

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eksunbi 130 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 130 mg d'ustekinumab dans 26 mL (5 mg/mL).

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ anti-interleukine (IL)-12/23 entièrement humain produit par une lignée cellulaire issue d'ovaires de hamster de Chine (CHO) en utilisant une technique d'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

La solution est limpide, incolore à jaune clair, et est formulée à un pH de $6,0 \pm 0,3$. L'osmolalité de la solution est de 290 ± 30 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Maladie de Crohn

Eksunbi est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFα, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.

Rectocolite hémorragique

Eksunbi est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Eksunbi solution à diluer pour perfusion est destiné à une utilisation sous la responsabilité et la surveillance de médecins qualifiés en matière de diagnostic et de traitement de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique. Eksunbi solution à diluer pour perfusion doit uniquement être utilisé pour la dose d'induction par voie intraveineuse.

Posologie

Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

Le traitement par Eksunbi doit être initié par une dose unique par perfusion intraveineuse déterminée en fonction du poids corporel. La solution pour perfusion doit être constituée en utilisant le nombre de flacons d'Eksunbi 130 mg indiqué dans le Tableau 1 (voir rubrique 6.6 pour la préparation).

Tableau 1 Dose intraveineuse initiale d'Eksunbi

Poids corporel du patient au moment de l'administration	Dose recommandée^a	Nombre de flacons de 130 mg d'Eksunbi
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg à ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Environ 6 mg/kg

La première dose sous-cutanée doit être administrée à la semaine 8 après la dose intraveineuse. Pour le schéma posologique des injections sous-cutanées suivantes, voir rubrique 4.2 du RCP d'Eksunbi solution injectable en seringue préremplie.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale et hépatique

L'ustekinumab n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ustekinumab dans le traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Eksunbi 130 mg est exclusivement destiné à l'administration par voie intraveineuse. Il doit être administré sur une période d'au moins une heure.

Pour les instructions sur la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infection active et cliniquement importante (par exemple une tuberculose active ; voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

L'ustekinumab peut potentiellement augmenter le risque d'infections et réactiver des infections latentes. Lors des études cliniques et dans une étude observationnelle après mise sur le marché chez des patients atteints de psoriasis, de graves infections bactériennes, fongiques et virales ont été observées chez des patients recevant l'ustekinumab (voir rubrique 4.8).

Des infections opportunistes, notamment une réactivation de la tuberculose, d'autres infections bactériennes opportunistes (dont infection mycobactérienne atypique, méningite à listeria, pneumonie à legionella, et nocardiose), des infections fongiques opportunistes, des infections virales opportunistes (dont encéphalite causée par Herpès simplex 2), et des infections parasitaires (dont toxoplasmose oculaire) ont été rapportées chez les patients traités par ustekinumab.

Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation d'ustekinumab est envisagée chez les patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infections récurrentes (voir rubrique 4.3).

Avant d'initier le traitement par ustekinumab, les patients doivent être examinés pour dépister une infection tuberculeuse. L'ustekinumab ne doit pas être administré à des patients présentant une tuberculose active (voir rubrique 4.3). Le traitement d'une tuberculose latente doit être initié avant l'administration d'ustekinumab. Un traitement anti-tuberculeux doit également être envisagé avant l'initiation d'ustekinumab chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active pour lesquels le suivi d'un traitement adapté ne peut être confirmé. Les patients recevant l'ustekinumab doivent être étroitement surveillés pour dépister les signes et symptômes de tuberculose active pendant et après le traitement.

Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. Si un patient développe une infection grave, le patient devra être étroitement surveillé et l'ustekinumab ne devra pas être administré avant la guérison de l'infection.

Tumeurs malignes

Les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab sont susceptibles d'augmenter le risque de tumeurs malignes. Certains patients ayant reçu l'ustekinumab au cours d'études cliniques et des patients atteints de psoriasis dans une étude observationnelle après mise sur le marché ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque de tumeur maligne peut être supérieur chez les patients atteints de psoriasis qui ont été traités avec d'autres médicaments biologiques au cours de leur maladie.

Aucune étude n'a été conduite chez des patients avec antécédents de tumeur maligne ou chez des patients ayant continué leur traitement alors qu'ils avaient développé une tumeur maligne sous ustekinumab. En conséquence, des précautions doivent être prises lorsqu'un traitement par ustekinumab est envisagé chez ces patients.

Tous les patients doivent être surveillés pour éviter l'apparition d'un cancer de la peau, en particulier ceux âgés de plus de 60 ans, ceux avec des antécédents médicaux de traitements prolongés par immunosuppresseurs ou ceux ayant des antécédents de traitement par puvathérapie (voir rubrique 4.8).

Réactions d'hypersensibilité systémique et respiratoire

Systémique

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées depuis la mise sur le marché du produit, dans certains cas plusieurs jours après le traitement. Des anaphylaxies et angioédèmes sont survenus. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction d'hypersensibilité grave, un traitement approprié doit être instauré et l'administration d'ustekinumab doit être interrompue (voir rubrique 4.8).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été observées dans des études cliniques (voir rubrique 4.8). De graves réactions liées à la perfusion, notamment des réactions anaphylactiques, ont été rapportées depuis la mise sur le marché du produit. En cas de survenue d'une réaction grave ou mettant en jeu le pronostic vital, un traitement approprié doit être instauré et l'administration de l'ustekinumab doit être interrompue.

Respiratoire

Des cas d'alvéolite allergique, de pneumopathie à éosinophiles, et de pneumopathie organisée non infectieuse ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'ustekinumab. Les symptômes cliniques comprenaient toux, dyspnée, infiltrats interstitiels après une à trois administrations. Les complications graves incluaient insuffisance respiratoire et prolongation d'hospitalisation. Une amélioration a été rapportée après arrêt de l'ustekinumab et aussi dans certains cas après administration de corticoïdes. Si l'infection a été exclue et le diagnostic confirmé, l'administration de l'ustekinumab doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Événements cardiovasculaires

Des événements cardiovasculaires dont infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ont été observés chez des patients atteints de psoriasis exposés à l'ustekinumab dans une étude observationnelle après mise sur le marché. Les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire doivent être régulièrement évalués au cours du traitement par ustekinumab.

Vaccinations

Il est recommandé que les vaccins vivants viraux ou bactériens (tel que Bacille de Calmette-Guérin (BCG)) ne soient pas administrés de manière concomitante à l'ustekinumab. Aucune étude spécifique n'a été conduite chez des patients qui ont reçu récemment un traitement par un vaccin vivant viral ou bactérien. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'infection par vaccins vivants chez les patients recevant l'ustekinumab. Avant toute vaccination par un traitement vivant viral ou bactérien, le traitement par ustekinumab doit être arrêté au moins 15 semaines avant et peut être repris au moins 2 semaines après la vaccination. Les prescripteurs doivent consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit des vaccins spécifiques pour toute information supplémentaire ou recommandations sur l'utilisation concomitante d'agents immunosupresseurs après vaccination.

L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustekinumab soient indétectables chez le nourrisson (voir rubriques 4.5 et 4.6). En cas de bénéfice clinique évident pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée de manière plus précoce si les taux sériques d'ustekinumab chez le nourrisson sont indétectables.

Les patients recevant l'ustekinumab peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants.

Le traitement au long cours par ustekinumab ne réprime pas la réponse immunitaire humorale aux vaccins pneumococcique polysaccharidique et anti-tétanique (voir rubrique 5.1).

Traitement immunosupresseur concomitant

Dans les études sur le psoriasis, la sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab en association avec des immunosupresseurs, y compris des traitements biologiques, ou de la photothérapie n'ont pas été évaluées. Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, il n'est pas apparu que l'utilisation concomitante de méthotrexate (MTX) influence la sécurité ou l'efficacité de l'ustekinumab. Dans les études sur la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, l'utilisation concomitante d'agents immunosupresseurs ou de corticoïdes n'a pas semblé influencer la sécurité ou l'efficacité de l'ustekinumab. Des précautions doivent être prises avant l'utilisation concomitante d'autres immunosupresseurs avec l'ustekinumab ou lors du relais après d'autres immunosupresseurs biologiques (voir rubrique 4.5).

Immunothérapie

L'ustekinumab n'a pas été évalué chez des patients qui ont été désensibilisés pour leur allergie. On ne sait pas si l'ustekinumab peut interférer avec un traitement de désensibilisation pour allergie.

Affections graves de la peau

Chez les patients atteints de psoriasis, une érythrodermie a été rapportée à la suite d'un traitement par ustekinumab (voir rubrique 4.8). Dans le cadre de l'évolution naturelle de leur maladie, les patients atteints de psoriasis en plaques peuvent développer un psoriasis érythrodermique avec des symptômes pouvant être cliniquement indifférenciables d'une érythrodermie. Dans le cadre du suivi des patients atteints de psoriasis, les médecins doivent être vigilants en cas de symptômes de psoriasis érythrodermique ou d'érythrodermie. Si ces symptômes apparaissent, un traitement approprié doit être instauré. L'ustekinumab doit être arrêté en cas de suspicion de réaction médicamenteuse.

Affections liées au lupus

Des cas d'affections liées au lupus ont été rapportés chez des patients traités par ustekinumab, notamment un lupus érythémateux cutané et un syndrome de type lupus. Si des lésions apparaissent,

en particulier sur des zones de peau exposées au soleil ou si elles sont accompagnées d'arthralgies, le patient doit immédiatement consulter un médecin. Si le diagnostic d'une affection liée au lupus est confirmé, l'ustekinumab doit être arrêté et un traitement approprié initié.

Populations particulières

Sujets âgés

Chez les sujets âgés de 65 ans et plus ayant reçu l'ustekinumab, aucune différence globale concernant l'efficacité et la sécurité n'a été observée en comparaison avec les sujets plus jeunes dans le cadre d'études cliniques dans des indications approuvées, cependant le nombre de patients âgés de 65 ans et plus n'est pas suffisant pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. De façon générale, en raison d'une incidence plus élevée d'infections dans la population âgée, la prudence est recommandée pendant le traitement des sujets âgés.

Teneur en sodium

L'ustekinumab contient moins d'1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ». L'ustekinumab est cependant dilué avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé (voir rubrique 6.6).

Polysorbate 80

L'ustekinumab contient 10,4 mg de polysorbate 80 (E433) par dose équivalent à 0,40 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés de manière concomitante avec l'ustekinumab.

L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustekinumab soient indétectables chez le nourrisson (voir rubriques 4.4 et 4.6). En cas de bénéfice clinique évident pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée de manière plus précoce si les taux sériques d'ustekinumab chez le nourrisson sont indétectables.

Dans les analyses pharmacocinétiques de population des études de phase 3, l'effet des médicaments les plus souvent utilisés de façon concomitante chez des patients présentant un psoriasis (incluant paracétamol, ibuprofène, acide acétylsalicylique, metformine, atorvastatine, lévothyroxine) sur la pharmacocinétique de l'ustekinumab a été exploré. Il n'y a pas eu d'élément suggérant une interaction avec ces médicaments co-administrés. Cette analyse est fondée sur l'observation d'au moins 100 patients (> 5% de la population étudiée) traités concomitamment par ces médicaments pendant au moins 90% de la période étudiée. La pharmacocinétique de l'ustekinumab n'a pas été modifiée par l'utilisation concomitante de MTX, d'AINS, de 6-mercaptopurine, d'azathioprine et de corticoïdes oraux chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, ou par une exposition préalable à des agents anti-TNF α chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de la maladie de Crohn, ou par une exposition préalable à des agents biologiques (c'est-à-dire agents anti-TNF α et/ou védolizumab) chez les patients atteints de rectocolite hémorragique.

Les résultats d'une étude *in vitro* et d'une étude de phase 1 chez des sujets atteints de maladie de Crohn active ne suggèrent pas qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients recevant de manière concomitante des substrats du CYP450 (voir rubrique 5.2).

Dans les études sur le psoriasis, la sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab en association avec des immunosuppresseurs, y compris des traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées. Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, l'utilisation concomitante de MTX n'a pas semblé influencer la sécurité ou l'efficacité d'ustekinumab. Dans les études sur la maladie de Crohn et

la rectocolite hémorragique, l'utilisation concomitante d'agents immunosupresseurs ou de corticoïdes n'a pas semblé influencer la sécurité ou l'efficacité de l'ustekinumab (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et au moins pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

Grossesse

Les données, recueillies de manière prospective après exposition à l'ustekinumab, issues d'un nombre modéré de grossesses avec une évolution connue, incluant plus de 450 grossesses exposées au cours du premier trimestre, n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales majeures chez le nouveau-né.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Cependant, l'expérience clinique disponible est limitée. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'ustekinumab pendant la grossesse.

L'ustekinumab traverse la barrière placentaire, il a été détecté dans le sérum de nourrissons nés de patientes traitées par ustekinumab au cours de la grossesse. L'impact clinique en est inconnu, toutefois, le risque d'infection des nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* peut être augmenté après la naissance. L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustekinumab soient indétectables chez le nourrisson (voir rubriques 4.4 et 4.5). En cas de bénéfice clinique évident pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée de manière plus précoce si les taux sériques d'ustekinumab chez le nourrisson sont indétectables.

Allaitement

Les données issues de la littérature sont limitées et suggèrent que l'ustekinumab est excrété en très faible quantité dans le lait maternel humain. On ne sait pas si l'ustekinumab passe dans la circulation systémique après ingestion. À cause du risque potentiel d'effets indésirables de l'ustekinumab chez les nourrissons allaités, l'arrêt de l'allaitement pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement par ustekinumab doit être évalué, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement par ustekinumab pour la femme.

