inmediatamente con su médico si nota cualquiera de estos signos.

- Las infecciones de nariz o garganta y el resfriado común son frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Las infecciones del pecho son poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- La inflamación de los tejidos bajo la piel (“celulitis”) es poco frecuente (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Los herpes (un tipo de erupción dolorosa con ampollas) son poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

Usymro puede reducir su capacidad para combatir infecciones. Algunas infecciones pueden agravarse y pueden incluir infecciones causadas por virus, hongos, bacterias (incluida la tuberculosis) o parásitos, incluyendo las infecciones que se producen principalmente en personas con un sistema inmunitario debilitado (infecciones oportunistas). Se han notificado infecciones oportunistas del cerebro (encefalitis, meningitis), los pulmones y los ojos en pacientes que reciben tratamiento con ustekinumab.

Debe vigilar los signos de infección mientras esté usando Usymro. Estos incluyen:

- fiebre, síntomas gripales, sudores nocturnos, pérdida de peso
- sensación de cansancio o dificultad para respirar; tos que no desaparece
- piel caliente, enrojecida y dolorosa o tener una erupción dolorosa de la piel con ampollas
- escozor al orinar
- diarrea
- deterioro visual o pérdida de la visión
- cefalea, rigidez en el cuello, fotosensibilidad, náuseas o confusión.

Comuníquese con su médico inmediatamente si usted nota cualquiera de estos signos de infección, ya que pueden ser signos de infecciones como las infecciones del pecho, infecciones de la piel, herpes o infecciones oportunistas que podrían tener complicaciones graves. Consulte a su médico si tiene cualquier tipo de infección que no desaparezca o reaparezca. Su médico puede decidir que usted no debe usar Usymro hasta que la infección desaparezca. También contacte con su médico si tiene algún corte abierto o úlcera que pueda infectarse.

Descamación de la piel – el aumento del enrojecimiento y la descamación de la piel en una superficie amplia del cuerpo pueden ser síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa, que son trastornos graves de la piel. Si nota alguno de estos síntomas, debe comunicárselo a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Sensación de cansancio
- Sensación de mareo
- Dolor de cabeza
- Picor ("prurito")
- Dolor de espalda, muscular o articular
- Dolor de garganta
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de la inyección
- Sinusitis

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Infecciones dentales
- Candidiasis vaginal
- Depresión
- Taponamiento o congestión nasal
- Hemorragia, hematomas, endurecimiento, hinchazón y picor en el lugar de la inyección
- Sensación de debilidad
- Párpado caído y hundimiento de los músculos de un lado de la cara ("parálisis facial" o "parálisis de Bell"), que suele ser temporal
- Un cambio en la psoriasis con enrojecimiento y nuevas ampollas cutáneas diminutas, amarillas o blancas, a veces acompañadas de fiebre (psoriasis pustulosa)
- Descamación de la piel (exfoliación cutánea)
- Acné

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas)

- Enrojecimiento y descamación de la piel en una superficie más extensa del cuerpo, que puede producir picor o dolor (dermatitis exfoliativa). Algunas veces, se desarrollan síntomas similares como un cambio natural en el tipo de síntomas de la psoriasis (psoriasis eritrodérmica)
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos, que puede dar lugar a una erupción cutánea con pequeñas protuberancias rojas o moradas, fiebre o dolor articular (vasculitis)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 000 personas)

- Ampollas en la piel que pueden ser rojas, y producir picor y dolor (penfigoide ampolloso).
- Lupus cutáneo o síndrome tipo lupus (erupción cutánea roja, elevada y escamosa en zonas de la piel expuestas al sol, posiblemente acompañado de dolores articulares).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Usymro

- Usymro 130 mg concentrado para solución para perfusión se administra en un hospital o clínica y no es necesario que los pacientes lo conserven o lo manipulen.
- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- No agite los viales de Usymro. La agitación energética prolongada puede deteriorar el medicamento.

No utilice este medicamento:

- Después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Si el líquido ha cambiado de color, está turbio o presenta partículas extrañas flotando en él (ver sección 6 “Aspecto de Usymro y contenido del envase”).
- Si sabe o cree que ha estado expuesto a temperaturas extremas (como un calentamiento o una congelación accidental).
- Si el producto se ha agitado energicamente.
- Si el precinto está roto.

Usymro es para un único uso. Debe tirar cualquier solución para perfusión diluida sobrante o del producto sin usar que quede en el vial y la jeringa de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Usymro

- El principio activo es ustekinumab. Cada vial contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml.
- Los demás componentes son sal disódica dihidrato de EDTA, L-histidina, monoclóhidrato de L-histidina monohidrato, L-metionina, polisorbato 80 (E433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Usymro es un concentrado para solución para perfusión transparente, de incoloro a amarillo claro. Se presenta en un envase de cartón que contiene 1 vial de 30 ml de vidrio unidosis. Cada vial contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml de concentrado para solución para perfusión.

Titular de la autorización de comercialización

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praga 8
República Checa

Responsable de la fabricación

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32.
Upper Pembroke Street
Dublín 2, D02 EK84
Irlanda

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Trazabilidad:

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la dilución:

Usymro concentrado para solución para perfusión debe ser diluido, preparado y perfundido por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

1. Calcular la dosis y el número de viales de Usymro necesarios en función del peso del paciente (ver sección 3, Tabla 1, Tabla 2). Cada vial de 26 ml de Usymro contiene 130 mg de ustekinumab.
2. Extraer y luego desechar un volumen de la solución de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico de la bolsa de perfusión de 250 ml equivalente al volumen de Usymro que se va a añadir (desechar 26 ml de cloruro sódico por cada vial de Usymro necesario: para 2 viales, desechar 52 ml; para 3 viales, desechar 78 ml; para 4 viales, desechar 104 ml).
3. Extraer 26 ml de Usymro de cada vial necesario y añadirlos a la bolsa de perfusión de 250 ml. El volumen final de la bolsa de perfusión debe ser de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Inspeccionar visualmente la solución diluida antes de la perfusión. No utilizar si se detectan partículas visiblemente opacas, cambios de color o partículas extrañas.
5. Perfundir la solución diluida a lo largo de un periodo mínimo de una hora. Una vez diluida, se debe completar la perfusión dentro de las ocho horas siguientes a la dilución en la bolsa de perfusión.
6. Cada vial es de un solo uso y la eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Conservación

Tras la dilución, se ha demostrado la estabilidad química y física entre 1,04 mg/ml y 2,08 mg/ml durante 48 horas a entre 2 °C y 8 °C y durante 8 horas a entre 15 °C y 25 °C.

Prospecto: información para el usuario

Usymro 45 mg solución inyectable ustekinumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Este prospecto ha sido redactado para la persona que toma el medicamento. Si usted es el padre, madre o cuidador de un niño al que le administrará Usymro, por favor, lea atentamente esta información.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Usymro y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Usymro
3. Cómo usar Usymro
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Usymro
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Usymro y para qué se utiliza

Qué es Usymro

Usymro contiene el principio activo "ustekinumab", un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen específicamente a determinadas proteínas del organismo.

Usymro pertenece a un grupo de medicamentos denominados "inmunosupresores". Estos medicamentos actúan debilitando parte del sistema inmunitario.

Para qué se utiliza Usymro

Usymro se utiliza para tratar las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Psoriasis en placas - en adultos y niños a partir de 6 años de edad
- Artritis psoriásica - en adultos
- Enfermedad de Crohn de moderada a grave - en adultos y niños que pesan al menos 40 kg

Psoriasis en placas

La psoriasis en placas es una enfermedad de la piel que causa inflamación afectando a la piel y las uñas. Usymro reduce la inflamación y otros signos de la enfermedad.

Usymro se utiliza en adultos con psoriasis en placas, de moderada a grave, que no pueden utilizar ciclosporina, metotrexato o fototerapia, o donde estos tratamientos no funcionan.

Usymro se utiliza en niños y adolescentes a partir de 6 años de edad con psoriasis en placas, de moderada a grave, que no son capaces de tolerar la fototerapia u otras terapias sistémicas o cuando estos tratamientos no funcionan.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, que normalmente va acompañada de psoriasis. Si padece artritis psoriásica activa, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde suficientemente bien a estos medicamentos, es posible que se le administre Usymro para:

- Reducir los signos y síntomas de su enfermedad.
- Mejorar su función física.
- Reducir el daño en sus articulaciones.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece la enfermedad de Crohn, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde de manera adecuada o no tolera esos medicamentos, puede que le administren Usymro para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Usymro

No use Usymro

- Si es alérgico a ustekinumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene una infección activa que su médico considere importante.

Si no está seguro si alguno de los puntos anteriores le concierne, hable con su médico o farmacéutico antes de usar Usymro.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Usymro. Su médico comprobará cómo se encuentra antes de cada tratamiento. Asegúrese de informar a su médico sobre cualquier enfermedad que padezca antes de cada tratamiento. También informe a su médico si recientemente ha estado cerca de alguien que pudiera tener tuberculosis. Su médico le examinará y le hará un test para detección de la tuberculosis, antes de usar Usymro. Si su médico cree que corre el riesgo de contraer tuberculosis, puede administrarle medicamentos para tratarla.

Observe los efectos adversos graves

Usymro puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Debe estar atento a ciertos signos de enfermedad mientras esté tomando Usymro. Ver “Efectos adversos graves” en la sección 4 para obtener una lista completa de estos efectos adversos.

Antes de utilizar Usymro, informe a su médico:

- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica a Usymro. Consulte con su médico si no está seguro.
- Si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer - esto se debe a que los inmunosupresores como Usymro debilitan parte del sistema inmunitario. Esto puede aumentar el riesgo de cáncer.
- Si ha recibido tratamiento para la psoriasis con otros medicamentos biológicos (un medicamento producido a partir de una fuente biológica y que suele administrarse mediante inyección) - el riesgo de cáncer puede ser mayor.
- Si tiene o ha tenido una infección reciente.
- Si tiene cualquier lesión nueva o cambiante dentro de las áreas de psoriasis o sobre la piel normal.
- Si está tomando cualquier otro tratamiento para la psoriasis y/o artritis psoriásica - como

otro inmunosupresor o fototerapia (cuando su cuerpo es tratado con un tipo de luz ultravioleta [UV]). Estos tratamientos pueden también debilitar parte del sistema inmunitario. No se ha estudiado el uso de estos tratamientos de manera conjunta con Usymro. Sin embargo, es posible que pueda aumentar la probabilidad de enfermedades relacionadas con un sistema inmunitario más débil.

- Si está recibiendo o ha recibido alguna vez inyecciones para tratar alergias - se desconoce si Usymro puede afectar a estas.
- Si tiene 65 años de edad o más - puede ser más propenso a contraer infecciones.

Si no está seguro si alguno de los puntos anteriores le concierne, hable con su médico o farmacéutico antes de usar Usymro.

Algunos pacientes han experimentado reacciones similares al lupus durante el tratamiento con ustekinumab, incluido lupus cutáneo o síndrome tipo lupus. Consulte inmediatamente a su médico si experimenta una erupción roja, elevada y escamosa, a veces con un borde más oscuro, en zonas de la piel expuestas al sol o con dolores articulares.

Ataque al corazón e ictus

En un estudio realizado en pacientes con psoriasis tratados con ustekinumab se han observado ataques al corazón e ictus. Su médico comprobará periódicamente sus factores de riesgo de enfermedad cardíaca e ictus para garantizar que se tratan adecuadamente. Busque atención médica de inmediato si presenta dolor torácico, debilidad o sensación anormal en un lado del cuerpo, parálisis facial o anomalías en el habla o la vista.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Usymro en niños menores de 6 años de edad con psoriasis, niños con enfermedad de Crohn que pesan menos de 40 kg o en niños menores de 18 años de edad con artritis psoriásica, ya que no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y vacunas y Usymro

Informe a su médico o farmacéutico:

- Si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.
- Si se ha vacunado recientemente o va a vacunarse. No se deben administrar determinados tipos de vacunas (vacunas vivas) mientras se utilice Usymro.
- Si recibió Usymro durante el embarazo, informe al médico de su lactante sobre su tratamiento con Usymro antes de que el lactante reciba cualquier vacuna, incluidas las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis). No se recomiendan las vacunas vivas para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió Usymro durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No se ha observado un mayor riesgo de defectos congénitos en los bebés expuestos a ustekinumab en el útero. Sin embargo, la experiencia con ustekinumab en mujeres embarazadas es limitada. Por tanto, es preferible evitar el uso de Usymro durante el embarazo.
- Si es una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y use medidas anticonceptivas adecuadas mientras esté utilizando Usymro y durante al menos 15 semanas tras el último tratamiento con Usymro.
- Usymro puede atravesar la placenta y llegar al feto. Si recibió Usymro durante su embarazo, su lactante podría tener un mayor riesgo de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su lactante y a otros profesionales de la salud si recibió Usymro durante su embarazo antes de que el lactante reciba cualquier vacuna.

No se recomiendan las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió Usymro durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.

- Ustekinumab puede excretarse en la leche materna en cantidades muy pequeñas. Informe a su médico si está dando el pecho o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico deben decidir si debe dar el pecho o utilizar Usymro - no haga ambas cosas.

Conducción y uso de máquinas

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

Usymro contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,05 mg de polisorbato 80 (E433) en cada vial de 45 mg/0,5 ml, equivalente a 0,10 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene o si su hijo tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Usymro

Usymro está indicado para su uso bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de las afecciones para las que está indicado Usymro.

Use siempre este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. En caso de duda, pregunte a su médico. Pregunte a su médico sobre cuándo recibirá sus inyecciones y las consultas de seguimiento.

Qué cantidad de Usymro se administra

Su médico decidirá la cantidad de Usymro que necesita recibir y durante cuánto tiempo.

Adultos a partir de 18 años de edad

Psoriasis o artritis psoriásica

- La dosis recomendada de inicio es de 45 mg de Usymro. Los pacientes que pesen más de 100 kilogramos (kg) pueden empezar con una dosis de 90 mg en lugar de 45 mg.
- Tras la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después, y posteriormente, cada 12 semanas. Las dosis siguientes, normalmente son las mismas que la dosis de inicio.

Enfermedad de Crohn

- Durante el tratamiento, el médico le administrará la primera dosis de aproximadamente 6 mg/kg de Usymro mediante goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa). Después de la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de Usymro al cabo de 8 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas, mediante una inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”).
- En algunos pacientes, después de la primera inyección bajo la piel, se administrarán 90 mg de Usymro cada 8 semanas. Su médico decidirá cuándo debe recibir la siguiente dosis.

Niños y adolescentes a partir de 6 años de edad

Psoriasis

- El médico le indicará la dosis correcta para usted, incluyendo la cantidad (volumen) de Usymro a inyectar para dar la dosis correcta. La dosis adecuada para usted dependerá de su peso corporal en el momento en el que se administra cada dosis.
- Si pesa menos de 60 kg, la dosis recomendada es de 0,75 mg de Usymro por kg de peso corporal.
- Si pesa entre 60 kg y 100 kg, la dosis recomendada es de 45 mg de Usymro.
- Si pesa más de 100 kg, la dosis recomendada es de 90 mg de Usymro.
- Tras la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después, y posteriormente, cada 12 semanas.

Niños que pesan al menos 40 kg

Enfermedad de Crohn

- Durante el tratamiento, el médico le administrará la primera dosis de aproximadamente 6 mg/kg de Usymro mediante goteo en una vena en el brazo (perfusión intravenosa). Después de la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de Usymro al cabo de 8 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas, mediante una inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”).
- En algunos pacientes, después de la primera inyección bajo la piel, se administrarán 90 mg de Usymro cada 8 semanas. Su médico decidirá cuando debe recibir la siguiente dosis.

Cómo se administra Usymro

- Usymro se administra mediante inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”). Al inicio de su tratamiento, el personal médico o de enfermería pueden inyectarle Usymro.
- Sin embargo, usted y su médico pueden decidir que se inyecte Usymro usted mismo. En ese caso, será entrenado en cómo inyectarse Usymro usted mismo.
- Para instrucciones sobre cómo inyectar Usymro, ver “Instrucciones de administración” al final de este prospecto.

Consulte con su médico si tiene cualquier pregunta sobre cómo autoinyectarse.

Si usa más Usymro del que debe

Si ha usado o le han administrado demasiado Usymro, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico. Lleve siempre consigo la caja del medicamento, aunque esté vacía.

Si olvidó usar Usymro

Si olvida una dosis, póngase en contacto con su médico o farmacéutico. No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Usymro

Dejar de usar Usymro no es peligroso. Sin embargo, si usted lo interrumpe, sus síntomas pueden volver a aparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Algunos pacientes podrían tener efectos adversos graves que pueden necesitar tratamiento urgente.

Reacciones alérgicas – estas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte con su médico o consiga ayuda médica de urgencia inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes signos.

- Las reacciones alérgicas graves (“anafilaxia”) son raras en la población que utiliza Usymro (pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas). Los signos incluyen:
 - o dificultad para respirar o tragar
 - o tensión arterial baja, que puede causar mareos o ligeros dolores de cabeza
 - o hinchazón de la cara, labios, boca o garganta.
- Los signos frecuentes de una reacción alérgica incluyen erupción cutánea y urticaria (éstos pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas).

En casos raros, se han notificado reacciones alérgicas pulmonares e inflamación del pulmón en pacientes tratados con ustekinumab. Informe inmediatamente a su médico si presenta síntomas como tos, dificultad para respirar y fiebre.

Si tiene una reacción alérgica grave, su médico puede decidir que usted no debe utilizar Usymro de nuevo.

Infecciones – estas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte inmediatamente con su médico si nota cualquiera de estos signos.

- Las infecciones de nariz o garganta y el resfriado común son frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Las infecciones del pecho son poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- La inflamación de los tejidos bajo la piel (“celulitis”) es poco frecuente (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Los herpes (un tipo de erupción dolorosa con ampollas) son poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

Usymro puede reducir su capacidad para combatir infecciones. Algunas infecciones pueden agravarse y pueden incluir infecciones causadas por virus, hongos, bacterias (incluida la tuberculosis) o parásitos, incluyendo las infecciones que se producen principalmente en personas con un sistema inmunitario debilitado (infecciones oportunistas). Se han notificado infecciones oportunistas del cerebro (encefalitis, meningitis), los pulmones y los ojos en pacientes que reciben tratamiento con ustekinumab.

Debe vigilar los signos de infección mientras esté usando Usymro. Estos incluyen:

- fiebre, síntomas gripales, sudores nocturnos, pérdida de peso
- sensación de cansancio o dificultad para respirar; tos que no desaparece
- piel caliente, enrojecida y dolorosa o tener una erupción dolorosa de la piel con ampollas
- escozor al orinar
- diarrea
- deterioro visual o pérdida de la visión
- cefalea, rigidez en el cuello, fotosensibilidad, náuseas o confusión.

Comuníquese con su médico inmediatamente si usted nota cualquiera de estos signos de infección, ya que pueden ser signos de infecciones como las infecciones del pecho, infecciones de la piel, herpes o infecciones oportunistas que podrían tener complicaciones graves. Consulte a su médico si tiene cualquier tipo de infección que no desaparezca o reaparezca. Su médico puede decidir que usted no debe usar Usymro hasta que la infección desaparezca. También contacte con su médico si tiene algún corte abierto o úlcera que pueda infectarse.

Descamación de la piel – el aumento del enrojecimiento y la descamación de la piel en una superficie amplia del cuerpo pueden ser síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa, que son trastornos graves de la piel. Si nota alguno de estos síntomas, debe comunicárselo a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Sensación de cansancio
- Sensación de mareo
- Dolor de cabeza
- Picor (“prurito”)
- Dolor de espalda, muscular o articular
- Dolor de garganta
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de la inyección

- Sinusitis

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Infecciones dentales
- Candidiasis vaginal
- Depresión
- Taponamiento o congestión nasal
- Hemorragia, hematomas, endurecimiento, hinchazón y picor en el lugar de la inyección
- Sensación de debilidad
- Párpado caído y hundimiento de los músculos de un lado de la cara ("parálisis facial" o "parálisis de Bell"), que suele ser temporal
- Un cambio en la psoriasis con enrojecimiento y nuevas ampollas cutáneas diminutas, amarillas o blancas, a veces acompañadas de fiebre (psoriasis pustulosa)
- Descamación de la piel (exfoliación cutánea)
- Acné

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas)

- Enrojecimiento y descamación de la piel en una superficie más extensa del cuerpo, que puede producir picor o dolor (dermatitis exfoliativa). Algunas veces, se desarrollan síntomas similares como un cambio natural en el tipo de síntomas de la psoriasis (psoriasis eritrodérmica)
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos, que puede dar lugar a una erupción cutánea con pequeñas protuberancias rojas o moradas, fiebre o dolor articular (vasculitis)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 000 personas)

- Ampollas en la piel que pueden ser rojas, y producir picor y dolor (penfigoide ampolloso).
- Lupus cutáneo o síndrome tipo lupus (erupción cutánea roja, elevada y escamosa en zonas de la piel expuestas al sol, posiblemente acompañado de dolores articulares).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Usymro

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- No agite los viales de Usymro. La agitación enérgica prolongada puede deteriorar el medicamento.

No utilice este medicamento:

- Después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Si el líquido ha cambiado de color, está turbio o presenta partículas extrañas flotando en él (ver sección 6 "Aspecto de Usymro y contenido del envase").
- Si sabe o cree que ha estado expuesto a temperaturas extremas (como un calentamiento o una congelación accidental).
- Si el producto se ha agitado enérgicamente.
- Si el precinto está roto.

Usymro es para un único uso. Debe tirar el producto sin usar que quede en el vial y la jeringa. Los

medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Usymro

- El principio activo es ustekinumab. Cada vial contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.
- Los demás componentes son L-histidina, monoclóhidrato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80 (E433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Usymro es una solución inyectable transparente o ligeramente opalescente (con un brillo perlado), de incolora a amarillo claro. La solución puede contener unas pocas partículas proteicas translúcidas o blancas. Se presenta en un envase de cartón que contiene 1 vial de vidrio unidosis de 2 ml. Cada vial contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml de solución inyectable.

Titular de la autorización de comercialización

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praga 8
República Checa

Responsable de la fabricación

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dublín 2, D02 EK84
Irlanda

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Instrucciones de administración

Al inicio del tratamiento, su profesional sanitario le ayudará con la primera inyección. Sin embargo, usted y su médico pueden decidir que se inyecte Usymro usted mismo. En tal caso, será entrenado en cómo inyectarse Usymro. Hable con su médico si tiene cualquier pregunta sobre la administración de una inyección a usted mismo.

- No mezcle Usymro con otros líquidos inyectables.
- No agite los viales de Usymro. El medicamento puede deteriorarse si se agita con energía. No use el medicamento si ha sido agitado enérgicamente.

1. Compruebe el número de viales y prepare los materiales:

Saque el (los) vial(es) de la nevera. Deje reposar el vial durante media hora. Esto permitirá que el líquido alcance una temperatura agradable para la inyección (temperatura ambiente).