Fertilité

L'effet de l'ustekinumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'ustekinumab n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5%) dans les phases contrôlées des études cliniques conduites avec l'ustekinumab chez les patients adultes atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique étaient des rhinopharyngites et des céphalées. La plupart ont été considérés comme étant légers et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement étudié. Les effets indésirables les plus graves rapportés avec l'ustekinumab sont des réactions d'hypersensibilité graves incluant l'anaphylaxie (voir rubrique 4.4). Le profil de sécurité

global était similaire pour les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique.

Tableau des effets indésirables

Les données de sécurité décrites ci-dessous reflètent l'exposition de sujets adultes à l'ustekinumab dans 14 études de phase 2 et de phase 3 menées chez 6 710 patients (4 135 atteints de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique, 1 749 atteints de maladie de Crohn et 826 patients atteints de rectocolite hémorragique). Cela inclut l'exposition à l'ustekinumab dans les phases contrôlées et non contrôlées des études cliniques chez les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique pendant au moins 6 mois (4 577 patients) ou au moins 1 an (3 648 patients). 2 194 patients atteints de psoriasis, de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, ont été exposés pendant au moins 4 ans tandis que 1 148 patients atteints de psoriasis ou de maladie de Crohn ont été exposés pendant au moins 5 ans.

Le Tableau 2 fournit une liste des effets indésirables observés chez des adultes dans les études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, ainsi que les effets indésirables déclarés depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont classés par Classes de Systèmes d'Organes et par fréquence, en utilisant les catégories suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), Très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Liste des effets indésirables

Classes de Systèmes d'Organes	Fréquence : Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite Peu fréquent : Cellulite, infections dentaires, zona, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection mycotique vulvovaginale
Affections du système immunitaire	Peu fréquent : Réactions d'hypersensibilité (incluant rash, urticaire) Rare : Réactions d'hypersensibilité graves (incluant anaphylaxie, angioédème)
Affections psychiatriques	Peu fréquent : Dépression
Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalée Peu fréquent : Paralysie faciale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Douleur oropharyngée Peu fréquent : Congestion nasale Rare : Alvéolite allergique, pneumopathie à éosinophiles Très rare : Pneumopathie organisée*
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Diarrhée, nausée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit Peu fréquent : Psoriasis pustuleux, desquamation cutanée, acné Rare : Érythrodermie, vascularite d'hypersensibilité Très rare : Pemphigoïde bulleuse, lupus érythémateux cutané
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Dorsalgie, myalgie, arthralgie Très rare : Syndrome de type lupus

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (incluant hémorragie, hématome, induration, gonflement et prurit), asthénie
---	---

* Voir rubrique 4.4, Réactions d'hypersensibilité systémique et respiratoire.

Description de certains effets indésirables

Infections

Dans les études contrôlées versus placebo chez des patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, le taux d'infections ou infections graves, a été similaire entre le groupe de patients traités par l'ustekinumab et celui recevant le placebo. Dans les phases contrôlées *versus* placebo de ces études cliniques, le taux d'infections a été de 1,36 par patient-année dans le groupe de patients traités par ustekinumab et de 1,34 dans le groupe de patients traités par placebo. La fréquence des infections graves a été de 0,03 par patient-année de suivi chez les patients traités par ustekinumab (30 infections graves pour 930 patient-années de suivi) et de 0,03 chez les patients traités par placebo (15 infections graves pour 434 patient-années de suivi) (voir rubrique 4.4).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, représentant 15 227 patient-années d'exposition à l'ustekinumab chez 6 710 patients, le suivi médian était de 1,2 année ; 1,7 année pour les études dans les maladies psoriasiques, 0,6 année pour les études dans la maladie de Crohn et 2,3 années pour les études dans la rectocolite hémorragique. Concernant les patients traités par l'ustekinumab, la fréquence des infections a été de 0,85 par patient-année de suivi et celle des infections graves de 0,02 par patient-année (289 infections graves pour 15 227 patient-années de suivi), les infections graves rapportées incluaient pneumonie, abcès anal, cellulite, diverticulite, gastro-entérite et infections virales.

Dans les études cliniques, les patients atteints d'une tuberculose latente traités simultanément avec de l'isoniazide n'ont pas développé de tuberculose.

Tumeurs malignes

Dans les phases contrôlées versus placebo des études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, l'incidence des tumeurs malignes à l'exception des cancers de la peau non-mélanome a été de 0,11 pour 100 patient-années chez les patients traités par ustekinumab (1 patient pour 929 patient-années de suivi) comparé à 0,23 chez les patients traités par placebo (1 patient pour 434 patient-années de suivi). L'incidence des cancers de la peau non-mélanome a été de 0,43 pour 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (4 patients pour 929 patient-années de suivi) comparé à 0,46 chez les patients traités par placebo (2 patients pour 433 patient-années de suivi).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, représentant 15 205 patient-années d'exposition à l'ustekinumab chez 6 710 patients, le suivi médian était de 1,2 année ; 1,7 année pour les études dans les maladies psoriasiques, 0,6 année pour les études dans la maladie de Crohn et 2,3 années pour les études dans la rectocolite hémorragique. Des tumeurs malignes, excluant les cancers de la peau non-mélanome ont été rapportées chez 76 patients pour 15 205 patient-années de suivi (incidence de 0,50 pour 100 patient-années de suivi pour les patients traités par ustekinumab). L'incidence des tumeurs malignes rapportées chez les patients traités par ustekinumab était comparable à l'incidence attendue dans la population générale (ratio standardisé d'incidence = 0,94 [intervalle de confiance à 95% : 0,73, 1,18], ajusté à l'âge, au sexe et à l'éthnie). Les tumeurs malignes les plus fréquemment rapportées, autre que le cancer de la peau non-mélanome, étaient le cancer de la prostate, le mélanome, le cancer colorectal et le cancer du sein. L'incidence des cancers de la peau non-mélanome était de 0,46 pour 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (69 patients pour 15 165 patient-années de suivi). Le ratio de patients atteints de cancer de la peau

basocellulaire versus spinocellulaire (3:1) est comparable au ratio attendu dans la population générale (voir rubrique 4.4).

Hypersensibilité et réactions liées à la perfusion

Au cours des études d'induction intraveineuse dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, aucun événement de type anaphylaxie ou autre réaction grave liée à la perfusion n'a été rapporté après l'administration de la dose unique en intraveineuse. Dans ces études, 2,2% des 785 patients traités par placebo et 1,9% des 790 patients traités par la dose recommandée d'ustekinumab ont rapporté des événements indésirables survenus pendant ou dans l'heure suivant la perfusion. De graves réactions liées à la perfusion, notamment des réactions anaphylactiques, ont été rapportées depuis la mise sur le marché du produit (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Patients pédiatriques de 6 ans et plus atteints de psoriasis en plaques

La sécurité de l'ustekinumab a été étudiée dans deux études de phase 3 portant sur des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. La première étude portait sur 110 patients âgés de 12 à 17 ans traités sur une durée allant jusqu'à 60 semaines et la seconde étude portait sur 44 patients âgés de 6 à 11 ans traités sur une durée allant jusqu'à 56 semaines. En général, les événements indésirables rapportés dans ces deux études avec des données de sécurité allant jusqu'à 1 an étaient similaires à ceux observés dans les précédentes études menées chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 6 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse au cours des études cliniques sans toxicité dose-limitante. En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé afin de détecter tout signe ou symptôme évoquant des effets indésirables et qu'un traitement symptomatique approprié soit immédiatement instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukine, Code ATC : L04AC05.

Eksunbi est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Mécanisme d'action

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain qui se lie spécifiquement à la sous-unité protéique p40 commune aux cytokines humaines interleukine (IL)-12 et IL-23. L'ustekinumab inhibe la bioactivité de l'IL-12 et de l'IL-23 humaines en empêchant la p40 de se lier au récepteur protéique IL-12Rβ1 exprimé à la surface de cellules immunitaires. L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12Rβ1. Il est donc peu probable que l'ustekinumab contribue à la cytotoxicité médiée par le complément ou par les anticorps des cellules comportant des récepteurs à l'IL-12 et/ou IL-23. IL-12 et IL-23 sont des cytokines hétérodimériques sécrétées par des cellules présentatrices d'antigènes activées telles que les macrophages et les cellules dendritiques. Chacune des cytokines participe aux fonctions immunitaires ; l'IL-12 stimule les cellules natural killer (NK) et conduit à la différenciation des lymphocytes T CD4+ vers le phénotype T helper 1 (Th1), l'IL-23 induit la différenciation en

lymphocyte T helper 17 (Th17). Cependant, une anomalie de la régulation des IL-12 et IL-23 a été associée à des maladies à médiation immunitaire, telles que le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

En se fixant à la sous-unité p40 commune aux IL-12 et IL-23, l'ustekinumab peut exercer ses effets cliniques à la fois sur le psoriasis, sur le rhumatisme psoriasique, sur la maladie de Crohn et sur la rectocolite hémorragique par inhibition des voies cytokiniques Th1 et Th17, qui occupent une place centrale dans la physiopathologie de ces maladies.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, le traitement par ustekinumab a conduit durant la phase d'induction à une diminution des marqueurs inflammatoires, incluant la protéine C réactive (CRP) et la calprotectine fécale, qui s'est maintenue tout au long de la phase d'entretien. La CRP a été mesurée pendant l'étude d'extension et les diminutions observées pendant l'entretien ont été généralement maintenues jusqu'à la semaine 252.

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, le traitement par ustekinumab a conduit durant la phase d'induction à une diminution des marqueurs inflammatoires, incluant la CRP et la calprotectine fécale, qui s'est maintenue tout au long de la phase d'entretien et de l'étude d'extension jusqu'à la semaine 200.

Immunisation

Pendant le suivi à long terme de l'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2), les patients adultes traités par ustekinumab pendant au moins 3,5 ans ont vu leurs réponses en anticorps vis-à-vis des vaccins pneumococcique polysaccaridique et anti-tétanique augmenter de façon similaire au groupe contrôle psoriasis non traité par voie systémique. Une proportion similaire de patients adultes a développé des taux protecteurs d'anticorps anti-pneumococciques et anti-tétaniques et les titres d'anticorps étaient similaires chez les patients traités par ustekinumab et dans le groupe contrôle.

Efficacité clinique

Maladie de Crohn

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans trois études multicentriques randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo chez des patients adultes atteints d'une maladie de Crohn active modérée à sévère (score CDAI [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 et ≤ 450). Le programme de développement clinique consistait en deux études d'induction intraveineuse de 8 semaines (UNITI-1 et UNITI-2) suivies d'une étude d'entretien randomisée, sous-cutanée de 44 semaines (IM-UNITI), ce qui représente 52 semaines de traitement.

Les études d'induction incluaient 1 409 (UNITI-1, n = 769 ; UNITI-2, n = 640) patients. Le critère primaire d'évaluation des deux études d'induction était la proportion de sujets présentant une réponse clinique (définie comme une réduction du score CDAI ≥ 100 points) à la semaine 6. Les données d'efficacité ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 8 pour les deux études. L'administration concomitante de corticoïdes oraux, d'immunomodulateurs, d'aminosalicylates et d'antibiotiques était autorisée et 75% des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments. Dans les deux études, les patients étaient randomisés pour recevoir une administration intraveineuse unique de la dose recommandée en fonction du poids d'environ 6 mg/kg (voir Tableau 1, rubrique 4.2), d'une dose fixe de 130 mg d'ustekinumab ou d'un placebo à la semaine 0.

Les patients de l'étude UNITI-1 étaient en échec ou intolérants à un précédent traitement anti-TNF α . Environ 48% des patients avaient présenté un échec lors d'un précédent traitement anti-TNF α et 52% avaient échoué à 2 ou 3 précédents traitements anti-TNF α . Dans cette étude, 29,1% des patients avaient présenté une réponse initiale insuffisante (non-répondeurs primaires), 69,4% avaient répondu mais étaient en échappement après une réponse initiale (non-répondeurs secondaires) et 36,4% étaient intolérants aux anti-TNF α .

Les patients de l'étude UNITI-2 étaient en échec à au moins un traitement conventionnel, incluant les corticoïdes ou immunomodulateurs, et étaient naïfs d'anti-TNF α (68,6%) ou avaient précédemment reçu un traitement anti-TNF α sans échec (31,4%).

Dans UNITI-1 et UNITI-2, une proportion significativement supérieure de patients présentait une réponse et une rémission cliniques dans le groupe traité par ustekinumab comparativement au placebo (Tableau 3). Chez les patients traités par ustekinumab, la réponse et la rémission cliniques étaient significatives dès la semaine 3 et ont continué à s'améliorer jusqu'à la semaine 8. Dans ces études d'induction, l'efficacité était plus élevée et plus durable dans le groupe recevant une dose déterminée en fonction du poids comparativement au groupe de dose 130 mg. Un dosage par palier est donc recommandé pour l'induction intraveineuse.

Tableau 3 : Induction de la réponse et de la rémission cliniques dans les études UNITI-1 et UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dose recommandée d'ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Dose recommandée d'ustekinumab N = 209
Rémission clinique, semaine 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Réponse clinique (100 points), semaine 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Réponse clinique (100 points), semaine 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Réponse 70 points, semaine 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Réponse 70 points, semaine 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

La rémission clinique est définie comme un score CDAI < 150, La réponse clinique est définie comme une réduction du score CDAI d'au moins 100 points ou un état de rémission clinique

La réponse 70 points est définie comme une réduction du score CDAI d'au moins 70 points

* Échec des anti-TNF α

** Échec des traitements conventionnels

^a p < 0,001

^b p < 0,01

L'étude d'entretien (IM-UNITI) a évalué 388 patients ayant obtenu une réponse clinique de 100 points à la semaine 8 après un traitement d'induction par ustekinumab dans les études UNITI-1 et UNITI-2. Les patients étaient randomisés pour recevoir un traitement d'entretien sous-cutané par 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines, ou 90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines ou un placebo pendant 44 semaines (pour la posologie recommandée pour le traitement d'entretien, voir rubrique 4.2 du RCP de la solution injectable d'ustekinumab en seringue préremplie).