Compruebe el (los) vial(es) para asegurarse de que:

- el número de viales y la concentración son correctos
 - o Si su dosis es de 45 mg o inferior, recibirá un vial de 45 mg de Usymro
 - o Si su dosis es de 90 mg, recibirá dos viales de Usymro de 45 mg y deberá administrarse dos inyecciones. Elija dos lugares diferentes para estas inyecciones (por ejemplo, una inyección en el muslo derecho y la otra inyección en el muslo izquierdo), y administre las inyecciones una inmediatamente después de la otra. Utilice una nueva aguja y jeringa para cada inyección.
- es el medicamento correcto
- no ha expirado la fecha de caducidad
- el vial no está dañado y el precinto no está roto
- la solución contenida en el vial es transparente o ligeramente opalescente (con brillo perlado) y de incolora a amarillo claro
- la solución no ha cambiado de color ni está turbia y que no contenga ninguna partícula extraña
- la solución no esté congelada.

Los niños con psoriasis pediátrica que pesen menos de 60 kilogramos necesitan una dosis inferior a 45 mg. Asegúrese de que conoce la cantidad (volumen) adecuada que debe extraer del vial y el tipo de jeringa que necesita para la administración. Si no conoce la cantidad o el tipo de jeringa necesaria, póngase en contacto con su profesional sanitario para recibir más instrucciones.

Reúna todo lo que necesite y dispóngalo sobre una superficie limpia. Esto incluye la jeringa, la aguja, toallitas antisépticas, una bola de algodón o gasa, y un contenedor para objetos punzantes (ver Figura 1).

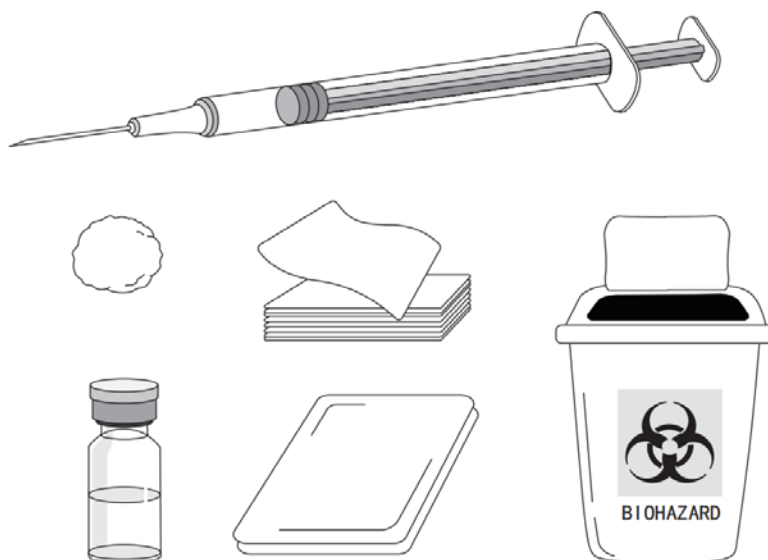
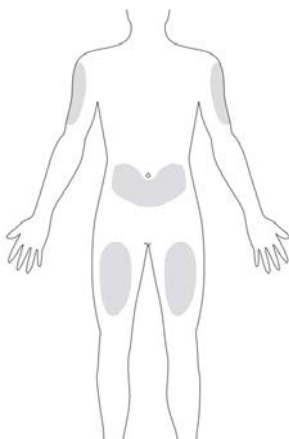


Figura 1

2. Elija y prepare el lugar de la inyección:

Elija el lugar de inyección (ver Figura 2).

- Usymro se administra mediante inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”).
- Algunos lugares apropiados para la inyección son la parte superior del muslo o alrededor de la tripa (el abdomen) como mínimo a 5 cm del ombligo.
- En la medida de lo posible, no use zonas de piel que muestren signos de psoriasis.
- Si otra persona le administra la inyección, entonces él o ella pueden elegir también la parte superior de los brazos como lugar de inyección.



* En gris se indican los lugares recomendados para la inyección
Figura 2

Prepare el lugar de inyección.

- Lávese muy bien las manos con agua tibia y jabón.
- Limpie la piel del lugar de inyección con una toallita antiséptica.
- No vuelva a tocar esta zona antes de ponerse la inyección.

3. Prepare la dosis:

- Retire la tapa de la parte superior del vial (ver Figura 3).

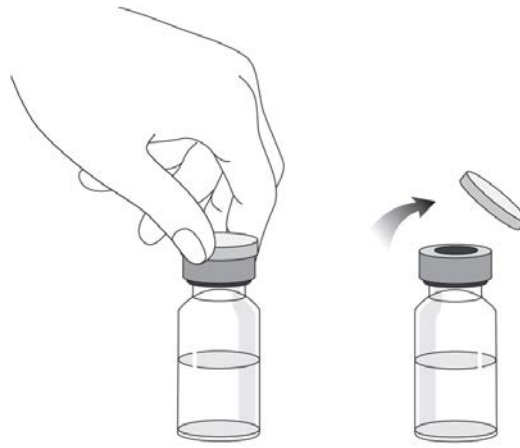


Figura 3

- No quite el tapón.
- Limpie el tapón con un hisopo antiséptico.
- Coloque el vial sobre una superficie plana.
- Coja la jeringa y retire la tapa de la aguja.
- No toque la aguja ni permita que se roce con otros objetos.
- Empuje la aguja a través del tapón de goma.
- Gire boca abajo el vial y la jeringa.
- Tire del émbolo de la jeringa para llenarla con la cantidad de líquido prescrita por su médico.
- Es importante que la aguja permanezca siempre en el líquido. Esto impide que se formen burbujas de aire en la jeringa (ver Figura 4).

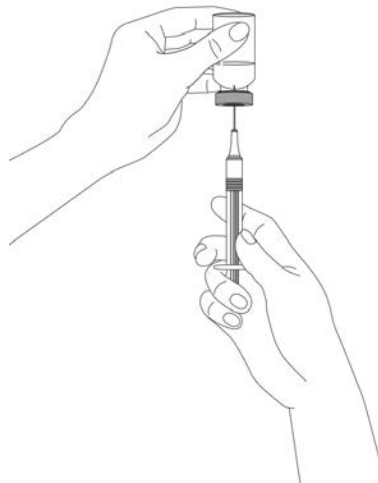


Figura 4

- Retire la aguja del vial.
- Sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba para comprobar si hay burbujas de aire en su interior.
- Si hay burbujas de aire, golpee suavemente el lateral hasta que las burbujas de aire lleguen a la parte superior de la jeringa (ver Figura 5).



Figura 5

- Después empuje el émbolo hasta que haya sido eliminado todo el aire (pero nada de líquido).
- No apoye la jeringa ni permita que la aguja roce con otros objetos.

4. Inyecte la dosis:

- Pellizque suavemente la piel desinfectada con los dedos pulgar e índice. No apriete con fuerza.
- Introduzca la aguja en la piel pellizcada.
- Empuje el émbolo con el pulgar hasta llegar al tope para inyectar todo el líquido. Presione de forma lenta y uniforme, manteniendo la piel suavemente pellizcada.
- Cuando haya presionado el émbolo hasta el tope, retire la aguja y suelte la piel.

5. Después de la inyección:

- Presione el lugar de la inyección con una toallita antiséptica durante unos segundos después de la inyección.
- Puede aparecer una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de la inyección. Esto es normal.
- Puede presionar con una bola de algodón o una gasa el lugar de la inyección y mantenerlo durante 10 segundos.
- No frote la piel en el lugar de la inyección. Si es necesario, puede cubrir el lugar de la inyección con una tirita.

6. Eliminación:

- Las jeringas y agujas utilizadas deben depositarse en un contenedor resistente a perforaciones, semejante a un contenedor para objetos punzantes. Por su seguridad y salud, y por la seguridad de los demás, nunca vuelva a usar las agujas ni las jeringas. Elimine su contenedor para objetos punzantes de acuerdo con la normativa local.
- Los viales vacíos, las toallitas antisépticas y otros suministros pueden tirarse a la basura.

Prospecto: información para el usuario

Usymro 45 mg solución inyectable en jeringa precargada ustekinumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Este prospecto ha sido redactado para la persona que toma el medicamento. Si usted es el padre, madre o cuidador de un niño al que le administrará Usymro, por favor, lea atentamente esta información.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Usymro y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Usymro
3. Cómo usar Usymro
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Usymro
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Usymro y para qué se utiliza

Qué es Usymro

Usymro contiene el principio activo "ustekinumab", un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen específicamente a determinadas proteínas del organismo.

Usymro pertenece a un grupo de medicamentos denominados "inmunosupresores". Estos medicamentos actúan debilitando parte del sistema inmunitario.

Para qué se utiliza Usymro

Usymro se utiliza para tratar las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Psoriasis en placas - en adultos y niños a partir de 6 años de edad
- Artritis psoriásica - en adultos
- Enfermedad de Crohn de moderada a grave - en adultos y niños que pesan al menos 40 kg

Psoriasis en placas

La psoriasis en placas es una enfermedad de la piel que causa inflamación afectando a la piel y las uñas. Usymro reduce la inflamación y otros signos de la enfermedad.

Usymro se utiliza en adultos con psoriasis en placas, de moderada a grave, que no pueden utilizar ciclosporina, metotrexato o fototerapia, o donde estos tratamientos no funcionan.

Usymro se utiliza en niños y adolescentes a partir de 6 años de edad con psoriasis en placas, de moderada a grave, que no son capaces de tolerar la fototerapia u otras terapias sistémicas o cuando estos tratamientos no funcionan.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, que normalmente va acompañada de psoriasis. Si padece artritis psoriásica activa, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde suficientemente bien a estos medicamentos, es posible que se le administre Usymro para:

- Reducir los signos y síntomas de su enfermedad.
- Mejorar su función física.
- Reducir el daño en sus articulaciones.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece la enfermedad de Crohn, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde de manera adecuada o no tolera esos medicamentos, puede que le administren Usymro para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Usymro

No use Usymro

- Si es alérgico a ustekinumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene una infección activa que su médico considere importante.

Si no está seguro si alguno de los puntos anteriores le concierne, hable con su médico o farmacéutico antes de usar Usymro.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Usymro. Su médico comprobará cómo se encuentra antes del tratamiento. Asegúrese de informar a su médico sobre cualquier enfermedad que padezca antes del tratamiento. También informe a su médico si recientemente ha estado cerca de alguien que pudiera tener tuberculosis. Su médico le examinará y le hará un test para detección de la tuberculosis, antes de usar Usymro. Si su médico cree que corre el riesgo de contraer tuberculosis, puede administrarle medicamentos para tratarla.

Observe los efectos adversos graves

Usymro puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Debe estar atento a ciertos signos de enfermedad mientras esté tomando Usymro. Ver “Efectos adversos graves” en la sección 4 para obtener una lista completa de estos efectos adversos.

Antes de utilizar Usymro, informe a su médico:

- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica a Usymro. Consulte con su médico si no está seguro.
- Si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer - esto se debe a que los inmunosupresores como Usymro debilitan parte del sistema inmunitario. Esto puede aumentar el riesgo de cáncer.
- Si ha recibido tratamiento para la psoriasis con otros medicamentos biológicos (un medicamento producido a partir de una fuente biológica y que suele administrarse mediante inyección) - el riesgo de cáncer puede ser mayor.
- Si tiene o ha tenido una infección reciente.
- Si tiene cualquier lesión nueva o cambiante dentro de las áreas de psoriasis o sobre la piel normal.
- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica al látex o a la inyección de Usymro - el envase de este medicamento contiene látex de goma, que puede causar reacciones alérgicas graves en

personas sensibles al látex. Ver “Observe los efectos adversos graves” en la sección 4 para los signos de una reacción alérgica.

- Si está tomando cualquier otro tratamiento para la psoriasis y/o artritis psoriásica - como cualquier otro inmunosupresor o fototerapia (cuando su cuerpo es tratado con un tipo de luz ultravioleta [UV]). Estos tratamientos pueden también debilitar parte del sistema inmunitario. No se ha estudiado el uso de estos tratamientos de manera conjunta con Usymro. Sin embargo, es posible que pueda aumentar la probabilidad de enfermedades relacionadas con un sistema inmunitario más débil.
- Si está recibiendo o ha recibido alguna vez inyecciones para tratar alergias - se desconoce si Usymro puede afectar a estas.
- Si tiene 65 años de edad o más - puede ser más propenso a contraer infecciones.

Si no está seguro si alguno de los puntos anteriores le concierne, hable con su médico o farmacéutico antes de usar Usymro.

Algunos pacientes han experimentado reacciones similares al lupus durante el tratamiento con ustekinumab, incluido lupus cutáneo o síndrome tipo lupus. Consulte inmediatamente a su médico si experimenta una erupción roja, elevada y escamosa, a veces con un borde más oscuro, en zonas de la piel expuestas al sol o con dolores articulares.

Ataque al corazón e ictus

En un estudio realizado en pacientes con psoriasis tratados con ustekinumab se han observado ataque al corazón e ictus. Su médico comprobará periódicamente sus factores de riesgo de enfermedad cardíaca e ictus para garantizar que se tratan adecuadamente. Busque atención médica de inmediato si presenta dolor torácico, debilidad o sensación anormal en un lado del cuerpo, parálisis facial o anomalías en el habla o la vista.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Usymro en niños menores de 6 años de edad con psoriasis, niños con enfermedad de Crohn que pesan menos de 40 kg o niños menores de 18 años de edad con artritis psoriásica, ya que no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y vacunas y Usymro

Informe a su médico o farmacéutico:

- Si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.
- Si se ha vacunado recientemente o va a vacunarse. No se deben administrar determinados tipos de vacunas (vacunas vivas) mientras se utilice Usymro.
- Si recibió Usymro durante el embarazo, informe al médico de su lactante sobre su tratamiento con Usymro antes de que el lactante reciba cualquier vacuna, incluidas las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis). No se recomiendan las vacunas vivas para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió Usymro durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No se ha observado un mayor riesgo de defectos congénitos en los bebés expuestos a ustekinumab en el útero. Sin embargo, la experiencia con ustekinumab en mujeres embarazadas es limitada. Por tanto, es preferible evitar el uso de Usymro durante el embarazo.
- Si es una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y use medidas anticonceptivas adecuadas mientras esté utilizando Usymro y durante al menos 15 semanas tras el último tratamiento con Usymro.
- Usymro puede atravesar la placenta y llegar al feto. Si recibió Usymro durante su

- embarazo, su lactante podría tener un mayor riesgo de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su lactante y a otros profesionales de la salud si recibió Usymro durante su embarazo antes de que el lactante reciba cualquier vacuna. No se recomiendan las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió Usymro durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.
- Ustekinumab puede excretarse en la leche materna en cantidades muy pequeñas. Informe a su médico si está dando el pecho o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico deben decidir si debe dar el pecho o utilizar Usymro - no haga ambas cosas.

Conducción y uso de máquinas

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

Usymro contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,05 mg de polisorbato 80 (E433) en cada jeringa precargada de 45 mg/0,5 ml, equivalente a 0,10 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene o si su hijo tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Usymro

Usymro está indicado para su uso bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de las afecciones para las que está indicado Usymro.

Use siempre este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. En caso de duda, pregunte a su médico. Pregunte a su médico sobre cuándo recibirá sus inyecciones y las consultas de seguimiento.

Qué cantidad de Usymro se administra

Su médico decidirá la cantidad de Usymro que necesita recibir y durante cuánto tiempo.

Adultos a partir de 18 años de edad

Psoriasis o artritis psoriásica

- La dosis recomendada de inicio es de 45 mg de Usymro. Los pacientes que pesen más de 100 kilogramos (kg) pueden empezar con una dosis de 90 mg en lugar de 45 mg.
- Tras la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después, y posteriormente, cada 12 semanas. Las dosis siguientes, normalmente son las mismas que la dosis de inicio.

Enfermedad de Crohn

- Durante el tratamiento, el médico le administrará la primera dosis de aproximadamente 6 mg/kg de Usymro mediante goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa). Después de la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de Usymro al cabo de 8 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas, mediante una inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”).
- En algunos pacientes, después de la primera inyección bajo la piel, se administrarán 90 mg de Usymro cada 8 semanas. Su médico decidirá cuándo debe recibir la siguiente dosis.

Niños y adolescentes a partir de 6 años de edad

Psoriasis

- El médico le indicará la dosis correcta para usted, incluyendo la cantidad (volumen) de Usymro a inyectar para dar la dosis correcta. La dosis adecuada para usted dependerá de su peso corporal en el momento en el que se administra cada dosis.
- Para pacientes pediátricos que necesiten recibir una dosis menor que la dosis completa de 45 mg, se encuentra disponible un vial de 45 mg.
- Si pesa menos de 60 kg, la dosis recomendada es de 0,75 mg de Usymro por kg de peso corporal.

- Si pesa entre 60 kg y 100 kg, la dosis recomendada es de 45 mg de Usymro.
- Si pesa más de 100 kg, la dosis recomendada es de 90 mg de Usymro.
- Tras la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después, y posteriormente, cada 12 semanas.

Niños que pesan al menos 40 kg

Enfermedad de Crohn

- Durante el tratamiento, el médico le administrará la primera dosis de aproximadamente 6 mg/kg de Usymro mediante goteo en una vena en el brazo (perfusión intravenosa). Tras la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de Usymro al cabo de 8 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas, mediante una inyección bajo la piel ('por vía subcutánea').
- En algunos pacientes, después de la primera inyección bajo la piel, se administrarán 90 mg de Usymro cada 8 semanas. Su médico decidirá cuando debe recibir la siguiente dosis.

Cómo se administra Usymro

- Usymro se administra mediante inyección bajo la piel ("por vía subcutánea"). Al inicio de su tratamiento, el personal médico o de enfermería pueden inyectarle Usymro.
- Sin embargo, usted y su médico pueden decidir que se inyecte Usymro usted mismo. En ese caso, será entrenado en cómo inyectarse Usymro usted mismo.
- Para instrucciones sobre cómo inyectar Usymro, ver "Instrucciones de administración" al final de este prospecto.

Hable con su médico si tiene cualquier pregunta sobre cómo autoinyectarse.

Si usa más Usymro del que debe

Si ha usado o le han administrado demasiado Usymro, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico. Lleve siempre consigo la caja del medicamento, aunque esté vacía.

Si olvidó usar Usymro

Si olvida una dosis, póngase en contacto con su médico o farmacéutico. No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Usymro

Dejar de usar Usymro no es peligroso. Sin embargo, si usted lo interrumpe, sus síntomas pueden volver a aparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Algunos pacientes podrían tener efectos adversos graves que pueden necesitar tratamiento urgente.

Reacciones alérgicas – estas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte con su médico o consiga ayuda médica de urgencia inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes signos.

- Las reacciones alérgicas graves ("anafilaxia") son raras en la población que utiliza Usymro (pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas). Los signos incluyen:
 - o dificultad para respirar o tragar
 - o tensión arterial baja, que puede causar mareos o ligeros dolores de cabeza
 - o hinchazón de la cara, labios, boca o garganta.
- Los signos frecuentes de una reacción alérgica incluyen erupción cutánea y urticaria (estos

pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas).

En casos raros, se han notificado reacciones alérgicas pulmonares e inflamación del pulmón en pacientes tratados con ustekinumab. Informe inmediatamente a su médico si presenta síntomas como tos, dificultad para respirar y fiebre.

Si tiene una reacción alérgica grave, su médico puede decidir que usted no debe utilizar Usymro de nuevo.

Infecciones – estas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte inmediatamente con su médico si nota cualquiera de estos signos.

- Las infecciones de nariz o garganta y el resfriado común son frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Las infecciones del pecho son poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- La inflamación de los tejidos bajo la piel (“celulitis”) es poco frecuente (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Los herpes (un tipo de erupción dolorosa con ampollas) son poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

Usymro puede reducir su capacidad para combatir infecciones. Algunas infecciones pueden agravarse y pueden incluir infecciones causadas por virus, hongos, bacterias (incluida la tuberculosis) o parásitos, incluyendo las infecciones que se producen principalmente en personas con un sistema inmunitario debilitado (infecciones oportunistas). Se han notificado infecciones oportunistas del cerebro (encefalitis, meningitis), los pulmones y los ojos en pacientes que reciben tratamiento con ustekinumab.

Debe vigilar los signos de infección mientras esté usando Usymro. Estos incluyen:

- fiebre, síntomas gripales, sudores nocturnos, pérdida de peso
- sensación de cansancio o dificultad para respirar; tos que no desaparece
- piel caliente, enrojecida y dolorosa o tener una erupción dolorosa de la piel con ampollas
- escozor al orinar
- diarrea
- deterioro visual o pérdida de la visión
- cefalea, rigidez en el cuello, fotosensibilidad, náuseas o confusión

Comuníquese con su médico inmediatamente si usted nota cualquiera de estos signos de infección, ya que pueden ser signos de infecciones como las infecciones del pecho, infecciones de la piel, herpes o infecciones oportunistas que podrían tener complicaciones graves. Consulte a su médico si tiene cualquier tipo de infección que no desaparezca o reaparezca. Su médico puede decidir que usted no debe usar Usymro hasta que la infección desaparezca. También contacte con su médico si tiene algún corte abierto o úlcera que pueda infectarse.

Descamación de la piel – el aumento del enrojecimiento y la descamación de la piel en una superficie amplia del cuerpo pueden ser síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa, que son trastornos graves de la piel. Si nota alguno de estos síntomas, debe comunicárselo a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Sensación de cansancio
- Sensación de mareo

- Dolor de cabeza
- Picor ("prurito")
- Dolor de espalda, muscular o articular
- Dolor de garganta
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de la inyección
- Sinusitis

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Infecciones dentales
- Candidiasis vaginal
- Depresión
- Taponamiento o congestión nasal
- Hemorragia, hematomas, endurecimiento, hinchazón y picor en el lugar de la inyección
- Sensación de debilidad
- Párpado caído y hundimiento de los músculos de un lado de la cara ("parálisis facial" o "parálisis de Bell"), que suele ser temporal
- Un cambio en la psoriasis con enrojecimiento y nuevas ampollas cutáneas diminutas, amarillas o blancas, a veces acompañadas de fiebre (psoriasis pustulosa)
- Descamación de la piel (exfoliación cutánea)
- Acné

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas)

- Enrojecimiento y descamación de la piel en una superficie más extensa del cuerpo, que puede producir picor o dolor (dermatitis exfoliativa). Algunas veces, se desarrollan síntomas similares como un cambio natural en el tipo de síntomas de la psoriasis (psoriasis eritrodérmica)
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos, que puede dar lugar a una erupción cutánea con pequeñas protuberancias rojas o moradas, fiebre o dolor articular (vasculitis)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 000 personas)

- Ampollas en la piel que pueden ser rojas, y producir picor y dolor (penfigoide ampolloso).
- Lupus cutáneo o síndrome tipo lupus (erupción cutánea roja, elevada y escamosa en zonas de la piel expuestas al sol, posiblemente acompañado de dolores articulares).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Usymro

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
- Si es necesario, las jeringas precargadas individuales de Usymro también se pueden conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C durante un periodo máximo de 40 días en su envase original para protegerlas de la luz. Anote la fecha cuando la jeringa precargada se retira por primera vez de la nevera y la fecha cuando se tiene que desechar en el espacio previsto en el embalaje exterior. La fecha de desecho no debe exceder la fecha de caducidad original impresa en la caja. Una vez que una jeringa se ha conservado a temperatura ambiente (hasta 30 °C), no se debe guardar de nuevo en la nevera. Deseche la jeringa si no se utiliza dentro de los 40 días de conservación a temperatura ambiente o a partir de la fecha de caducidad original, cualquiera de las dos que ocurra antes.

- No agite las jeringas precargadas de Usymro. La agitación enérgica prolongada puede deteriorar el medicamento.