Une proportion significativement supérieure de patients a maintenu une rémission et une réponse cliniques dans les groupes traités par ustekinumab comparativement au groupe placebo à la semaine 44 (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Maintien de la réponse et de la rémission cliniques dans l'étude IM-UNITI (semaine 44 ; 52 semaines après l'initiation avec la dose d'induction)

	Placebo*	90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines N = 128 [†]	90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines N = 129 [†]
Rémission clinique	36%	53% ^a	49% ^b
Réponse clinique	44%	59% ^b	58% ^b
Rémission clinique sans corticoïdes	30%	47% ^a	43% ^c
Rémission clinique chez les patients :			

en rémission au début du traitement d'entretien	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
issus de l'étude CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
naïfs d'anti-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
issus de l'étude CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La rémission clinique est définie comme un score CDAI < 150 ; La réponse clinique est définie comme une réduction du score CDAI d'au moins 100 points ou un état de rémission clinique

* Le groupe placebo était constitué des patients ayant répondu à l'ustekinumab et randomisés pour recevoir le placebo au début du traitement d'entretien.

† Patients présentant une réponse clinique 100 points à l'ustekinumab au début du traitement d'entretien

‡ Patients ayant présenté un échec sous traitement conventionnel, mais pas sous traitement anti-TNF α

§ Patients réfractaires/intolérants aux anti-TNF α

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c significatif de manière nominale (p < 0,05)

Dans l'étude IM-UNITI, lors d'un traitement toutes les 12 semaines, la réponse à l'ustekinumab n'a pas été maintenue chez 29 des 129 patients, et une adaptation posologique a été autorisée pour qu'ils reçoivent l'ustekinumab toutes les 8 semaines. L'échappement après une réponse initiale était défini par un score CDAI \geq 220 points et une augmentation du score CDAI \geq 100 points par rapport à l'inclusion. Chez ces patients, une rémission clinique a été obtenue chez 41,4% des patients 16 semaines après l'adaptation posologique.

Les patients qui ne présentaient pas de réponse clinique à l'induction par ustekinumab à la semaine 8 des études d'induction UNITI-1 et UNITI-2 (476 patients) sont entrés dans la portion non randomisée de l'étude d'entretien (IM-UNITI) et ont reçu une injection sous-cutanée de 90 mg d'ustekinumab à ce moment-là. Huit semaines plus tard, 50,5% des patients avaient obtenu une réponse clinique et continuaient de recevoir la dose d'entretien toutes les 8 semaines ; parmi ces patients poursuivant le traitement d'entretien, une majorité a présenté une réponse maintenue (68,1%) et obtenu une rémission (50,2%) à la semaine 44, à des proportions similaires aux patients ayant initialement répondu à l'induction par ustekinumab.

Sur 131 patients ayant répondu à l'induction par ustekinumab et randomisés dans le groupe placebo au début de l'étude d'entretien, 51 ont par la suite présenté une perte de réponse et reçu 90 mg d'ustekinumab par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. La majorité des patients ayant présenté une perte de réponse et repris l'ustekinumab l'ont fait dans les 24 semaines suivant la perfusion d'induction. Sur ces 51 patients, 70,6% ont obtenu une réponse clinique et 39,2% ont obtenu une rémission clinique 16 semaines après avoir reçu la première dose sous-cutanée d'ustekinumab.

Dans IM-UNITI, les patients ayant poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 44 étaient éligibles à continuer le traitement dans une étude d'extension. Parmi les 567 patients qui sont entrés et ont été traités par ustekinumab dans l'étude d'extension, la rémission et la réponse cliniques étaient généralement maintenues jusqu'à la semaine 252, chez les patients en échec aux anti-TNF et chez les patients en échec aux traitements conventionnels.

Aucun nouveau risque lié à la sécurité n'a été identifié dans cette étude d'extension après 5 ans de traitement chez les patients atteints de maladie de Crohn.

Endoscopie

Dans une sous-étude, l'aspect endoscopique de la muqueuse a été évalué chez 252 patients présentant une activité initiale de la maladie à l'endoscopie les rendant éligibles à l'inclusion. Le critère primaire d'évaluation était le changement par rapport à l'inclusion du score SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), un score composite portant, au niveau de 5 segments iléo-coliques, sur la présence/taille des ulcères, la proportion de surface muqueuse couverte par des ulcères, la proportion de surface muqueuse présentant toute autre lésion et la présence/le type de rétrécissements/sténoses. À la semaine 8, après une dose unique d'induction en intraveineuse, le changement du score SES-CD était supérieur dans le groupe ustekinumab (n = 155, changement moyen = -2,8) comparativement au groupe placebo (n = 97, changement moyen = -0,7, p = 0,012).

Réponse sur les fistules

Dans un sous-groupe de patients présentant des fistules avec écoulement à l'inclusion (8,8% ; n = 26), 12/15 (80%) des patients traités par ustekinumab ont obtenu une réponse sur les fistules sous 44 semaines (définie comme une réduction du nombre de fistules avec écoulement $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion dans l'étude d'induction) comparé à 5/11 (45,5%) des patients exposés au placebo.

Qualité de vie liée à la santé

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée par les questionnaires sur la maladie inflammatoire intestinale (IBDQ) et SF-36. À la semaine 8, les patients recevant l'ustekinumab ont montré des améliorations supérieures, de manière statistiquement significative, et importantes sur le plan clinique, du score total IBDQ et de la composante mentale du score SF-36 dans les études UNITI-1 et UNITI-2, et de la composante physique du score SF-36 dans l'étude UNITI-2, comparativement au placebo. Ces améliorations se sont généralement mieux maintenues chez les patients traités par ustekinumab dans l'étude IM-UNITI jusqu'à la semaine 44 comparativement au placebo. L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé était généralement maintenue pendant l'étude d'extension jusqu'à la semaine 252.

Rectocolite hémorragique

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab a été évaluée dans deux études multicentriques randomisées, en double aveugle, contre placebo, menées chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique ≥ 2). Le programme de développement clinique comprenait une étude d'induction intraveineuse (appelée UNIFI-I) avec un traitement allant jusqu'à 16 semaines, suivie par une étude d'entretien randomisée avec administration sous-cutanée de 44 semaines (appelée UNIFI-M), représentant au moins 52 semaines de traitement.

Les résultats de l'efficacité présentés pour UNIFI-I et UNIFI-M étaient basés sur une relecture centralisée des endoscopies.

L'étude UNIFI-I a inclus 961 patients. Le critère principal d'évaluation de l'étude d'induction était la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 8. Les patients étaient randomisés pour recevoir une injection intraveineuse unique, soit de la dose recommandée en fonction du poids d'environ 6 mg/kg (voir Tableau 1, rubrique 4.2), soit d'une dose fixe de 130 mg d'ustekinumab, soit d'un placebo à la semaine 0.

Des doses concomitantes de corticoïdes, d'immunomodulateurs et d'aminosalicylates par voie orale ont été autorisées, et 90% des patients ont continué à recevoir au moins l'un de ces médicaments. Les patients inclus devaient avoir présenté un échec à un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunomodulateurs) ou à au moins un agent biologique (antagoniste du TNF α et/ou védolizumab). 49% des patients (dont 94% étaient naïfs de traitement par agent biologique) avaient présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas au traitement par agent biologique. 51% des patients avaient présenté un échec ou étaient intolérants à un agent biologique. Environ 50% des patients (dont 48% étaient des non répondreurs primaires) avaient présenté un échec à au moins 1 traitement par anti-TNF α précédent, et 17% des patients avaient présenté un échec à au moins 1 traitement par anti-TNF α et védolizumab.

Dans l'étude UNIFI-I, une proportion significativement plus importante de patients étaient en rémission clinique dans le groupe traité par ustekinumab par rapport au placebo à la semaine 8 (Tableau 5). Dès la semaine 2, la visite de l'étude prévue le plus tôt, et lors de chaque visite par la suite, une proportion plus importante de patients traités par ustekinumab ne présentaient pas de saignement rectal ou avaient obtenu une fréquence normale des selles, par rapport aux patients ayant reçu le placebo. Des différences significatives dans le score Mayo partiel et la rémission symptomatique ont été obtenues entre l'ustekinumab et le placebo dès la semaine 2.

L'efficacité était plus élevée dans le groupe de dose en fonction du poids (6 mg/kg) par rapport au groupe de dose 130 mg pour des critères d'évaluation sélectionnés, et la dose d'induction en fonction du poids est donc la dose d'induction intraveineuse recommandée.

Tableau 5 : Résumé des principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans UNIFI-I (semaine 8)

	Placebo N = 319	Dose recommandée d'ustekinumab[‡] N = 322
Rémission clinique*	5%	16% ^a
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Chez les patients ayant présenté un échec à la fois à un anti-TNF et au védolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Réponse clinique [§]	31%	62% ^a
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Chez les patients ayant présenté un échec à la fois à un anti-TNF et au védolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cicatrisation de la muqueuse [†]	14%	27% ^a
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Rémission symptomatique [‡]	23%	45% ^b
Rémission symptomatique et cicatrisation de la muqueuse combinées [‡]	8%	21% ^b

^a Dose d'induction de l'ustekinumab déterminée en utilisant le schéma posologique basé sur le poids précisée dans le Tableau 1.

^{**} La rémission clinique est définie par un score Mayo ≤ 2 points, sans sous-score individuel > 1 .

[§] La réponse clinique est définie par une diminution du score Mayo de $\geq 30\%$ et ≥ 3 points par rapport aux valeurs de référence, avec soit une diminution du sous-score d'hémorragie rectale de ≥ 1 par rapport aux valeurs de référence, soit un sous-score d'hémorragie rectale de 0 ou 1.

[¥] Anti-TNF α et/ou védolizumab.

[†] La cicatrisation de la muqueuse est définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 ou 1.

[‡] La rémission symptomatique est définie par un sous-score Mayo de la fréquence des selles de 0 ou 1 et un sous-score d'hémorragie rectale de 0.

[‡] La rémission symptomatique et la cicatrisation de la muqueuse combinées sont définies par un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1, un sous-score d'hémorragie rectale de 0 et un sous-score endoscopique de 0 ou 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominalement significatif ($p < 0,001$)

^c Nominalement significatif ($p < 0,05$)

UNIFI-M a évalué 523 patients ayant obtenu une réponse clinique avec une seule administration IV d'ustekinumab dans UNIFI-I. Les patients ont été randomisés pour recevoir un schéma d'entretien par voie sous-cutanée de soit 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines, soit 90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines ou un placebo pendant 44 semaines (pour les recommandations concernant la posologie d'entretien, se reporter à la rubrique 4.2 du RCP de la solution injectable d'ustekinumab en seringue préremplie).

Une proportion plus importante de patients étaient en rémission clinique dans les deux groupes traités par ustekinumab par rapport au groupe placebo à la semaine 44 (voir Tableau 6).

Tableau 6: Résumé des principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans UNIFI-M (semaine 44; 52 semaines à compter de l'instauration de la dose d'induction)

	Placebo* N = 175	90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines N = 176	90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines N = 172
Rémission clinique**	24%	44% ^a	38% ^b
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Chez les patients ayant présenté un échec à la fois à un anti-TNF et au védolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^e
Maintien de la réponse clinique jusqu'à la semaine 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
Chez les patients ayant présenté un échec à la fois à un anti-TNF et au védolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^e
Cicatrisation de la muqueuse [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Maintien de la rémission clinique jusqu'à la semaine 44 [‡]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Rémission clinique sans corticoïdes [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Rémission durable [§]	35%	57% ^c	48% ^d
Rémission symptomatique [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Rémission symptomatique et cicatrisation de la muqueuse combinées [†]	28%	48% ^c	41% ^d

* Après la réponse à l'ustekinumab IV.

** La rémission clinique est définie par un score Mayo ≤ 2 points, sans sous-score individuel > 1 .

§ La réponse clinique est définie par une diminution du score Mayo de $\geq 30\%$ et ≥ 3 points par rapport aux valeurs de référence, avec soit une diminution du sous-score d'hémorragie rectale de ≥ 1 par rapport aux valeurs de référence, soit un sous-score de saignement rectal de 0 ou de 1.

¥ Anti-TNF α et/ou védolizumab.

† La cicatrisation de la muqueuse est définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 ou 1.

‡ Le maintien de la rémission clinique jusqu'à la semaine 44 est définie comme les patients en rémission clinique jusqu'à la semaine 44 parmi les patients en rémission clinique au début de la période d'entretien.

€ La rémission clinique sans corticoïdes est définie comme les patients en rémission clinique et ne recevant pas de corticoïdes à la semaine 44.

§ La rémission durable est définie par une rémission du score Mayo partiel $\geq 80\%$ pour toutes les visites avant la semaine 44 et une rémission du score Mayo partiel à la dernière visite (semaine 44).

‡ La rémission symptomatique est définie par un sous-score Mayo de la fréquence des selles de 0 ou 1 et un sous-score d'hémorragie rectale de 0.

† La rémission symptomatique et la cicatrisation de la muqueuse combinées sont définies par un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1, un sous-score d'hémorragie rectale de 0 et un sous-score endoscopique de 0 ou 1

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c Nominalement significatif (p < 0,001)

^d Nominalement significatif (p < 0,05)

^e Non statistiquement significatif

L'effet bénéfique de l'ustekinumab sur la réponse clinique, la cicatrisation de la muqueuse et la rémission clinique a été observé pendant la période d'induction et la période d'entretien, à la fois chez les patients ayant présenté un échec à un traitement conventionnel mais pas à un traitement biologique,

et chez les patients ayant présenté un échec à au moins un traitement antérieur par anti-TNF α , y compris chez les patients ayant présenté une non-réponse primaire au traitement par anti-TNF α . Un effet bénéfique a également été observé pendant l'induction chez les patients qui présentaient un échec à au moins un traitement antérieur par anti-TNF α et par védolizumab, cependant le nombre de patients dans ce sous-groupe était trop faible pour tirer des conclusions définitives sur l'effet bénéfique dans ce groupe pendant la phase d'entretien.

Répondeurs à la semaine 16 à l'induction par ustekinumab

Les patients traités par ustekinumab qui ne répondaient pas à la semaine 8 de l'étude UNIFI-I ont reçu une administration de 90 mg d'ustekinumab par voie SC à la semaine 8 (36% des patients). Parmi ces patients, 9% des patients qui étaient initialement randomisés à la dose d'induction recommandée ont obtenu une rémission clinique et 58% ont obtenu une réponse clinique à la semaine 16.

Les patients qui n'obtenaient pas de réponse clinique à l'induction par ustekinumab à la semaine 8 de l'étude UNIFI-I mais qui présentaient une réponse à la semaine 16 (157 patients) sont entrés dans la partie non randomisée d'UNIFI-M et ont continué à recevoir une administration d'entretien toutes les 8 semaines ; chez ces patients, une majorité (62%) ont maintenu une réponse clinique et 30% ont obtenu une rémission clinique à la semaine 44.

Etude d'extension

Dans UNIFI, les patients ayant poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 44 étaient éligibles à continuer le traitement dans une étude d'extension. Parmi les 400 patients qui sont entrés et ont été traités par ustekinumab toutes les 12 ou 8 semaines dans l'étude d'extension, la rémission symptomatique était généralement maintenue jusqu'à la semaine 200, chez les patients ayant présenté un échec à un traitement conventionnel (mais pas à un traitement biologique) et chez les patients ayant présenté un échec à un traitement biologique, y compris ceux qui présentaient un échec à la fois à un traitement par anti-TNF et par védolizumab. Parmi les patients qui ont reçu le traitement par ustekinumab pendant 4 ans et qui ont été évalués par le score Mayo total à la semaine 200 de la phase d'entretien, respectivement 74,2% (69/93) et 68,3% (41/60) ont maintenu la cicatrisation muqueuse et la rémission clinique.

L'analyse de tolérance incluant 457 patients (1 289,9 patient-années) poursuivie jusqu'à 220 semaines a montré un profil de tolérance entre la semaine 44 et 220 comparable à celui observé jusqu'à la semaine 44.

Aucun nouveau risque lié à la sécurité n'a été identifié dans cette étude d'extension après 4 ans de traitement chez les patients atteints de rectocolite hémorragique.

Cicatrisation endoscopique

La cicatrisation endoscopique était définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 et a été observée dès la semaine 8 de l'étude UNIFI-I. À la semaine 44 d'UNIFI-M, elle était atteinte chez 24% et 29% des patients traités par ustekinumab toutes les 12 ou 8 semaines, respectivement, par rapport à 18% des patients du groupe placebo.

Cicatrisation histologique et cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse

La cicatrisation histologique (définie par une infiltration neutrophile dans < 5% des cryptes, pas de destruction des cryptes et pas d'érosion, d'ulcérations ou de tissu de granulation) a été évaluée à la semaine 8 d'UNIFI-I et la semaine 44 d'UNIFI-M. À la semaine 8, après une dose d'induction intraveineuse unique, une proportion significativement plus importante de patients du groupe recevant la dose recommandée ont obtenu une cicatrisation histologique (36%) par rapport aux patients du groupe placebo (22%). À la semaine 44, on a observé un maintien de cet effet chez un nombre significativement plus élevé de patients en phase de cicatrisation histologique dans les groupes ustekinumab toutes les 12 semaines (54%) et toutes les 8 semaines (59%) par rapport au groupe placebo (33%).

Un critère combiné de cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse, défini par les patients présentant à la fois une cicatrisation de la muqueuse et une cicatrisation histologique, a été évalué à la

semaine 8 d'UNIFI-I et à la semaine 44 d'UNIFI-M. Les patients recevant l'ustekinumab à la dose recommandée ont présenté une amélioration significative du critère d'évaluation de la cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse à la semaine 8 dans le groupe ustekinumab (18%) par rapport au groupe placebo (9%). À la semaine 44, on a observé le maintien de cet effet chez un nombre significativement plus important de patients en cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse dans le groupe ustekinumab toutes les 12 semaines (39%) et dans le groupe ustekinumab toutes les 8 semaines (46%) par rapport au groupe placebo (24%).

Qualité de vie liée à la santé

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide des questionnaires IBDQ (Inflammatory Bowel Disease), SF-36 et EuroQoL-5D (EQ-5D).

À la semaine 8 d'UNIFI-I, les patients traités par ustekinumab ont présenté des améliorations significativement plus importantes et cliniquement significatives du score total de l'IBDQ, de l'EQ-5D, de l'EQ-5D VAS, du score de synthèse de la composante mentale du SF-36 et du score de synthèse de la composante physique du SF-36, par rapport au placebo. Ces améliorations se sont maintenues chez les patients traités par ustekinumab dans UNIFI-M jusqu'à la semaine 44. L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé, évaluée par l'IBDQ et le SF-36, était généralement maintenue pendant l'étude d'extension jusqu'à la semaine 200.

Les patients recevant l'ustekinumab ont présenté des améliorations significativement plus importantes de la productivité au travail, comme l'indiquent les réductions plus importantes de la déficience globale au travail et de la perte d'activité, évaluées par le questionnaire WPAI-GH, par rapport aux patients recevant le placebo.

Hospitalisations et chirurgies liées à la rectocolite hémorragique

Jusqu'à la semaine 8 d'UNIFI-I, les proportions d'hospitalisations liées à la rectocolite hémorragique étaient significativement plus faibles chez les patients du groupe recevant la dose recommandée d'ustekinumab (1,6%, 5/322) que chez ceux du groupe placebo (4,4%, 14/319). Aucun patient n'a subi de chirurgie liée à la rectocolite hémorragique parmi les patients recevant l'ustekinumab à la dose d'induction recommandée, contre 0,6% (2/319) des patients du groupe placebo.

Jusqu'à la semaine 44 d'UNIFI-M, un nombre significativement plus faible d'hospitalisations liées à la rectocolite hémorragique a été observé chez les patients du groupe combiné ustekinumab (2,0%, 7/348) par rapport aux patients du groupe placebo (5,7%, 10/175). Un nombre moins élevé de patients du groupe ustekinumab (0,6%, 2/348) ont subi une chirurgie liée à la rectocolite hémorragique par rapport aux patients du groupe placebo (1,7%, 3/175) jusqu'à la semaine 44.

Immunogénicité

Des anticorps dirigés contre l'ustekinumab peuvent se développer durant le traitement par ustekinumab, et la plupart sont neutralisants. La formation d'anticorps dirigés contre l'ustekinumab est associée à une augmentation de la clairance de l'ustekinumab chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique. Aucune diminution de l'efficacité n'a été observée. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps dirigés contre l'ustekinumab et la survenue de réactions au site d'injection.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ustekinumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après la dose d'induction intraveineuse recommandée, le pic médian de la concentration sérique d'ustekinumab, observé 1 heure après la perfusion, était de 126,1 µg/mL chez les patients présentant une maladie de Crohn et de 127 µg/mL chez les patients présentant une rectocolite hémorragique.

Distribution

Le volume de distribution médian pendant la phase finale (Vz) après administration unique en intraveineuse à des patients présentant un psoriasis était comprise entre 57 et 83 mL/kg.

Biotransformation

La voie métabolique exacte de l'ustekinumab n'est pas connue.

Élimination

La clairance médiane systémique (Cl) après administration unique en intraveineuse à des patients présentant un psoriasis était comprise entre 1,99 et 2,34 mL/jour/kg. La demi-vie médiane ($t_{1/2}$) de l'ustekinumab était d'environ 3 semaines chez les patients présentant une rectocolite hémorragique, une maladie de Crohn, un psoriasis et/ou un rhumatisme psoriasique ; elle était comprise entre 15 et 32 jours sur l'ensemble des études réalisées dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique.

Linéarité de dose

L'exposition systémique à l'ustekinumab (C_{max} et ASC) a augmenté de manière quasi-proportionnelle à la dose après administration unique intraveineuse à des posologies comprises entre 0,09 mg/kg et 4,5 mg/kg.

Populations particulières

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible concernant les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Aucune étude spécifique n'a été conduite avec l'ustekinumab par voie intraveineuse chez des patients âgés ou pédiatriques.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, la variabilité de la clairance de l'ustekinumab était affectée par le poids corporel, le taux d'albumine sérique, le sexe et le statut d'anticorps anti-ustekinumab, tandis que le poids corporel était la variable principale affectant le volume de distribution. De plus, dans la maladie de Crohn, la clairance était affectée par la protéine C réactive, le statut d'échec des anti-TNF et l'origine ethnique (asiatique versus non asiatique). L'impact de ces covariables était de $\pm 20\%$ des valeurs typiques ou de référence du paramètre PK respectif ; ainsi, l'ajustement posologique n'est pas garanti pour ces covariables. L'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'impact significatif sur l'élimination de l'ustekinumab.

Régulation des enzymes du CYP450

Les effets de l'IL-12 ou de l'IL-23 sur la régulation des enzymes du CYP450 ont été évalués dans une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains, qui a montré que l'IL-12 et/ou l'IL-23 à des concentrations de 10 nm/mL n'altéraient pas les activités enzymatiques du CYP450 humain (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4 ; voir rubrique 4.5).

Une étude d'interaction médicamenteuse de phase 1, en ouvert, CNT01275CRD1003, a été conduite pour évaluer l'effet de l'ustekinumab sur l'activité enzymatique du cytochrome P450 suite à des doses d'induction et d'entretien chez des patients atteints de maladie de Crohn active (n=18). Il n'y a pas eu de modification cliniquement significative observée sur l'exposition à la caféine (substrat du CYP1A2), la warfarine (substrat du CYP2C9), l'oméprazole (substrat du CYP2C19), au dextrométhorphone (substrat du CYP2D6) ou au midazolam (substrat du CYP3A) lors d'une utilisation concomitante avec l'ustekinumab aux doses recommandées approuvées chez les patients atteints de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement, incluant les évaluations de pharmacologie de sécurité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme (par exemple, organotoxicité). Dans les études de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement menées chez des singes cynomolgus, aucun effet indésirable sur les indices de fertilité chez le mâle, ni aucune anomalie

congénitale ou toxicité sur le développement n'ont été observés. Aucun effet délétère sur les indices de fertilité chez la femelle n'a été observé en utilisant un analogue d'un anticorps anti IL-12/23 chez les souris.

Les niveaux de doses utilisées dans les études animales étaient jusqu'à approximativement 45 fois supérieurs à la dose maximale équivalente destinée à être administrée aux patients atteints de psoriasis et ont conduit à des pics de concentrations sériques chez le singe plus de 100 fois supérieurs à ceux observés chez l'homme.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec l'ustekinumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps sans réactivité croisée avec l'IL-12/23 p40 des rongeurs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Méthionine
Édétate disodique
Saccharose
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Eksunbi doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) pour perfusion. Autrement, une poche de perfusion de norme USP de 250 mL contenant une solution de chlorure de sodium à 0,45 % pour injection peut être utilisée. Eksunbi ne doit pas être administré de manière concomitante avec d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.

6.3 Durée de conservation

Avant dilution

18 mois.
Ne pas congeler.

Après dilution

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 72 heures au maximum à 30 °C. Si nécessaire, la solution de perfusion diluée peut être conservée à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant 1 mois au maximum et à température ambiante jusqu'à 30 °C pendant 72 heures supplémentaires après la sortie du réfrigérateur, en incluant la durée de la perfusion.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, la solution de perfusion doit être administrée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser une durée de 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait été effectuée dans un environnement contrôlé et des conditions aseptisées validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

26 mL de solution dans un flacon de 30 mL en verre de type I fermé par un bouchon en caoutchouc-chlorobutyle. Eksunbi est disponible dans une boîte contenant 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas agiter la solution contenue dans le flacon Eksunbi. Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement à la recherche de particules ou d'un changement de coloration. La solution est limpide, incolore à jaune clair. Le médicament ne doit pas être utilisé si la solution est décolorée ou laiteuse, ou si des particules étrangères sont présentes.

Dilution

Eksunbi solution à diluer pour perfusion doit être dilué et préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique.

1. Calculer la dose et le nombre de flacons d'Eksunbi nécessaires sur la base du poids du patient (voir rubrique 4.2, Tableau 1). Chaque flacon de 26 mL d'Eksunbi contient 130 mg d'ustekinumab. Utiliser uniquement des flacons entiers d'Eksunbi.
2. Prélever et jeter un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) de la poche de perfusion de 250 mL égal au volume d'Eksunbi à ajouter. (jeter 26 mL de chlorure de sodium pour chaque flacon d'Eksunbi nécessaire, pour 2 flacons - jeter 52 mL, pour 3 flacons - jeter 78 mL, pour 4 flacons - jeter 104 mL). Autrement, une poche de perfusion de norme USP de 250 mL contenant une solution de chlorure de sodium à 0,45 % pour injection peut être utilisée.
3. Prélever 26 mL d'Eksunbi de chaque flacon nécessaire et les ajouter à la poche de perfusion de 250 mL. Le volume final dans la poche de perfusion doit être de 250 mL. Mélanger délicatement.
4. Inspecter visuellement la solution diluée avant administration. Ne pas utiliser si des particules visibles opaques, un changement de coloration ou des particules étrangères sont observés.
5. Administrer la solution diluée sur une période d'au moins une heure. Une fois diluée, la perfusion doit être administrée dans son intégralité dans les 72 heures suivant la dilution dans la poche de perfusion à une température ambiante de 30 °C maximum. Si nécessaire, la solution de perfusion diluée peut être conservée à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant 1 mois au maximum et à température ambiante jusqu'à 30 °C pendant 72 heures supplémentaires après la sortie du réfrigérateur, en incluant la durée de la perfusion.
6. Utiliser exclusivement un ensemble de perfusion avec filtre en ligne stérile, non pyrogène, à faible fixation protéique (taille de pores 0,2 micromètre).
7. Chaque flacon est à usage unique et tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1858/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : JJ mois AAAA

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eksunbi 45 mg solution injectable en seringue préremplie
Eksunbi 90 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Eksunbi 45 mg solution injectable en seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 mL.