No utilice este medicamento:

- Después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Si el líquido ha cambiado de color, está turbio o presenta partículas extrañas flotando en él (ver sección 6 “Aspecto de Usymro y contenido del envase”).
- Si sabe o cree que ha estado expuesto a temperaturas extremas (como un calentamiento o una congelación accidental).
- Si el producto se ha agitado enérgicamente.

Usymro es para un único uso. Debe tirar el producto sin usar que quede en la jeringa. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Usymro

- El principio activo es ustekinumab. Cada jeringa precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.
- Los demás componentes son L-histidina, monoclóridato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80 (E433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Usymro es una solución inyectable transparente o ligeramente opalescente (con un brillo perlado), de incolora a amarillo claro. La solución puede contener unas pocas partículas proteicas translúcidas o blancas. Se presenta en un envase de cartón que contiene 1 jeringa precargada de 1 ml de vidrio unidos. Cada jeringa precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml de solución inyectable.

Titular de la autorización de comercialización

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praga 8
República Checa

Responsable de la fabricación

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dublín 2, D02 EK84
Irlanda

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Instrucciones de administración

Al inicio del tratamiento, su profesional sanitario le ayudará con la primera inyección. Sin embargo, usted y su médico pueden decidir que se inyecte Usymro usted mismo. En tal caso, será entrenado en cómo inyectarse Usymro. Hable con su médico si tiene cualquier pregunta sobre la administración de una inyección a usted mismo.

- No mezcle Usymro con otros líquidos inyectables.
- No agite las jeringas precargadas de Usymro. El medicamento puede deteriorarse si se agita con energía. No use el medicamento si ha sido agitado enérgicamente.

La figura 1 muestra cómo es la jeringa precargada.

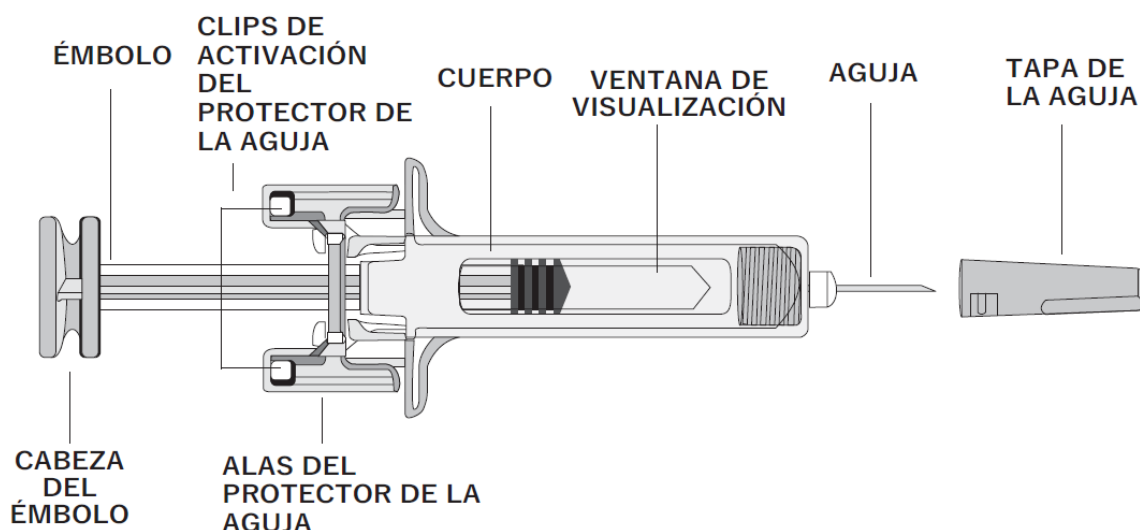


Figura 1

1. Compruebe el número de jeringas precargadas y prepare los materiales:

Preparación para utilizar la jeringa precargada

- Saque la(s) jeringa(s) precargada(s) de la nevera. Deje la jeringa precargada fuera de la caja durante media hora. Esto permitirá que el líquido alcance una temperatura agradable para la inyección (temperatura ambiente). No retire la tapa de la aguja de la jeringa mientras espera a que se alcance la temperatura ambiente
- Sujete la jeringa precargada por el cuerpo de la jeringa con la aguja cubierta apuntando hacia arriba
- No la sujete por la cabeza del émbolo, el émbolo, las alas del protector de la aguja o la tapa de la aguja
- No tire hacia atrás del émbolo en ningún momento
- No retire la tapa de la aguja de la jeringa precargada hasta que se le indique

Compruebe la(s) jeringa(s) precargada(s) para asegurarse de que:

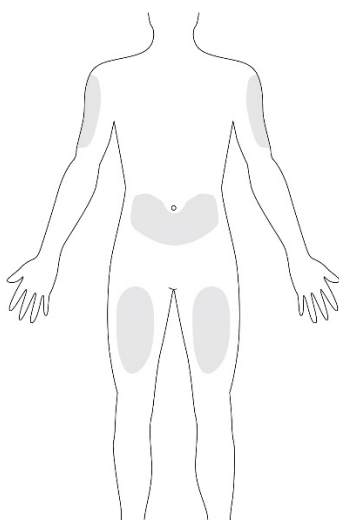
- el número de jeringas precargadas y la concentración son correctos
 - Si su dosis es de 45 mg, recibirá una jeringa precargada de 45 mg de Usymro
 - Si su dosis es de 90 mg, recibirá dos jeringas precargadas de 45 mg de Usymro y deberá administrarse dos inyecciones. Elija dos lugares diferentes para estas inyecciones (por ejemplo, una inyección en el muslo derecho y la otra inyección en el muslo izquierdo), y administre las inyecciones una inmediatamente después de la otra.
- es el medicamento correcto
- no ha expirado la fecha de caducidad
- la jeringa precargada no está dañada
- la solución contenida en la jeringa precargada es transparente o ligeramente opalescente y de

- incolora a amarillo claro
 - la solución en la jeringa precargada no ha cambiado de color ni está turbia y que no contenga ninguna partícula extraña
 - la solución en la jeringa precargada no esté congelada
- Reúna todo lo que necesite y dispóngalo sobre una superficie limpia. Esto incluye toallitas antisépticas, una bola de algodón o gasa, y un contenedor para objetos punzantes.

2. Elija y prepare el lugar de la inyección:

Elija el lugar de inyección (ver Figura 2).

- Usymro se administra mediante inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”).
- Algunos lugares apropiados para la inyección son la parte superior del muslo o alrededor de la tripa (el abdomen) como mínimo a 5 cm del ombligo.
- En la medida de lo posible, no use zonas de piel que muestren signos de psoriasis.
- Si otra persona le administra la inyección, entonces él o ella pueden elegir también la parte superior de los brazos como lugar de inyección.



* En gris se indican los lugares recomendados para la inyección.

Figura 2

Prepare el lugar de inyección.

- Lávese muy bien las manos con agua tibia y jabón.
- Limpie la piel del lugar de inyección con una toallita antiséptica.
- No vuelva a tocar esta zona antes de ponerse la inyección.

3. Retire la tapa de la aguja (ver Figura 3):

- La tapa de la aguja no debe retirarse hasta que esté listo para inyectarse la dosis.
- Coja la jeringa precargada, y sujete el cuerpo de la jeringa con una mano.
- Retire la tapa de la aguja y tírela. No toque el émbolo mientras hace esto.

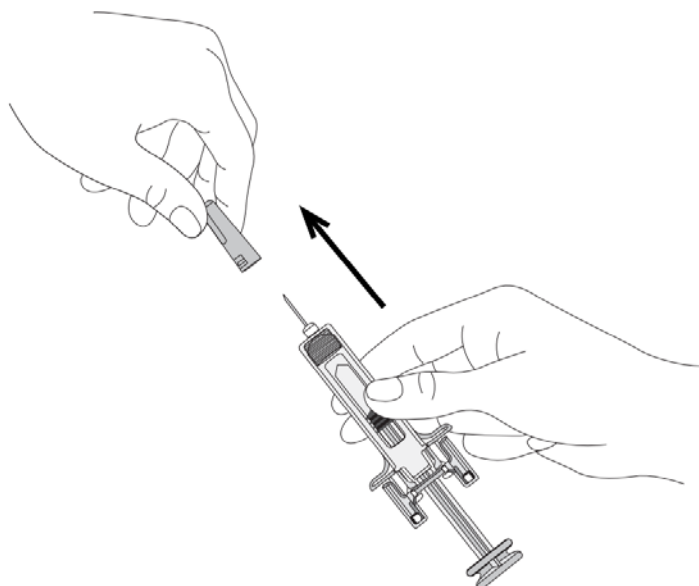


Figura 3

- Puede observar una burbuja de aire en la jeringa precargada o una gota de líquido en el extremo de la aguja. Ambas son normales y no es necesario eliminarlas.
- No toque la aguja ni permita que ésta toque ninguna superficie.
- No utilice la jeringa precargada si se ha caído sin la tapa de la aguja. Si esto sucede, consulte a su médico o farmacéutico.
- Inyecte la dosis inmediatamente después de retirar la tapa de la aguja.

4. Inyecte la dosis:

- Sujete la jeringa precargada con una mano entre los dedos índice y corazón, coloque el pulgar sobre la cabeza del émbolo y, con la otra mano pellizque suavemente la piel desinfectada con los dedos pulgar e índice. No apriete con fuerza.
- No tire hacia atrás del émbolo en ningún momento.
- Con un movimiento rápido y único, introduzca la aguja a través de la piel hasta el tope (ver Figura 4).

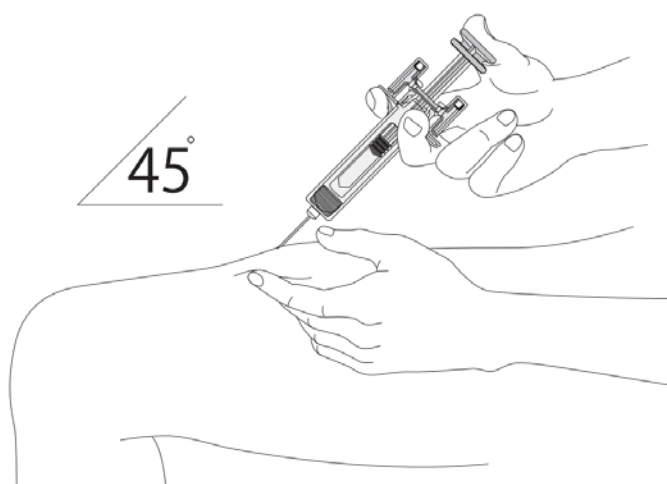


Figura 4

- Inyecte todo el medicamento empujando el émbolo hasta que la cabeza de éste se encuentre por completo entre las alas del protector de la aguja (ver Figura 5).

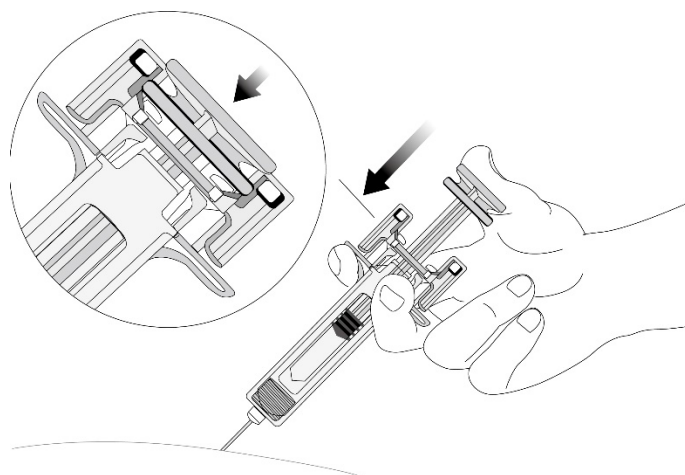


Figura 5

- Cuando haya empujado el émbolo hasta el tope, continúe manteniendo la presión sobre la cabeza del émbolo, saque la aguja y suelte la piel (ver Figura 6).