Eksunbi 90 mg solution injectable en seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 mL.

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ anti-interleukine (IL)-12/23 entièrement humain produit par une lignée cellulaire CHO en utilisant une technique d'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Eksunbi 45 mg solution injectable en seringue préremplie.

Solution injectable.

Eksunbi 90 mg solution injectable en seringue préremplie.

Solution injectable.

La solution est limpide, incolore à jaune clair, et est formulée à un pH de $6,0 \pm 0,3$. L'osmolalité de la solution est de 320 ± 32 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Psoriasis en plaques

Eksunbi est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA) (voir rubrique 5.1).

Psoriasis en plaques de la population pédiatrique

Eksunbi est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies (voir rubrique 5.1).

Rhumatisme psoriasique (RP)

Eksunbi, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate (voir rubrique 5.1).

Maladie de Crohn

Eksunbi est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.

Rectocolite hémorragique

Eksunbi est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par un agent biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Eksunbi est destiné à une utilisation sous la responsabilité et la surveillance de médecins qualifiés en matière de diagnostic et de traitement des affections pour lesquelles Eksunbi est indiqué.

Eksunbi est disponible en seringues préremplies de 45 et 90 mg pour injection sous-cutanée, et il est par conséquent impossible de l'administrer chez les patients pédiatriques (poids < 60 kg) nécessitant une dose inférieure à une dose complète de 45 mg. Pour l'administration de doses inférieures à 45 mg, d'autres produits à base d'ustekinumab doivent être utilisés.

Posologie

Psoriasis en plaques

La posologie recommandée d'Eksunbi est d'une dose initiale de 45 mg administrée en sous-cutanée, suivie d'une dose de 45 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

Patients de poids > 100 kg

Pour les patients ayant un poids > 100 kg la dose initiale est de 90 mg administrée en sous-cutanée, suivie d'une dose de 90 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines. Chez ces patients, l'efficacité de la dose de 45 mg a également été démontrée. Cependant, la dose de 90 mg a montré une meilleure efficacité (voir rubrique 5.1, Tableau 4).

Rhumatisme psoriasique (RP)

La posologie recommandée d'Eksunbi est d'une dose initiale de 45 mg administrée par voie sous-cutanée, suivie d'une dose de 45 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines. Il est possible d'utiliser 90 mg chez les patients ayant un poids > 100 kg.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale et hépatique

L'ustekinumab n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints de psoriasis ou chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints de rhumatisme psoriasique n'ont pas encore été établies.

Psoriasis en plaques de la population pédiatrique (6 ans et plus)

La posologie recommandée d'Eksunbi pour la population pédiatrique présentant un poids corporel de plus de 60 kg est indiquée ci-dessous (Tableau 1). Eksunbi doit être administré aux Semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.

Tableau 1 Dose recommandée d'ustekinumab dans le psoriasis de l'adolescent

Poids au moment de l'administration	Dose recommandée
$\geq 60\text{--}100\text{ kg}^*$	45 mg
$> 100\text{ kg}$	90 mg

* Eksunbi n'est pas disponible pour les patients nécessitant une dose complète inférieure à 45 mg. Si une dose de volume différent est requise, d'autres produits à base d'ustekinumab permettant cette alternative doivent être utilisés.

Il n'existe aucune forme posologique d'Eksunbi permettant une administration basée sur le poids pour les patients pédiatriques pesant moins de 60 kg.

Les patients pesant moins de 60 kg doivent recevoir une dose précise en mg/kg d'un autre produit à base d'ustekinumab, une solution pour injection de 45 mg sous forme de flacons dispensant une dose en fonction du poids corporel. Seuls les patients pesant 60 kg ou plus peuvent recevoir une dose de seringue préremplie à dose fixe.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

Selon le schéma thérapeutique, la première dose d'Eksunbi est administrée par voie intraveineuse. Pour la posologie du traitement par voie intraveineuse, voir la rubrique 4.2 du RCP d'Eksunbi 130 mg Solution à diluer pour perfusion.

La première administration par voie sous-cutanée d'Eksunbi 90 mg doit être réalisée à la semaine 8 après la dose par voie intraveineuse. Après cela, une administration toutes les 12 semaines est recommandée.

A la semaine 8 après la première administration par voie sous-cutanée, les patients qui présentent une réponse insuffisante peuvent recevoir une seconde administration par voie sous-cutanée (voir rubrique 5.1).

Les patients recevant une administration toutes les 12 semaines et qui présentent un échappement après une réponse initiale peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à toutes les 8 semaines (voir rubrique 5.1 et rubrique 5.2).

Les patients peuvent ensuite avoir une administration toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines selon le jugement clinique (voir rubrique 5.1).

Il y a lieu d'envisager l'arrêt du traitement chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique 16 semaines après la dose d'induction IV ou 16 semaines après passage à l'administration d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines.

Des immunomodulateurs et/ou des corticoïdes peuvent être poursuivis pendant le traitement par Eksunbi. Chez les patients qui ont répondu au traitement par Eksunbi, les corticoïdes peuvent être diminués ou arrêtés conformément aux pratiques cliniques.

Dans la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique, si le traitement est interrompu, la reprise du traitement par administration par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines est sûre et efficace.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale et hépatique

L'ustekinumab n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être émise.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab dans la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Eksunbi 45 mg et 90 mg seringues préremplies sont exclusivement destinés à l'injection par voie sous-cutanée. Lorsque cela est possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection.

Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients ou leurs soignants peuvent s'injecter Eksunbi si leur médecin l'estime approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi approprié des patients. Les patients ou leurs soignants doivent être informés de la nécessité d'injecter la quantité prescrite d'Eksunbi selon les instructions mentionnées dans la notice. Des instructions détaillées pour l'administration sont mentionnées dans la notice.

Pour d'autres instructions sur la préparation et les précautions particulières de manipulation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infection active et cliniquement importante (par exemple une tuberculose active ; voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

L'ustekinumab peut potentiellement augmenter le risque d'infections et réactiver des infections latentes. Lors des études cliniques et dans une étude observationnelle après mise sur le marché chez des patients atteints de psoriasis, de graves infections bactériennes, fongiques et virales ont été observées chez des patients recevant l'ustekinumab (voir rubrique 4.8).

Des infections opportunistes, notamment une réactivation de la tuberculose, d'autres infections bactériennes opportunistes (dont infection mycobactérienne atypique, méningite à listeria, pneumonie à legionella, et nocardiose), des infections fongiques opportunistes, des infections virales opportunistes (dont encephalite causée par Herpès simplex 2), et des infections parasitaires (dont toxoplasmose oculaire) ont été rapportées chez les patients traités par ustekinumab.

Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de l'ustekinumab est envisagée chez les patients présentant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infections récurrentes (voir rubrique 4.3).

Avant d'initier le traitement par ustekinumab, les patients doivent être examinés pour dépister une infection tuberculeuse. L'ustekinumab ne doit pas être administré à des patients présentant une tuberculose active (voir rubrique 4.3). Le traitement d'une tuberculose latente doit être initié avant l'administration de l'ustekinumab. Un traitement anti-tuberculeux doit également être envisagé avant l'initiation de l'ustekinumab chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active.

pour lesquels le suivi d'un traitement adapté ne peut être confirmé. Les patients recevant l'ustekinumab doivent être étroitement surveillés pour dépister les signes et symptômes de tuberculose active pendant et après le traitement.

Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. Si un patient développe une infection grave, le patient devra être étroitement surveillé et l'ustekinumab ne devra pas être administré avant la guérison de l'infection.

Tumeurs malignes

Les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab sont susceptibles d'augmenter le risque de tumeur maligne. Certains patients ayant reçu l'ustekinumab au cours d'études cliniques et des patients atteints de psoriasis dans une étude observationnelle après mise sur le marché ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque de tumeur maligne peut être supérieur chez les patients atteints de psoriasis qui ont été traités avec d'autres médicaments biologiques au cours de leur maladie.

Aucune étude n'a été conduite chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez des patients ayant continué leur traitement alors qu'ils avaient développé une tumeur maligne sous ustekinumab. En conséquence, des précautions doivent être prises lorsqu'un traitement par ustekinumab chez ces patients est envisagé.

Tous les patients doivent être surveillés pour éviter l'apparition d'un cancer de la peau, en particulier ceux âgés de plus de 60 ans, ceux avec des antécédents médicaux de traitements prolongés par immunosuppresseurs ou ceux ayant des antécédents de traitement par puvathérapie (voir rubrique 4.8).

Réactions d'hypersensibilité systémique et respiratoire

Systémique

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées depuis la mise sur le marché du produit, dans certains cas plusieurs jours après le traitement. Des anaphylaxies et angioédèmes sont survenus. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction d'hypersensibilité grave, un traitement approprié doit être instauré et l'administration de l'ustekinumab doit être interrompue (voir rubrique 4.8).

Respiratoire

Des cas d'alvélolite allergique, de pneumopathie à éosinophiles et de pneumopathie organisée non infectieuse ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'ustekinumab. Les symptômes cliniques comprenaient toux, dyspnée, infiltrats interstitiels après une à trois administrations. Les complications graves incluaient insuffisance respiratoire et prolongation d'hospitalisation. Une amélioration a été rapportée après arrêt de l'ustekinumab et aussi dans certains cas après administration de corticoïdes. Si l'infection a été exclue et le diagnostic confirmé, l'administration de l'ustekinumab doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Événements cardiovasculaires

Des événements cardiovasculaires dont infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ont été observés chez des patients atteints de psoriasis exposés à l'ustekinumab dans une étude observationnelle après mise sur le marché. Les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire doivent être régulièrement évalués au cours du traitement par ustekinumab.

Vaccinations

Il est recommandé que les vaccins vivants vitaux ou bactériens (tel que Bacille de Calmette-Guérin (BCG)) ne soient pas administrés de manière concomitante à l'ustekinumab. Aucune étude spécifique n'a été conduite chez des patients qui ont reçu récemment un traitement par un vaccin vivant viral ou bactérien. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'infection par vaccins vivants chez les patients recevant l'ustekinumab. Avant toute vaccination par un traitement vivant viral ou bactérien, le traitement par ustekinumab doit être arrêté au moins 15 semaines avant et peut être repris au moins 2 semaines après la vaccination. Les prescripteurs doivent consulter le Résumé

des Caractéristiques du Produit des vaccins spécifiques pour toute information supplémentaire ou recommandations sur l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs après vaccination.

L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustekinumab soient indétectables chez le nourrisson (voir rubriques 4.5 et 4.6). En cas de bénéfice clinique évident pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée de manière plus précoce si les taux sériques d'ustekinumab chez le nourrisson sont indétectables.

Les patients recevant l'ustekinumab peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants.

Le traitement au long cours par ustekinumab ne réprime pas la réponse immunitaire humorale aux vaccins pneumococcique polysaccharidique et anti-tétanique (voir rubrique 5.1).

Traitements immunosuppresseurs concomitants

Dans les études sur le psoriasis, la sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab en association avec des immunosuppresseurs, y compris des traitements biologiques, ou de la photothérapie n'ont pas été évaluées. Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, il n'est pas apparu que l'utilisation concomitante de MTX influence la sécurité ou l'efficacité de l'ustekinumab. Dans les études sur la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs ou de corticoïdes n'a pas semblé influencer la sécurité ou l'efficacité de l'ustekinumab. Des précautions doivent être prises avant l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs avec l'ustekinumab ou lors du relais après d'autres immunosuppresseurs biologiques (voir rubrique 4.5).

Immunothérapie

L'ustekinumab n'a pas été évalué chez des patients qui ont bénéficié d'une immunothérapie allergénique. On ne sait pas si l'ustekinumab peut interférer avec une immunothérapie allergénique.

Affections graves de la peau

Chez les patients atteints de psoriasis, une érythrodermie a été rapportée à la suite d'un traitement par ustekinumab (voir rubrique 4.8). Dans le cadre de l'évolution naturelle de leur maladie, les patients atteints de psoriasis en plaques peuvent développer un psoriasis érythrodermique avec des symptômes pouvant être cliniquement indifférenciables d'une érythrodermie. Dans le cadre du suivi des patients atteints de psoriasis, les médecins doivent être vigilants en cas de symptômes de psoriasis érythrodermique ou d'érythrodermie. Si ces symptômes apparaissent, un traitement approprié doit être instauré. L'ustekinumab doit être arrêté en cas de suspicion de réaction médicamenteuse.

Affections liées au lupus

Des cas d'affections liées au lupus ont été rapportés chez des patients traités par ustekinumab, notamment un lupus érythémateux cutané et un syndrome de type lupus. Si des lésions apparaissent, en particulier sur des zones de peau exposées au soleil ou si elles sont accompagnées d'arthralgies, le patient doit immédiatement consulter un médecin. Si le diagnostic d'une affection liée au lupus est confirmé, l'ustekinumab doit être arrêté et un traitement approprié initié.