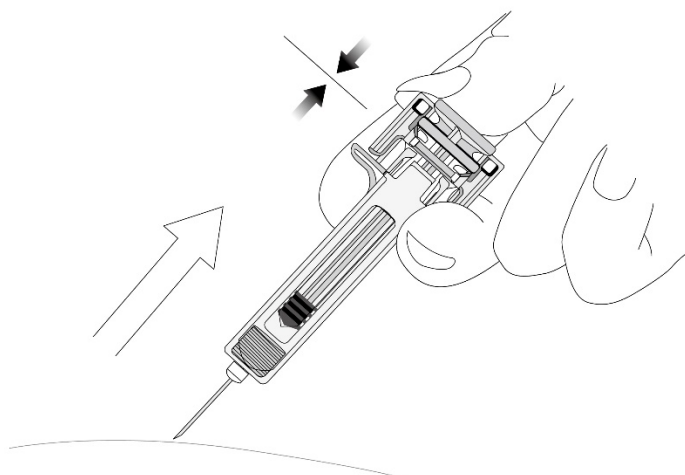


Figura 6

- Retire lentamente el pulgar de la cabeza del émbolo para que la jeringa vacía avance hacia arriba hasta que la aguja quede completamente cubierta por el protector de la aguja, como se muestra en la Figura 7:

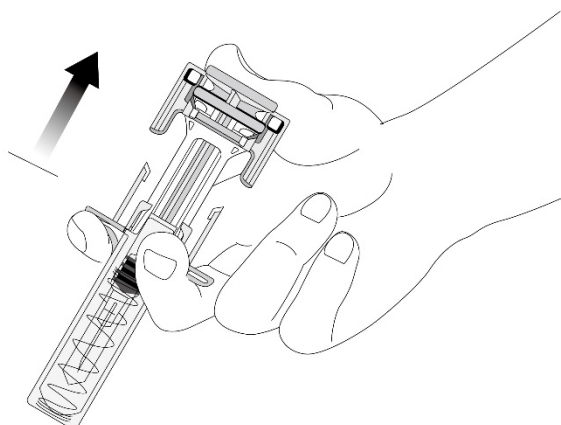


Figura 7

5. Después de la inyección:

- Presione el lugar de la inyección con una toallita antiséptica durante unos segundos después de la inyección.
- Puede aparecer una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de la inyección. Esto es normal.
- Puede presionar con una bola de algodón o una gasa el lugar de la inyección y mantenerlo durante 10 segundos.
- No frote la piel en el lugar de la inyección. Si es necesario, puede cubrir el lugar de la inyección con una tirita.

6. Eliminación:

- Las jeringas utilizadas deben depositarse en un contenedor resistente a perforaciones, semejante a un contenedor para objetos punzantes (ver Figura 8). Por su seguridad y salud, y por la seguridad de los demás, nunca vuelva a usar la jeringa. Elimine su contenedor para objetos punzantes de acuerdo con la normativa local.
- Las toallitas antisépticas y otros suministros pueden tirarse a la basura.

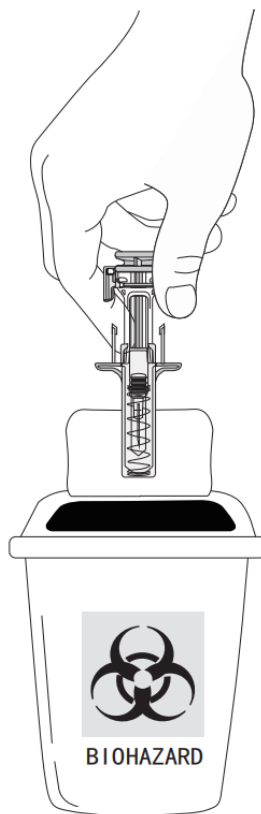


Figura 8

Prospecto: información para el usuario

Usymro 90 mg solución inyectable en jeringa precargada ustekinumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Este prospecto ha sido redactado para la persona que toma el medicamento. Si usted es el padre, madre o cuidador de un niño al que le administrará Usymro, por favor, lea atentamente esta información.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Usymro y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Usymro
3. Cómo usar Usymro
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Usymro
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Usymro y para qué se utiliza

Qué es Usymro

Usymro contiene el principio activo "ustekinumab", un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que reconocen y se unen específicamente a determinadas proteínas del organismo.

Usymro pertenece a un grupo de medicamentos denominados "inmunosupresores". Estos medicamentos actúan debilitando parte del sistema inmunitario.

Para qué se utiliza Usymro

Usymro se utiliza para tratar las siguientes enfermedades inflamatorias:

- Psoriasis en placas - en adultos y niños a partir de 6 años de edad
- Artritis psoriásica - en adultos
- Enfermedad de Crohn de moderada a grave - en adultos y niños que pesan al menos 40 kg

Psoriasis en placas

La psoriasis en placas es una enfermedad de la piel que causa inflamación afectando a la piel y las uñas. Usymro reduce la inflamación y otros signos de la enfermedad.

Usymro se utiliza en adultos con psoriasis en placas, de moderada a grave, que no pueden utilizar ciclosporina, metotrexato o fototerapia, o donde estos tratamientos no funcionan.

Usymro se utiliza en niños y adolescentes a partir de 6 años de edad con psoriasis en placas, de moderada a grave, que no son capaces de tolerar la fototerapia u otras terapias sistémicas o cuando estos tratamientos no funcionan.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, que normalmente va acompañada de psoriasis. Si padece artritis psoriásica activa, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde suficientemente bien a estos medicamentos, es posible que se le administre Usymro para:

- Reducir los signos y síntomas de su enfermedad.
- Mejorar su función física.
- Reducir el daño en sus articulaciones.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece la enfermedad de Crohn, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde de manera adecuada o no tolera esos medicamentos, puede que le administren Usymro para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Usymro

No use Usymro

- Si es alérgico a ustekinumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene una infección activa que su médico considere importante.

Si no está seguro si alguno de los puntos anteriores le concierne, hable con su médico o farmacéutico antes de usar Usymro.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Usymro. Su médico comprobará cómo se encuentra antes del tratamiento. Asegúrese de informar a su médico sobre cualquier enfermedad que padezca antes del tratamiento. También informe a su médico si recientemente ha estado cerca de alguien que pudiera tener tuberculosis. Su médico le examinará y le hará un test para detección de la tuberculosis, antes de usar Usymro. Si su médico cree que corre el riesgo de contraer tuberculosis, puede administrarle medicamentos para tratarla.

Observe los efectos adversos graves

Usymro puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Debe estar atento a ciertos signos de enfermedad mientras esté tomando Usymro. Ver “Efectos adversos graves” en la sección 4 para obtener una lista completa de estos efectos adversos.

Antes de utilizar Usymro, informe a su médico:

- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica a Usymro. Consulte con su médico si no está seguro.
- Si alguna vez ha padecido algún tipo de cáncer - esto se debe a que los inmunosupresores como Usymro debilitan parte del sistema inmunitario. Esto puede aumentar el riesgo de cáncer.
- Si ha recibido tratamiento para la psoriasis con otros medicamentos biológicos (un medicamento producido a partir de una fuente biológica y que suele administrarse mediante inyección) - el riesgo de cáncer puede ser mayor.
- Si tiene o ha tenido una infección reciente.
- Si tiene cualquier lesión nueva o cambiante dentro de las áreas de psoriasis o sobre la piel normal.
- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica al látex o a la inyección de Usymro – el envase de

este medicamento contiene látex de goma, que puede causar reacciones alérgicas graves en personas sensibles al látex. Ver “Observe los efectos adversos graves” en la sección 4 para los signos de una reacción alérgica.

- Si está tomando cualquier otro tratamiento para la psoriasis y/o artritis psoriásica - como cualquier otro inmunosupresor o fototerapia (cuando su cuerpo es tratado con un tipo de luz ultravioleta [UV]). Estos tratamientos pueden también debilitar parte del sistema inmunitario. No se ha estudiado el uso de estos tratamientos de manera conjunta con Usymro. Sin embargo, es posible que pueda aumentar la probabilidad de enfermedades relacionadas con un sistema inmunitario más débil.
- Si está recibiendo o ha recibido alguna vez inyecciones para tratar alergias - se desconoce si Usymro puede afectar a estas.
- Si tiene 65 años de edad o más - puede ser más propenso a contraer infecciones.

Si no está seguro si alguno de los puntos anteriores le concierne, hable con su médico o farmacéutico antes de usar Usymro.

Algunos pacientes han experimentado reacciones similares al lupus durante el tratamiento con ustekinumab, incluido lupus cutáneo o síndrome tipo lupus. Consulte inmediatamente a su médico si experimenta una erupción roja, elevada y escamosa, a veces con un borde más oscuro, en zonas de la piel expuestas al sol o con dolores articulares.

Ataque al corazón e ictus

En un estudio realizado en pacientes con psoriasis tratados con ustekinumab se han observado ataque al corazón e ictus. Su médico comprobará periódicamente sus factores de riesgo de enfermedad cardíaca e ictus para garantizar que se tratan adecuadamente. Busque atención médica de inmediato si presenta dolor torácico, debilidad o sensación anormal en un lado del cuerpo, parálisis facial o anomalías en el habla o la vista.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Usymro en niños menores de 6 años de edad con psoriasis, niños con enfermedad de Crohn que pesan menos de 40 kg o niños menores de 18 años de edad con artritis psoriásica, ya que no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y vacunas y Usymro

Informe a su médico o farmacéutico:

- Si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.
- Si se ha vacunado recientemente o va a vacunarse. No se deben administrar determinados tipos de vacunas (vacunas vivas) mientras se utilice Usymro.
- Si recibió Usymro durante el embarazo, informe al médico de su lactante sobre su tratamiento con Usymro antes de que el lactante reciba cualquier vacuna, incluidas las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis). No se recomiendan las vacunas vivas para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió Usymro durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No se ha observado un mayor riesgo de defectos congénitos en los bebés expuestos a ustekinumab en el útero. Sin embargo, la experiencia con ustekinumab en mujeres embarazadas es limitada. Por tanto, es preferible evitar el uso de Usymro durante el embarazo.
- Si es una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y use medidas anticonceptivas adecuadas mientras esté utilizando Usymro y durante al menos 15 semanas tras el último tratamiento con Usymro.

- Usymro puede atravesar la placenta y llegar al feto. Si recibió Usymro durante su embarazo, su lactante podría tener un mayor riesgo de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su lactante y a otros profesionales de la salud si recibió Usymro durante su embarazo antes de que el lactante reciba cualquier vacuna. No se recomiendan las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió Usymro durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.
- Ustekinumab puede excretarse en la leche materna en cantidades muy pequeñas. Informe a su médico si está dando el pecho o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico deben decidir si debe dar el pecho o utilizar Usymro - no haga ambas cosas.

Conducción y uso de máquinas

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

Usymro contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,10 mg de polisorbato 80 (E433) en cada jeringa precargada de 90 mg/ml, equivalente a 0,10 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene o si su hijo tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Usymro

Usymro está indicado para su uso bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de las afecciones para las que está indicado Usymro.

Use siempre este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. En caso de duda, pregunte a su médico. Pregunte a su médico sobre cuándo recibirá sus inyecciones y las consultas de seguimiento.

Qué cantidad de Usymro se administra

Su médico decidirá la cantidad de Usymro que necesita recibir y durante cuánto tiempo.

Adultos a partir de 18 años de edad

Psoriasis o artritis psoriásica

- La dosis recomendada de inicio es de 45 mg de Usymro. Los pacientes que pesen más de 100 kilogramos (kg) pueden empezar con una dosis de 90 mg en lugar de 45 mg.
- Tras la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después, y posteriormente, cada 12 semanas. Las dosis siguientes, normalmente son las mismas que la dosis de inicio.

Enfermedad de Crohn

- Durante el tratamiento, el médico le administrará la primera dosis de aproximadamente 6 mg/kg de Usymro mediante goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa). Después de la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de Usymro al cabo de 8 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas, mediante una inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”).
- En algunos pacientes, después de la primera inyección bajo la piel, se administrarán 90 mg de Usymro cada 8 semanas. Su médico decidirá cuándo debe recibir la siguiente dosis.

Niños y adolescentes a partir de 6 años de edad

Psoriasis

- El médico le indicará la dosis correcta para usted, incluyendo la cantidad (volumen) de Usymro a inyectar para dar la dosis correcta. La dosis adecuada para usted dependerá de su peso corporal en el momento en el que se administra cada dosis.
- Para pacientes pediátricos que necesiten recibir una dosis menor que la dosis completa de 45 mg, se encuentra disponible un vial de 45 mg.

- Si pesa menos de 60 kg, la dosis recomendada es de 0,75 mg de Usymro por kg de peso corporal.
- Si pesa entre 60 kg y 100 kg, la dosis recomendada es de 45 mg de Usymro.
- Si pesa más de 100 kg, la dosis recomendada es de 90 mg de Usymro.
- Tras la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después, y posteriormente, cada 12 semanas.

Niños que pesan al menos 40 kg

Enfermedad de Crohn

- Durante el tratamiento, el médico le administrará la primera dosis de aproximadamente 6 mg/kg de Usymro mediante goteo en una vena en el brazo (perfusión intravenosa). Después de la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de Usymro al cabo de 8 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas mediante una inyección bajo la piel ('por vía subcutánea').
- En algunos pacientes, después de la primera inyección bajo la piel, se deben administrar 90 mg de Usymro cada 8 semanas. Su médico decidirá cuando debe recibir la siguiente dosis.

Cómo se administra Usymro

- Usymro se administra mediante inyección bajo la piel ("por vía subcutánea"). Al inicio de su tratamiento, el personal médico o de enfermería pueden inyectarle Usymro.
- Sin embargo, usted y su médico pueden decidir que se inyecte Usymro usted mismo. En ese caso, será entrenado en cómo inyectarse Usymro usted mismo.
- Para instrucciones sobre cómo inyectar Usymro, ver "Instrucciones de administración" al final de este prospecto.

Hable con su médico si tiene cualquier pregunta sobre cómo autoinyectarse.

Si usa más Usymro del que debe

Si ha usado o le han administrado demasiado Usymro, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico. Lleve siempre consigo la caja del medicamento, aunque esté vacía.

Si olvidó usar Usymro

Si olvida una dosis, póngase en contacto con su médico o farmacéutico. No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Usymro

Dejar de usar Usymro no es peligroso. Sin embargo, si usted lo interrumpe, sus síntomas pueden volver a aparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Algunos pacientes podrían tener efectos adversos graves que pueden necesitar tratamiento urgente.

Reacciones alérgicas – estas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte con su médico o consiga ayuda médica de urgencia inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes signos.

- Las reacciones alérgicas graves ("anafilaxia") son raras en la población que utiliza Usymro (pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas). Los signos incluyen:
 - o dificultad para respirar o tragar
 - o tensión arterial baja, que puede causar mareos o ligeros dolores de cabeza

- o hinchazón de la cara, labios, boca o garganta.
- Los signos frecuentes de una reacción alérgica incluyen erupción cutánea y urticaria (éstos pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas).

En casos raros, se han notificado reacciones alérgicas pulmonares e inflamación del pulmón en pacientes tratados con ustekinumab. Informe inmediatamente a su médico si presenta síntomas como tos, dificultad para respirar y fiebre.

Si tiene una reacción alérgica grave, su médico puede decidir que usted no debe utilizar Usymro de nuevo.

Infecciones – estas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte inmediatamente con su médico si nota cualquiera de estos signos.

- Las infecciones de nariz o garganta y el resfriado común son frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)
- Las infecciones del pecho son poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- La inflamación de los tejidos bajo la piel (“celulitis”) es poco frecuente (puede afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Los herpes (un tipo de erupción dolorosa con ampollas) son poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

Usymro puede reducir su capacidad para combatir infecciones. Algunas infecciones pueden agravarse y pueden incluir infecciones causadas por virus, hongos, bacterias (incluida la tuberculosis) o parásitos, incluyendo las infecciones que se producen principalmente en personas con un sistema inmunitario debilitado (infecciones oportunistas). Se han notificado infecciones oportunistas del cerebro (encefalitis, meningitis), los pulmones y los ojos en pacientes que reciben tratamiento con ustekinumab.

Debe vigilar los signos de infección mientras esté usando Usymro. Estos incluyen:

- fiebre, síntomas gripales, sudores nocturnos, pérdida de peso
- sensación de cansancio o dificultad para respirar; tos que no desaparece
- piel caliente, enrojecida y dolorosa o tener una erupción dolorosa de la piel con ampollas
- escozor al orinar
- diarrea
- deterioro visual o pérdida de la visión
- cefalea, rigidez en el cuello, fotosensibilidad, náuseas o confusión.

Comuníquese con su médico inmediatamente si usted nota cualquiera de estos signos de infección, ya que pueden ser signos de infecciones como las infecciones del pecho, infecciones de la piel, herpes o infecciones oportunistas que podrían tener complicaciones graves. Consulte a su médico si tiene cualquier tipo de infección que no desaparezca o reaparezca. Su médico puede decidir que usted no debe usar Usymro hasta que la infección desaparezca. También contacte con su médico si tiene algún corte abierto o úlcera que pueda infectarse.

Descamación de la piel – el aumento del enrojecimiento y la descamación de la piel en una superficie amplia del cuerpo pueden ser síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa, que son trastornos graves de la piel. Si nota alguno de estos síntomas, debe comunicárselo a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos

- Sensación de cansancio
- Sensación de mareo
- Dolor de cabeza
- Picor ("prurito")
- Dolor de espalda, muscular o articular
- Dolor de garganta
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de la inyección
- Sinusitis

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Infecciones dentales
- Candidiasis vaginal
- Depresión
- Taponamiento o congestión nasal
- Hemorragia, hematomas, endurecimiento, hinchazón y picor en el lugar de la inyección
- Sensación de debilidad
- Párpado caído y hundimiento de los músculos de un lado de la cara ("parálisis facial" o "parálisis de Bell"), que suele ser temporal
- Un cambio en la psoriasis con enrojecimiento y nuevas ampollas cutáneas diminutas, amarillas o blancas, a veces acompañadas de fiebre (psoriasis pustulosa)
- Descamación de la piel (exfoliación cutánea)
- Acné

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas)

- Enrojecimiento y descamación de la piel en una superficie más extensa del cuerpo, que puede producir picor o dolor (dermatitis exfoliativa). Algunas veces, se desarrollan síntomas similares como un cambio natural en el tipo de síntomas de la psoriasis (psoriasis eritrodérmica)
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos, que puede dar lugar a una erupción cutánea con pequeñas protuberancias rojas o moradas, fiebre o dolor articular (vasculitis)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 000 personas)

- Ampollas en la piel que pueden ser rojas, y producir picor y dolor (penfigoide ampoloso).
- Lupus cutáneo o síndrome tipo lupus (erupción cutánea roja, elevada y escamosa en zonas de la piel expuestas al sol, posiblemente acompañado de dolores articulares).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Usymro

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
- Si es necesario, las jeringas precargadas individuales de Usymro también se pueden conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C durante un periodo máximo de 40 días en su envase original para protegerlas de la luz. Anote la fecha cuando la jeringa precargada se retira por primera vez de la nevera y la fecha cuando se tiene que desechar en el espacio previsto en el embalaje exterior. La fecha de desecho no debe exceder la fecha de caducidad original impresa en la caja. Una vez que una jeringa se ha conservado a temperatura ambiente (hasta 30 °C), no se debe

guardar de nuevo en la nevera. Deseche la jeringa si no se utiliza dentro de los 40 días de conservación a temperatura ambiente o a partir de la fecha de caducidad original, cualquiera de las dos que ocurra antes.

- No agite las jeringas precargadas de Usymro. La agitación enérgica prolongada puede deteriorar el medicamento.

No utilice este medicamento:

- Después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Si el líquido ha cambiado de color, está turbio o presenta partículas extrañas flotando en él (ver sección 6 “Aspecto de Usymro y contenido del envase”).
- Si sabe o cree que ha estado expuesto a temperaturas extremas (como un calentamiento o una congelación accidental).
- Si el producto se ha agitado enérgicamente.

Usymro es para un único uso. Debe tirar el producto sin usar que quede en la jeringa. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Usymro

- El principio activo es ustekinumab. Cada jeringa precargada contiene 90 mg de ustekinumab en 1 ml.
- Los demás componentes son L-histidina, monoclóridato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80 (E433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Usymro es una solución inyectable transparente o ligeramente opalescente (con un brillo perlado), de incolora a amarillo claro. La solución puede contener unas pocas partículas proteicas translúcidas o blancas. Se presenta en un envase de cartón que contiene 1 jeringa precargada de 1 ml de vidrio unidosis. Cada jeringa precargada contiene 90 mg de ustekinumab en 1 ml de solución inyectable.

Titular de la autorización de comercialización

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlín, 186 00 Praga 8
República Checa

Responsable de la fabricación

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dublín 2, D02 EK84
Irlanda

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Instrucciones de administración

Al inicio del tratamiento, su profesional sanitario le ayudará con la primera inyección. Sin embargo, usted y su médico pueden decidir que se inyecte Usymro usted mismo. En tal caso, será entrenado en cómo inyectarse Usymro. Hable con su médico si tiene cualquier pregunta sobre la administración de una inyección a usted mismo.

- No mezcle Usymro con otros líquidos inyectables.
- No agite las jeringas precargadas de Usymro. El medicamento puede deteriorarse si se agita con energía. No use el medicamento si ha sido agitado enérgicamente.

La figura 1 muestra cómo es la jeringa precargada.

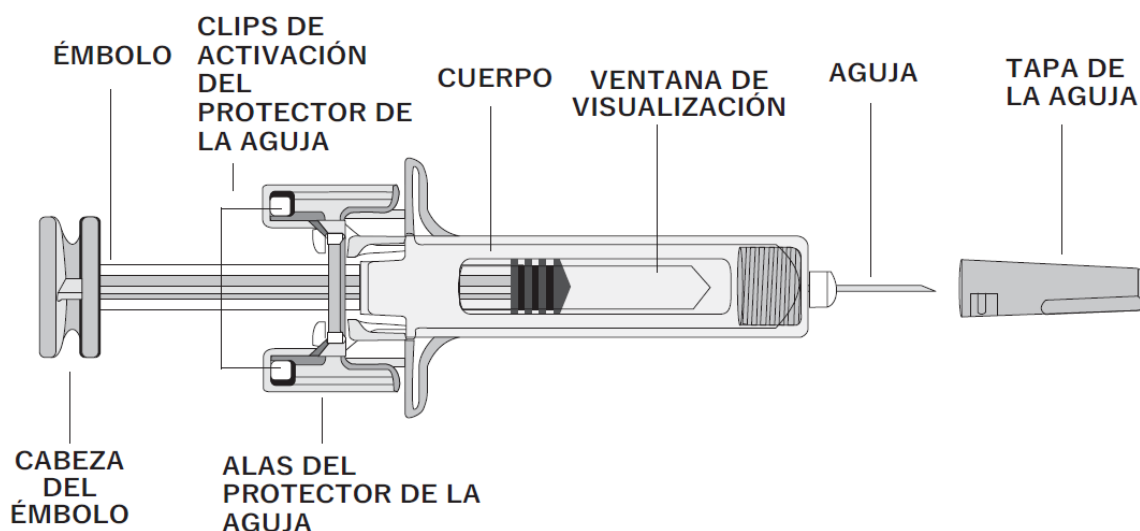


Figura 1

1. Compruebe el número de jeringas precargadas y prepare los materiales:

Preparación para utilizar la jeringa precargada

- Saque la(s) jeringa(s) precargada(s) de la nevera. Deje la jeringa precargada fuera de la caja durante media hora. Esto permitirá que el líquido alcance una temperatura agradable para la inyección (temperatura ambiente). No retire la tapa de la aguja de la jeringa mientras espera a que se alcance la temperatura ambiente.
- Sujete la jeringa precargada por el cuerpo de la jeringa con la aguja cubierta apuntando hacia arriba.
- No la sujete por la cabeza del émbolo, el émbolo, las alas del protector de la aguja o la tapa de la aguja.
- No tire hacia atrás del émbolo en ningún momento.
- No retire la tapa de la aguja de la jeringa precargada hasta que se le indique.