Populations particulières

Sujets âgés

Chez les sujets âgés de 65 ans et plus ayant reçu l'ustekinumab, aucune différence globale concernant l'efficacité et la sécurité n'a été observée en comparaison avec les sujets plus jeunes dans le cadre d'études cliniques dans les indications approuvées, cependant le nombre de patients âgés de 65 ans et plus n'est pas suffisant pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. De façon générale, en raison d'une incidence plus élevée d'infections dans la population âgée, la prudence est recommandée pendant le traitement des sujets âgés.

Polysorbate 80

L'ustekinumab contient 0,04 mg (90 mg/1,0 mL) ou 0,02 mg (45 mg/0,5 mL) de polysorbate 80 (E433) par dose équivalent à 0,04 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés de manière concomitante avec l'ustekinumab.

L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustekinumab soient indétectables chez le nourrisson (voir rubriques 4.4 et 4.6). En cas de bénéfice clinique évident pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée de manière plus précoce si les taux sériques d'ustekinumab chez le nourrisson sont indétectables.

Dans les analyses pharmacocinétiques de population des études de phase 3, l'effet des médicaments les plus souvent utilisés de façon concomitante chez des patients présentant un psoriasis (incluant paracétamol, ibuprofène, acide acétylsalicylique, metformine, atorvastatine, lévothyroxine) sur la pharmacocinétique de l'ustekinumab a été exploré. Il n'y a pas eu d'élément suggérant une interaction avec ces médicaments co-administrés. Cette analyse est fondée sur l'observation d'au moins 100 patients (> 5% de la population étudiée) traités concomitamment par ces médicaments pendant au moins 90% de la période étudiée. La pharmacocinétique de l'ustekinumab n'a pas été modifiée par l'utilisation concomitante de MTX, d'AINS, de 6-mercaptopurine, d'azathioprine et de corticoïdes oraux chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, ou par une exposition préalable à des agents anti-TNF α chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de la maladie de Crohn, ou par une exposition préalable à des agents biologiques (c'est-à-dire des agents anti-TNF α et/ou le vedolizumab) chez des patients atteints de rectocolite hémorragique.

Les résultats d'une étude *in vitro* et d'une étude de phase 1 chez des sujets atteints de maladie de Crohn active ne suggèrent pas qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients recevant de manière concomitante des substrats du CYP450 (voir rubrique 5.2).

Dans les études sur le psoriasis, la sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab en association avec des immunosuppresseurs y compris traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées. Lors des études cliniques conduites chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, il n'est pas apparu que l'utilisation concomitante de MTX influence la sécurité ou l'efficacité de l'ustekinumab. Dans les études sur la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs ou de corticoïdes n'a pas semblé influencer la sécurité ou l'efficacité de l'ustekinumab (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et au moins pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

Grossesse

Les données, recueillies de manière prospective après exposition à l'ustekinumab, issues d'un nombre modéré de grossesses avec une évolution connue, incluant plus de 450 grossesses exposées au cours du premier trimestre, n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales majeures chez le nouveau-né.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Cependant, l'expérience clinique disponible est limitée. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'ustekinumab pendant la grossesse.

L'ustekinumab traverse la barrière placentaire, il a été détecté dans le sérum de nourrissons nés de patientes traitées par ustekinumab au cours de la grossesse. L'impact clinique en est inconnu, toutefois, le risque d'infection des nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* peut être augmenté après la naissance.

L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustekinumab soient indétectables chez le nourrisson (voir rubriques 4.4 et 4.5). En cas de bénéfice clinique évident pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée de manière plus précoce si les taux sériques d'ustekinumab chez le nourrisson sont indétectables.

Allaitement

Les données issues de la littérature sont limitées et suggèrent que l'ustekinumab est excrété en très faible quantité dans le lait maternel humain. On ne sait pas si l'ustekinumab passe dans la circulation systémique après ingestion. À cause du risque potentiel d'effets indésirables de l'ustekinumab chez les nourrissons allaités, l'arrêt de l'allaitement pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement par ustekinumab doit être évalué, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement par ustekinumab pour la femme.

Fertilité

L'effet de l'ustekinumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'ustekinumab n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5%) dans les phases contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique chez l'adulte avec l'ustekinumab étaient des rhinopharyngites et des céphalées. La plupart ont été considérés comme étant légers et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement étudié. Les effets indésirables les plus graves rapportés avec l'ustekinumab sont des réactions d'hypersensibilité graves incluant l'anaphylaxie (voir rubrique 4.4). Le profil de sécurité global était similaire pour les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique.

Tableau des effets indésirables

Les données de sécurité décrites ci-dessous reflètent l'exposition de sujets adultes à l'ustekinumab dans 14 études de phase 2 et de phase 3 menées chez 6 710 patients (4 135 atteints de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique, 1 749 atteints de la maladie de Crohn et 826 patients atteints de rectocolite hémorragique). Cela inclut l'exposition à l'ustekinumab dans les phases contrôlées et non contrôlées des études cliniques chez les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique pendant au moins 6 mois (4 577 patients) ou au moins 1 an (3 648 patients). 2 194 patients atteints de psoriasis, de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, ont été exposés pendant au moins 4 ans tandis que 1 148 patients atteints de psoriasis ou de maladie de Crohn ont été exposés pendant au moins 5 ans..

Le Tableau 2 fournit une liste des effets indésirables observés chez des adultes dans les études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, ainsi que les effets indésirables déclarés depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont classés par Classes de Systèmes d'Organes et par fréquence, en utilisant les

catégories suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), Très rare ($< 1/10\,000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Liste des effets indésirables

Classes de Systèmes d'Organes	Fréquence : Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite Peu fréquent : Cellulite, infections dentaires, zona, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection mycotique vulvovaginale
Affections du système immunitaire	Peu fréquent : Réactions d'hypersensibilité (incluant rash, urticaire) Rare : Réactions d'hypersensibilité graves (incluant anaphylaxie, angioédème)
Affections psychiatriques	Peu fréquent : Dépression
Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalée Peu fréquent : Paralysie faciale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Douleur oropharyngée Peu fréquent : Congestion nasale Rare : Alvélite allergique, pneumopathie à éosinophiles Très rare : Pneumopathie organisée*
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Diarrhée, nausée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit Peu fréquent : Psoriasis pustuleux, desquamation cutanée, acné Rare : Erythrodermie, vascularite d'hypersensibilité Très rare : Pemphigoïde bulleuse, lupus érythémateux cutané
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Dorsalgie, myalgie, arthralgie Très rare : Syndrome de type lupus
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (incluant hémorragie, hématome, induration, gonflement et prurit), asthénie

* Voir rubrique 4.4, Réactions d'hypersensibilité systémique et respiratoire.

Description de certains effets indésirables

Infections

Dans les études contrôlées versus placebo chez des patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique, le taux d'infections ou infections graves, a été similaire entre le groupe de patients traités par l'ustekinumab et celui recevant le placebo. Dans les phases contrôlées versus placebo de ces études cliniques, le taux d'infections a été de 1,36 par patient-année dans le groupe de patients traités par ustekinumab et de 1,34 dans le groupe de patients traités par placebo. Des infections graves sont survenues au taux de 0,03 par patient-année de suivi chez les patients traités par ustekinumab (30 infections graves pour 930 patient-années de suivi) et de 0,03 chez les patients traités par placebo (15 infections graves pour 434 patient-années de suivi) (voir rubrique 4.4).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, représentant 15 227 patient-années d'exposition à l'ustekinumab chez 6 710 patients, le suivi médian était de 1,2 année ; 1,7 année pour les études sur les maladies psoriasiques, 0,6 année pour les études sur la maladie de Crohn et 2,3 années pour les études sur la rectocolite hémorragique. Concernant les patients traités par l'ustekinumab, le taux des infections a été de 0,85 par patient-année de suivi et le taux des infections graves de 0,02 par patient-année (289 infections graves pour 15 227 patient-années de suivi), les infections graves rapportées incluaient pneumonie, abcès anal, cellulite, diverticulite, gastro-entérite et infections virales.

Dans les études cliniques, les patients atteints d'une tuberculose latente traités simultanément avec de l'isoniazide n'ont pas développé de tuberculose.

Tumeurs malignes

Dans les phases contrôlées versus placebo des études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, l'incidence des tumeurs malignes à l'exception des cancers de la peau non-mélanome a été de 0,11 pour 100 patient-années chez les patients traités par ustekinumab (1 patient pour 929 patient-années de suivi) comparé à 0,23 chez les patients traités par placebo (1 patient pour 434 patient-années de suivi). L'incidence des cancers de la peau non-mélanome a été de 0,43 par 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (4 patients pour 929 patient-années de suivi) comparé à 0,46 chez les patients traités par placebo (2 patients pour 433 patient-années de suivi).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, représentant 15 205 patient-années d'exposition à l'ustekinumab chez 6 710 patients, le suivi médian était de 1,2 année ; 1,7 année pour les études dans les maladies psoriasiques, 0,6 année pour les études dans la maladie de Crohn et 2,3 années pour les études dans la rectocolite hémorragique. Des tumeurs malignes, excluant les cancers de la peau non-mélanome ont été rapportées chez 76 patients sur 15 205 patient-années de suivi (incidence de 0,50 pour 100 patient-années de suivi pour les patients traités par ustekinumab). L'incidence des tumeurs malignes rapportées chez les patients traités par ustekinumab était comparable à l'incidence attendue dans la population générale (ratio standardisé d'incidence = 0,94 [intervalle de confiance à 95% : 0,73, 1,18], ajusté à l'âge, au sexe et à l'ethnie). Les tumeurs malignes les plus fréquemment rapportées, autre que le cancer de la peau non-mélanome, étaient le cancer de la prostate, le mélanome, le cancer colorectal et le cancer du sein. L'incidence des cancers de la peau non-mélanome était de 0,46 pour 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (69 patients sur 15 165 patient-années de suivi). Le ratio de patients atteints de cancer de la peau basocellulaire versus spinocellulaire (3:1) est comparable au ratio attendu dans la population générale (voir rubrique 4.4).

Réactions d'hypersensibilité

Au cours des phases contrôlées des études cliniques de l'ustekinumab sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, des rashes et des urticaires ont chacun été observés chez < 1% des patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Patients pédiatriques de 6 ans et plus atteints de psoriasis en plaques

La sécurité de l'ustekinumab a été étudiée dans deux études de phase 3 portant sur des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. La première étude portait sur 110 patients âgés de 12 à 17 ans traités sur une durée allant jusqu'à 60 semaines et la seconde étude portait sur 44 patients âgés de 6 à 11 ans traités sur une durée allant jusqu'à 56 semaines. En général, les événements indésirables rapportés dans ces deux études avec des données de sécurité allant jusqu'à 1 an étaient similaires à ceux observés dans les précédentes études menées chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 6 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse au cours des études cliniques sans toxicité dose-limitante. En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé afin de détecter tout signe ou symptôme évoquant des effets indésirables et qu'un traitement symptomatique approprié soit immédiatement instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukine, Code ATC : L04AC05.

Eksunbi est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

Mécanisme d'action

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain qui se lie spécifiquement à la sous-unité protéique p40 commune aux cytokines humaines interleukine (IL)-12 et IL-23. L'ustekinumab inhibe la bioactivité de l'IL-12 et de l'IL-23 humaines en empêchant la p40 de se lier au récepteur protéique IL-12R β 1 exprimé à la surface de cellules immunitaires. L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12R β 1. Il est donc peu probable que l'ustekinumab contribue à la cytotoxicité médiée par le complément ou par les anticorps des cellules comportant des récepteurs à l'IL-12 et/ou IL-23. IL-12 et IL-23 sont des cytokines hétérodimériques sécrétées par des cellules présentatrices d'antigènes activées telles que les macrophages et les cellules dendritiques. Chacune des cytokines participe aux fonctions immunitaires ; l'IL-12 stimule les cellules natural killer (NK) et conduit à la différenciation des lymphocytes T CD4+ vers le phénotype T helper 1 (Th1), l'IL-23 induit la différenciation en lymphocyte T helper 17 (Th17). Cependant, une anomalie de la régulation des IL-12 et IL-23 a été associée à des maladies à médiation immunitaire, telles que le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

En se fixant à la sous-unité p40 commune aux IL-12 et IL-23, l'ustekinumab peut exercer ses effets cliniques à la fois sur le psoriasis, sur le rhumatisme psoriasique, sur la maladie de Crohn et sur la rectocolite hémorragique par inhibition des voies cytokiniques Th1 et Th17, qui occupent une place centrale dans la physiopathologie de ces maladies.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, le traitement par ustekinumab a conduit durant la phase d'induction à une diminution des marqueurs inflammatoires, incluant la protéine C-réactive (CRP) et la calprotectine fécale, qui s'est maintenue tout au long de la phase d'entretien. La CRP a été mesurée pendant l'étude d'extension et les diminutions observées pendant l'entretien ont été généralement maintenues jusqu'à la semaine 252.

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, le traitement par ustekinumab a conduit durant la phase d'induction à une diminution des marqueurs inflammatoires, incluant la CRP et la calprotectine fécale, qui s'est maintenue tout au long de la phase d'entretien et de l'étude d'extension jusqu'à la semaine 200.

Immunisation

Pendant le suivi à long terme de l'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2), les patients adultes traités par ustekinumab pendant au moins 3,5 ans ont vu leurs réponses en anticorps vis-à-vis des vaccins pneumococcique polysaccardique et anti-tétanique augmenter de façon similaire au groupe contrôle psoriasis non traité par voie systémique. Une proportion similaire de patients adultes a développé des taux protecteurs d'anticorps anti-pneumococciques et anti-tétaniques et les titres d'anticorps étaient similaires chez les patients traités par ustekinumab et dans le groupe contrôle.

Efficacité clinique

Psoriasis en plaques (Adultes)

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle *versus* placebo chez 1 996 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un autre traitement systémique. De plus, une étude randomisée, simple aveugle investigator, *versus* traitement actif a comparé l'ustekinumab et l'étanercept chez des patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère, qui n'avaient pas répondu, ou qui présentaient une contre-indication, ou qui étaient intolérants à la ciclosporine, au MTX ou à la puvathérapie.

L'étude Psoriasis 1 (PHOENIX 1) a porté sur 766 patients. 53% de ces patients n'ont pas répondu, étaient intolérants, ou avaient une contre-indication à un autre traitement systémique. Les patients randomisés dans le groupe ustekinumab ont reçu une dose de 45 mg ou de 90 mg aux semaines 0 et 4 puis la même dose toutes les 12 semaines. Les patients randomisés pour recevoir un placebo aux semaines 0 et 4 ont ensuite effectué un cross-over et ont reçu l'ustekinumab (45 mg ou 90 mg) aux semaines 12 et 16 puis toutes les 12 semaines. Les patients randomisés initialement dans le groupe ustekinumab qui ont présenté une réponse PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75% du score PASI : Psoriasis Area and Severity Index) aux semaines 28 et 40 ont été à nouveau randomisés pour recevoir l'ustekinumab toutes les 12 semaines ou un placebo (c.-à-d., arrêt du traitement actif). Les patients qui ont été re-randomisés pour recevoir un placebo à la semaine 40 ont reçu à nouveau le traitement par l'ustekinumab à la posologie d'origine lorsqu'ils atteignaient une baisse d'au moins 50% de l'amélioration de leur score PASI obtenue à la semaine 40. Tous les patients ont été suivis jusqu'à plus de 76 semaines après la première administration du traitement à l'étude.

L'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2) a porté sur 1 230 patients. 61% de ces patients ne répondaient pas, étaient intolérants, ou avaient une contre-indication à un autre traitement systémique. Les patients randomisés dans le groupe ustekinumab ont reçu des doses de 45 mg ou 90 mg aux semaines 0 et 4 suivies par une dose supplémentaire à la semaine 16. Les patients randomisés pour recevoir un placebo aux semaines 0 et 4 ont effectué un cross-over pour recevoir l'ustekinumab (45 mg ou 90 mg) aux semaines 12 et 16. Tous les patients ont été suivis jusqu'à plus de 52 semaines après la première administration du traitement à l'étude.

L'étude Psoriasis 3 (ACCEPT) a porté sur 903 patients présentant un psoriasis modéré à sévère, qui n'avaient pas répondu, ou qui présentaient une contre-indication, ou qui étaient intolérants à un autre traitement systémique, et a comparé l'efficacité de l'ustekinumab à celle de l'étanercept et a évalué la sécurité de l'ustekinumab et celle de l'étanercept. Pendant les 12 semaines *versus* traitement actif, les patients étaient randomisés pour recevoir l'étanercept (50 mg deux fois par semaine), l'ustekinumab 45 mg aux semaines 0 et 4, ou l'ustekinumab 90 mg aux semaines 0 et 4.

Les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient en général similaires pour tous les groupes traités dans les études Psoriasis 1 et 2, avec un score PASI médian de 17 à 18 à l'inclusion, une surface corporelle atteinte (SCA) médiane à l'inclusion ≥ 20 et un score DLQI (Dermatology Life Quality Index ou indice dermatologique de qualité de vie) médian compris entre 10 et 12. Environ un tiers (Etude Psoriasis 1) et un quart (Etude Psoriasis 2) des sujets présentaient un rhumatisme psoriasique (Rhum Pso). Un degré similaire de sévérité de la maladie a également été observé dans l'étude Psoriasis 3.

Le critère principal de ces études était la proportion de patients qui atteignait une réponse PASI 75 à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (voir Tableaux 3 et 4).

Tableau 3 Résumé des réponses cliniques dans l'étude Psoriasis 1 (PHOENIX 1) et l'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2)

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

^a p < 0,001 pour ustekinumab 45 mg ou 90 mg versus placebo (PBO).

^b PGA = Physician Global Assessment

Tableau 4 Résumé des réponses cliniques dans l'étude Psoriasis 3 (ACCEPT) à la semaine 12

	Etude Psoriasis 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg deux fois par semaine)	Ustekinumab 2 doses (semaine 0 et semaine 4)	
		45 mg	90 mg
Nombre de patients randomisés	347	209	347
Réponse PASI 50 N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Réponse PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Réponse PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA blanchi ou minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Nombre de patients ≤ 100 kg	251	151	244
Réponse PASI 75 N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Nombre de patients > 100 kg	96	58	103
Réponse PASI 75 N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 pour ustekinumab 45 mg ou 90 mg versus étanercept.

^b p = 0,012 pour ustekinumab 45 mg versus étanercept

Dans l'étude Psoriasis 1, le maintien du PASI 75 était significativement supérieur dans le groupe traité en continu comparé au groupe ayant arrêté le traitement actif ($p < 0,001$). Les résultats étaient similaires quelle que soit la dose d'ustekinumab. A 1 an (Semaine 52), 89% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75, comparé à 63% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif) ($p < 0,001$). A 18 mois (Semaine 76), 84% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75 comparé à 19% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif). A 3 ans (Semaine 148), 82% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75. Après 5 ans (Semaine 244), 80% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75.

Chez les patients re-randomisés placebo, et qui reprenaient leur traitement par l'ustekinumab aux doses initialement reçues suite à une perte $\geq 50\%$ de l'amélioration de leur score PASI, 85% ont atteint à nouveau une réponse PASI 75 dans les 12 semaines suivant la reprise du traitement.

Dans l'étude Psoriasis 1, à la semaine 2 et à la semaine 12, l'amélioration du DLQI a été significativement supérieure par rapport à l'inclusion dans chaque groupe de traitement ustekinumab *versus* placebo. L'amélioration a été maintenue à la semaine 28. Des améliorations significatives comparables ont été observées dans l'étude Psoriasis 2 aux semaines 4 et 12, maintenues jusqu'à la semaine 24. Dans l'étude Psoriasis 1, une amélioration significative du psoriasis onguéal (selon le Nail Psoriasis Severity Index), des composantes physiques et mentales du score SF-36 et de l'Échelle Visuelle Analogique (EVA) Démangeaisons, a été observée dans chaque groupe de traitement par l'ustekinumab comparé au placebo. Dans l'étude Psoriasis 2, le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) et le Work Limitation Questionnaire (WLQ) étaient également significativement améliorés dans chaque groupe de traitement par l'ustekinumab comparé au placebo.

Rhumatisme psoriasique (RP) (Adultes)

Il a été montré que l'ustekinumab améliore les signes et symptômes, la fonction physique et la qualité de vie et réduit le taux de progression des atteintes articulaires périphériques des adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif.

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle *versus* placebo, chez 927 patients présentant un rhumatisme psoriasique actif (≥ 5 articulations gonflées et ≥ 5 articulations douloureuses) malgré un traitement par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou par un traitement de fond antirhumatismal (DMARD). Les patients de ces études présentaient un diagnostic de rhumatisme psoriasique depuis au moins 6 mois. Des patients de chaque sous-type de rhumatisme psoriasique ont été recrutés, incluant la polyarthrite sans nodules rhumatoïdes (39%), la spondylite avec arthrite périphérique (28%), l'arthrite périphérique asymétrique (21%), atteinte des interphalangiennes distales (12%) et l'arthrite mutilante (0,5%). Dans les deux études, plus de 70% et 40% des patients présentaient respectivement une enthésite et une dactylite à l'inclusion. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par ustekinumab 45 mg, 90 mg, ou le placebo par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivi par une administration toutes les 12 semaines. Approximativement 50% des patients ont poursuivi le traitement par MTX à doses stables (≤ 25 mg/semaine).

Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1 (PSUMMIT I) et l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2 (PSUMMIT II), respectivement 80% et 86% des patients ont été précédemment traités par des DMARDs. Dans l'Étude 1, un précédent traitement par des médicaments anti-TNF- α n'était pas autorisé. Dans l'Étude 2, la majorité des patients (58%, $n = 180$) ont été précédemment traités par un ou plusieurs anti-TNF- α ; parmi ces patients, plus de 70% avaient arrêté leur traitement anti-TNF- α pour cause de manque d'efficacité ou d'intolérance à tout moment.

Signes et symptômes

Le traitement par l'ustekinumab a entraîné des améliorations significatives des mesures de l'activité de la maladie comparé au placebo à la semaine 24. Le critère principal était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 (score American College of Rheumatology) à la semaine 24. Les résultats d'efficacité principaux sont montrés dans le Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 Nombre de patients qui ont obtenu une réponse clinique dans l’Étude Rhumatisme Psoriasique 1 (PSUMMIT I) et 2 (PSUMMIT II) à la semaine 24

	Étude Rhumatisme Psoriasique 1			Étude Rhumatisme Psoriasique 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Nombre de patients randomisés	206	205	204	104	103	105
Réponse ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Réponse ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Réponse ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Nombre de patients avec SCA\geq 3%^d</i>	146	145	149	80	80	81
Réponse PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Réponse PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Réponse combinée PASI 75 et ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Nombre de patients \leq 100 kg	154	153	154	74	74	73
Réponse ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Nombre de patients avec SCA\geq 3%^d</i>	105	105	111	54	58	57
Réponse PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Nombre de patients $>$ 100 kg	52	52	50	30	29	31
Réponse ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Nombre de patients avec SCA\geq 3%^d</i>	41	40	38	26	22	24
Réponse 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 Nombre de patients avec une surface corporelle atteinte (SCA) par le psoriasis \geq 3% à l’inclusion

Les réponses ACR 20, 50 et 70 ont continué de s’améliorer ou se sont maintenues jusqu’aux semaines 52 (Études Rhumatisme Psoriasique 1 et 2) et 100 (Étude Rhumatisme Psoriasique 1). Dans l’Étude Rhumatisme Psoriasique 1, les réponses ACR 20 à la semaine 100 ont été obtenues chez 57% et 64% des patients, traités respectivement par 45 mg et 90 mg. Dans l’Étude Rhumatisme Psoriasique 2, les réponses ACR 20 à la semaine 52 ont été obtenues chez 47% et 48% des patients traités respectivement par 45 mg et 90 mg.

La proportion de patients obtenant une modification du critère de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC) était aussi significativement meilleure dans les groupes ustekinumab comparé au groupe placebo à la semaine 24. Les réponses PsARC se sont maintenues jusqu’aux semaines 52 et 100. Une plus grande proportion de patients traités par l’ustekinumab, qui avaient une spondylite avec arthrite périphérique en tant que forme principale, ont démontré une amélioration de 50 et 70% des scores BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) comparé au placebo à la semaine 24.

Les réponses observées dans les groupes traités par l'ustekinumab étaient similaires chez les patients recevant et ne recevant pas de MTX de façon concomitante et se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100. Les patients précédemment traités par anti-TNF- α ayant reçu l'ustekinumab, ont obtenu une meilleure réponse à la semaine 24 que les patients recevant le placebo (réponse ACR 20 à la semaine 24 pour 45 mg et 90 mg respectivement de 37% et 34%, comparé au placebo 15% ; $p < 0,05$) et les réponses se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Pour les patients présentant une enthésite et/ou une dactylite à l'inclusion, une amélioration significative du score d'enthésites et de dactylites a été observée dans les groupes ustekinumab comparé au groupe placebo à la semaine 24 dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1. Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, une amélioration significative du score d'enthésites et une amélioration numérique (non statistiquement significative) du score de dactylites ont été observées dans le groupe de traitement par ustekinumab 90 mg comparé au groupe placebo à la semaine 24. Les améliorations du score d'enthésites et du score de dactylites se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100.

Réponse radiographique

Les atteintes structurales au niveau des mains et des pieds étaient mesurées par la variation du score total de van der Heijde-Sharp (vdH-S score) modifié pour le rhumatisme psoriasique par l'addition des articulations interphalangiennes distales de la main, par rapport aux valeurs initiales. Une analyse intégrée pré-spécifiée combinant les données de 927 patients dans les Études Rhumatisme psoriasique 1 et 2 a été réalisée. L'ustekinumab a démontré une diminution statistiquement significative du taux de progression des atteintes structurales comparé au placebo à la semaine 24, mesurée par la variation du score vdH-S total modifié (score moyen \pm ET de $0,97 \pm 3,85$ dans le groupe placebo comparé à $0,40 \pm 2,11$ et $0,39 \pm 2,40$ dans les groupes ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) et 90 mg ($p < 0,001$) respectivement). Ce résultat repose sur l'Etude Rhumatisme Psoriasique 1. L'effet est considéré démontré, indépendamment de l'utilisation concomitante de méthotrexate et s'est maintenu jusqu'aux semaines 52 (analyse intégrée) et 100 (Etude Rhumatisme Psoriasique 1).

Fonction physique et qualité de vie

Les patients traités par l'ustekinumab ont montré une amélioration significative de la fonction physique évaluée par l'indice HAQ-DI (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire) à la semaine 24. La proportion de patients obtenant une amélioration cliniquement significative $\geq 0,3$ du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion était également significativement meilleure dans les groupes ustekinumab en comparaison au placebo. L'amélioration du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion s'est maintenue jusqu'aux semaines 52 et 100.

Une amélioration significative des scores DLQI a été constatée dans les groupes ustekinumab comparé au placebo à la semaine 24 et s'est maintenue jusqu'aux semaines 52 et 100. Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, une amélioration significative des scores FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue) a été constatée dans les groupes ustekinumab comparé au placebo à la semaine 24. La proportion de patients obtenant une amélioration cliniquement significative de la fatigue (4 points au score FACIT-F) était également significativement plus importante dans les groupes ustekinumab comparé au placebo. Les améliorations des scores FACIT se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ustekinumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte d'arthrite juvénile idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Psoriasis en plaques de la population pédiatrique

Il a été montré que l'ustekinumab améliore les signes et symptômes et la qualité de vie des adolescents âgés de 6 ans et plus atteints de psoriasis en plaques.