Compruebe la(s) jeringa(s) precargada(s) para asegurarse de que:

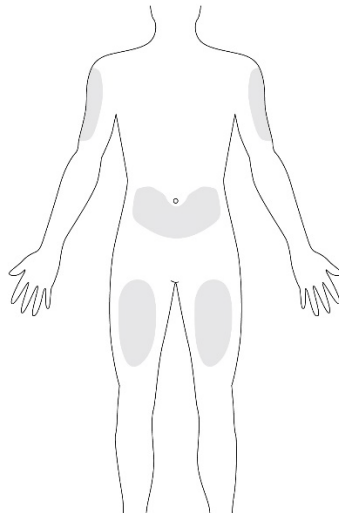
- el número de jeringas precargadas y la concentración son correctos
 - o Si su dosis es de 90 mg, recibirá una jeringa precargada de 90 mg de Usymro.
- es el medicamento correcto
- no ha expirado la fecha de caducidad
- la jeringa precargada no está dañada
- la solución contenida en la jeringa precargada es transparente o ligeramente opalescente y de incolora a amarillo claro
- la solución en la jeringa precargada no ha cambiado de color ni está turbia y que no contenga ninguna partícula extraña
- la solución en la jeringa precargada no esté congelada.

Reúna todo lo que necesite y dispóngalo sobre una superficie limpia. Esto incluye toallitas antisépticas, una bola de algodón o gasa, y un contenedor para objetos punzantes.

2. Elija y prepare el lugar de la inyección:

Elija el lugar de inyección (ver Figura 2).

- Usymro se administra mediante inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”).
- Algunos lugares apropiados para la inyección son la parte superior del muslo o alrededor de la tripa (el abdomen) como mínimo a 5 cm del ombligo.
- En la medida de lo posible, no use zonas de piel que muestren signos de psoriasis.
- Si otra persona le administra la inyección, entonces él o ella pueden elegir también la parte superior de los brazos como lugar de inyección.



* En gris se indican los lugares recomendados para la inyección.

Figura 2

Prepare el lugar de inyección.

- Lávese muy bien las manos con agua tibia y jabón.
- Limpie la piel del lugar de inyección con una toallita antiséptica.
- No vuelva a tocar esta zona antes de ponerse la inyección.

3. Retire la tapa de la aguja (ver Figura 3):

- La tapa de la aguja no debe retirarse hasta que esté listo para inyectarse la dosis.
- Coja la jeringa precargada, y sujete el cuerpo de la jeringa con una mano.
- Retire la tapa de la aguja y tírela. No toque el émbolo mientras hace esto.

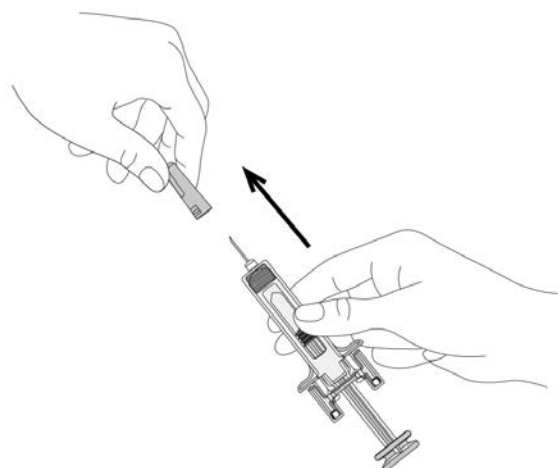


Figura 3

- Puede observar una burbuja de aire en la jeringa precargada o una gota de líquido en el extremo de la aguja. Ambas son normales y no es necesario eliminarlas.
- No toque la aguja ni permita que ésta toque ninguna superficie.
- No utilice la jeringa precargada si se ha caído sin la tapa de la aguja. Si esto sucede, consulte a su médico o farmacéutico.
- Inyecte la dosis inmediatamente después de retirar la tapa de la aguja.

4. Inyecte la dosis:

- Sujete la jeringa precargada con una mano entre los dedos índice y corazón, coloque el pulgar sobre la cabeza del émbolo y, con la otra mano pellizque suavemente la piel desinfectada con los dedos pulgar e índice. No apriete con fuerza.
- No tire hacia atrás del émbolo en ningún momento.
- Con un movimiento rápido y único, introduzca la aguja a través de la piel hasta el tope (ver Figura 4).

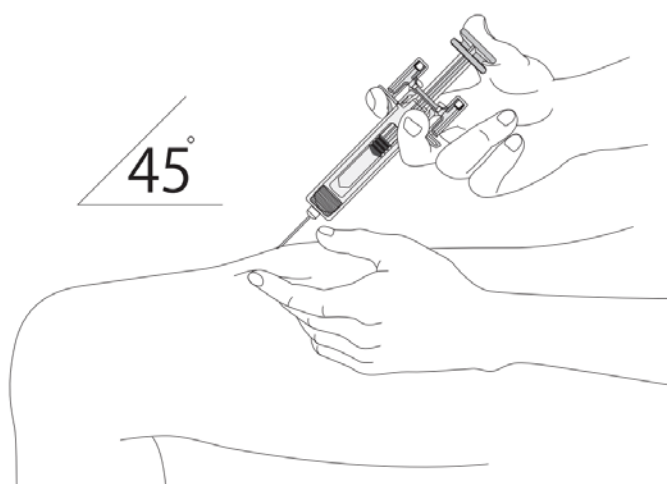


Figura 4

- Inyecte todo el medicamento empujando el émbolo hasta que la cabeza de éste se encuentre por completo entre las alas del protector de la aguja (ver Figura 5).

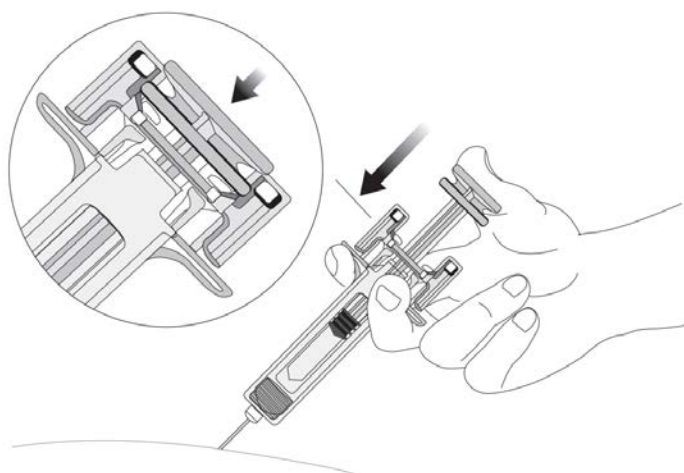


Figura 5

- Cuando haya empujado el émbolo hasta el tope, continúe manteniendo la presión sobre la cabeza del émbolo, saque la aguja y suelte la piel (ver Figura 6).

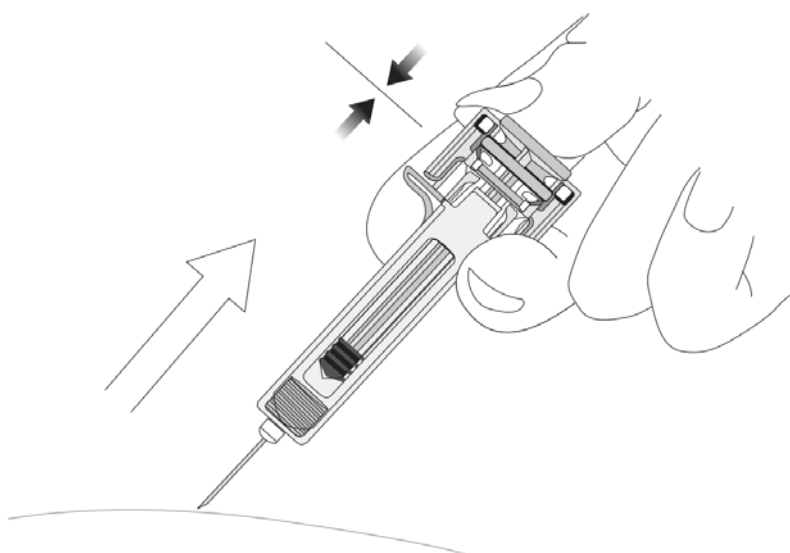


Figura 6

- Retire lentamente el pulgar de la cabeza del émbolo para que la jeringa vacía avance hacia arriba hasta que la aguja quede completamente cubierta por el protector de la aguja, como se muestra en la Figura 7:

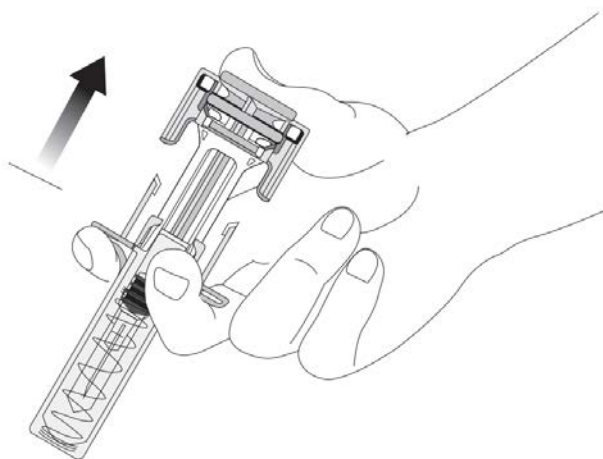


Figura 7

5. Después de la inyección:

- Presione el lugar de la inyección con una toallita antiséptica durante unos segundos después de la inyección.
- Puede aparecer una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de la inyección. Esto es normal.
- Puede presionar con una bola de algodón o una gasa el lugar de la inyección y mantenerlo durante 10 segundos.
- No frote la piel en el lugar de la inyección. Si es necesario, puede cubrir el lugar de la inyección con una tirita.

6. Eliminación:

- Las jeringas utilizadas deben depositarse en un contenedor resistente a perforaciones, semejante a un contenedor para objetos punzantes (ver Figura 8). Por su seguridad y salud, y por la seguridad de los demás, nunca vuelva a usar la jeringa. Elimine su contenedor para objetos punzantes de acuerdo con la normativa local.
- Las toallitas antisépticas y otros suministros pueden tirarse a la basura.

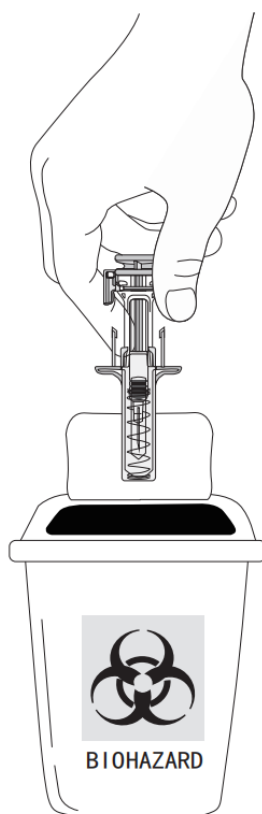


Figura 8