Patients adolescents (12 à 17 ans)

L'efficacité de l'ustekinumab a été étudiée chez 110 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère dans le cadre d'une étude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle *versus* placebo (CADMUS). Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo (n = 37) ou la dose recommandée d'ustekinumab (voir rubrique 4.2 ; n = 36) ou la demi-dose recommandée d'ustekinumab (n = 37) par injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivi par une injection toutes les 12 semaines. À la semaine 12, les patients traités par placebo ont changé de traitement pour recevoir l'ustekinumab.

Les patients ayant un score PASI ≥ 12, un score PGA ≥ 3 et une surface corporelle atteinte (SCA) d'au moins 10%, et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique, étaient éligibles pour l'étude. Environ 60% des patients avaient déjà été exposés à un traitement systémique conventionnel ou à la photothérapie. Environ 11% des patients avaient déjà été exposés à des agents biologiques.

Le critère principal était la proportion de patients qui atteignaient un score PGA blanchi (0) ou minimal (1) à la semaine 12. Les critères secondaires incluaient les réponses PASI 75 et PASI 90, la variation par rapport à l'inclusion du score CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) et la variation par rapport à l'inclusion du score total PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory), à la semaine 12. À la semaine 12, les sujets traités par ustekinumab présentaient une amélioration significativement supérieure de leur psoriasis et de leur qualité de vie comparativement aux sujets ayant reçu un placebo (Tableau 6).

L'efficacité a été suivie chez tous les patients pendant 52 semaines après la première administration de l'agent étudié. Considérant la proportion de patients présentant un score PGA blanchi (0) ou minimal (1) et la proportion de répondeurs PASI 75, il existe une différence entre le groupe traité par ustekinumab et le placebo lors de la première visite post-inclusion à la semaine 4, atteignant un maximum à la semaine 12. Les améliorations des scores PGA, PASI, CDLQI et PedsQL se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 (Tableau 6).

Tableau 6 Résumé des critères primaires et secondaires aux semaines 12 et 52

Étude Psoriasis de l'adolescent (CADMUS) (12 à 17 ans)			
	Semaine 12		Semaine 52
	Placebo	Dose recommandée d'ustekinumab	Dose recommandée d'ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Nombre de patients randomisés	37	36	35
PGA			
PGA blanchi (0) ou minimal (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA blanchi (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
Répondeurs PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
Répondeurs PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
Répondeurs PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI de 0 ou 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Variation par rapport à l'inclusion ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)
Moyenne (ET)			

^a p < 0,001

^b CDLQI : le CDLQI est un score utilisé en dermatologie pour évaluer l'impact d'une atteinte cutanée sur la qualité de vie liée à la santé dans la population pédiatrique. Un score CDLQI de 0 ou 1 indique l'absence d'impact sur la qualité de vie de l'enfant.

^c p = 0,002

^d PedsQL : le PedsQL est une mesure générale de qualité de vie liée à la santé développée pour les populations d'enfants et d'adolescents. Pour le groupe placebo à la semaine 12, N = 36.

^e p = 0,028

Durant la phase contrôlée versus placebo jusqu'à la semaine 12, l'efficacité dans les groupes recevant la dose recommandée et la demi-dose recommandée était généralement comparable sur le critère primaire (69,4% et 67,6% respectivement) bien qu'il soit mis en évidence un effet-dose pour des critères d'efficacité plus difficiles à atteindre (par exemple, PGA blanchi (score 0), PASI 90). Au-delà de la semaine 12, l'efficacité était généralement plus élevée et plus soutenue dans le groupe recevant la dose recommandée par rapport au groupe recevant la demi-dose recommandée. Dans ce dernier, une perte d'efficacité modeste a été plus fréquemment observée vers la fin de chacune des périodes d'administration de 12 semaines. Le profil de sécurité de la dose recommandée et celui de la demi-dose recommandée étaient comparables.

Enfants (6 à 11 ans)

L'efficacité de l'ustekinumab a été étudiée chez 44 patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère dans le cadre d'une étude multicentrique de phase 3, en ouvert, à bras unique (CADMUS Jr.). Les patients ont été traités à la dose recommandée d'ustekinumab (voir rubrique 4.2 ; n = 44) par injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivi d'une injection toutes les 12 semaines (Q12S).

Les patients ayant un score PASI ≥ 12, un score PGA ≥ 3 et une surface corporelle atteinte (SCA) d'au moins 10%, et qui étaient candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie, étaient éligibles pour l'étude. Environ 43 % des patients avaient déjà été exposés à un traitement systémique conventionnel ou à la photothérapie. Environ 5% des patients avaient déjà été exposés à des agents biologiques.

Le critère principal était la proportion de patients qui atteignaient un score PGA blanchi (0) ou minimal (1) à la semaine 12. Les critères secondaires incluaient les réponses PASI 75 et PASI 90, et la variation par rapport à l'inclusion du score CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) à la semaine 12. À la semaine 12, les patients traités par ustekinumab présentaient une amélioration significativement supérieure de leur psoriasis et de leur qualité de vie liée à la santé (Tableau 7).

L'efficacité a été suivie chez tous les patients pendant 52 semaines après la première administration de l'agent étudié. La proportion de patients présentant un score PGA blanchi (0) ou minimal (1) à la semaine 12 était de 77,3 %. L'efficacité (définie comme PGA 0 ou 1) était observée dès la première visite post-inclusion à la semaine 4 et la proportion de sujets ayant obtenu un score PGA de 0 ou 1 a augmenté jusqu'à la semaine 16, puis est restée relativement stable jusqu'à la semaine 52. Les améliorations des scores PGA, PASI et CDLQI se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 (Tableau 7).

Tableau 7 Résumé des critères primaires et secondaires aux semaines 12 et 52

Étude Psoriasis pédiatrique (CADMUS Jr.) (6 à 11 ans)		
	Semaine 12	Semaine 52
	Dose recommandée d'ustekinumab	Dose recommandée d'ustekinumab
	N (%)	N (%)
Patients inclus		
Patients inclus	44	41
PGA		
PGA blanchi (0) ou minimal (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA blanchi (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
Répondeurs PASI 75	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)

Répondeurs PASI 90	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
Répondeurs PASI 100	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
CDLQI^a		
Patients avec CDLQI > 1 à l'inclusion	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI de 0 ou 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

^a CDLQI : le CDLQI est un score utilisé en dermatologie pour évaluer l'impact d'une atteinte cutanée sur la qualité de vie liée à la santé dans la population pédiatrique. Un score CDLQI de 0 ou 1 indique l'absence d'impact sur la qualité de vie de l'enfant.

Maladie de Crohn

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans trois études multicentriques randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo chez des patients adultes atteints d'une maladie de Crohn active modérée à sévère (score CDAI [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 et ≤ 450). Le programme de développement clinique consistait en deux études d'induction intraveineuse de 8 semaines (UNITI-1 et UNITI-2) suivies d'une étude d'entretien randomisée, sous-cutanée de 44 semaines (IM-UNITI), ce qui représente 52 semaines de traitement.

Les études d'induction incluaient 1 409 (UNITI-1, n = 769 ; UNITI-2, n = 640) patients. Le critère primaire d'évaluation des deux études d'induction était la proportion de sujets présentant une réponse clinique (définie comme une réduction du score CDAI ≥ 100 points) à la semaine 6. Les données d'efficacité ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 8 pour les deux études. L'administration concomitante de corticoïdes oraux, d'immunomodulateurs, d'aminosalicylates et d'antibiotiques était autorisée et 75% des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments. Dans les deux études, les patients étaient randomisés pour recevoir une administration intraveineuse unique de la dose recommandée en fonction du poids d'environ 6 mg/kg (voir rubrique 4.2 du RCP d'Eksunbi 130 mg solution à diluer pour perfusion), d'une dose fixe de 130 mg d'ustekinumab ou d'un placebo à la semaine 0.

Les patients de l'étude UNITI-1 étaient en échec ou intolérants à un précédent traitement anti-TNF α . Environ 48% des patients avaient présenté un échec lors d'un précédent traitement anti-TNF α et 52% avaient échoué à 2 ou 3 précédents traitements anti-TNF α . Dans cette étude, 29,1% des patients avaient présenté une réponse initiale insuffisante (non-répondeurs primaires), 69,4% avaient répondu mais étaient en échappement après une réponse initiale (non-répondeurs secondaires) et 36,4% étaient intolérants aux anti-TNF α .

Les patients de l'étude UNITI-2 étaient en échec à au moins un traitement conventionnel, incluant les corticoïdes ou immunomodulateurs, et étaient naïfs d'anti-TNF α (68,6%) ou avaient précédemment reçu un traitement anti-TNF α sans échec (31,4%).

Dans UNITI-1 et UNITI-2, une proportion significativement supérieure de patients présentait une réponse et une rémission cliniques dans le groupe traité par ustekinumab comparativement au placebo (Tableau 8). Chez les patients traités par ustekinumab, la réponse et la rémission cliniques étaient significatives dès la semaine 3 et ont continué à s'améliorer jusqu'à la semaine 8. Dans ces études d'induction, l'efficacité était plus élevée et plus durable dans le groupe recevant une dose déterminée en fonction du poids comparativement au groupe de dose 130 mg. Un dosage par palier est donc recommandé pour l'induction intraveineuse.

Tableau 8 : Induction de la réponse et de la rémission cliniques dans les études UNITI-1 et UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dose recommandée d'ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Dose recommandée d'ustekinumab N = 209
Rémission clinique, semaine 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a

Réponse clinique (100 points), semaine 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Réponse clinique (100 points), semaine 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Réponse 70 points, semaine 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Réponse 70 points, semaine 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

La rémission clinique est définie comme un score CDAI < 150 ; La réponse clinique est définie comme une réduction du score CDAI d'au moins 100 points ou un état de rémission clinique

La réponse 70 points est définie comme une réduction du score CDAI d'au moins 70 points

* Échec des anti-TNF α

** Échec des traitements conventionnels

^a p < 0,001

^b p < 0,01

L'étude d'entretien (IM-UNITI) a évalué 388 patients ayant obtenu une réponse clinique de 100 points à la semaine 8 après un traitement d'induction par ustekinumab dans les études UNITI-1 et UNITI-2. Les patients étaient randomisés pour recevoir un traitement d'entretien sous-cutané par 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines, ou 90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines ou un placebo pendant 44 semaines (pour la posologie recommandée pour le traitement d'entretien, voir rubrique 4.2).

Une proportion significativement supérieure de patients a maintenu une rémission et une réponse cliniques dans les groupes traités par ustekinumab comparativement au groupe placebo à la semaine 44 (voir Tableau 9).

Tableau 9 : Maintien de la réponse et de la rémission cliniques dans l'étude IM-UNITI (semaine 44 ; 52 semaines après l'initiation avec la dose d'induction)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines N = 128 [†]	90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines N = 129 [†]
Rémission clinique	36%	53% ^a	49% ^b
Réponse clinique	44%	59% ^b	58% ^b
Rémission clinique sans corticoïdes	30%	47% ^a	43% ^c
Rémission clinique chez les patients :			
en rémission au début du traitement d'entretien	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
issus de l'étude CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
naïfs d'anti-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
issus de l'étude CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La rémission clinique est définie comme un score CDAI < 150 ; La réponse clinique est définie comme une réduction du score CDAI d'au moins 100 points ou un état de rémission clinique

* Le groupe placebo était constitué des patients ayant répondu à l'ustekinumab et randomisés pour recevoir le placebo au début du traitement d'entretien.

† Patients présentant une réponse clinique 100 points à l'ustekinumab au début du traitement d'entretien

‡ Patients ayant présenté un échec sous traitement conventionnel, mais pas sous traitement anti-TNF α

§ Patients réfractaires/intolérants aux anti-TNF α

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c significatif de manière nominale (p < 0,05)

Dans l'étude IM-UNITI, lors d'un traitement toutes les 12 semaines la réponse à l'ustekinumab n'a pas été maintenue chez 29 des 129 patients, et une adaptation posologique a été autorisée pour qu'ils reçoivent l'ustekinumab toutes les 8 semaines. L'échappement après une réponse initiale était défini par un score CDAI \geq 220 points et une augmentation du score CDAI \geq 100 points par rapport à l'inclusion. Chez ces patients, une rémission clinique a été obtenue chez 41,4% des patients 16 semaines après l'adaptation posologique.

Les patients qui ne présentaient pas de réponse clinique à l'induction par ustekinumab à la semaine 8 des études d'induction UNITI-1 et UNITI-2 (476 patients) sont entrés dans la portion non randomisée de l'étude d'entretien (IM-UNITI) et ont reçu une injection sous-cutanée de 90 mg d'ustekinumab à ce moment-là. Huit semaines plus tard, 50,5% des patients avaient obtenu une réponse clinique et continuaient de recevoir la dose d'entretien toutes les 8 semaines ; parmi ces patients poursuivant le traitement d'entretien, une majorité a présenté une réponse maintenue (68,1%) et obtenu une rémission (50,2%) à la semaine 44, à des proportions similaires aux patients ayant initialement répondu à l'induction par ustekinumab.

Sur 131 patients ayant répondu à l'induction par ustekinumab et randomisés dans le groupe placebo au début de l'étude d'entretien, 51 ont par la suite présenté une perte de réponse et reçu 90 mg d'ustekinumab par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. La majorité des patients ayant présenté une perte de réponse et repris l'ustekinumab l'ont fait dans les 24 semaines suivant la perfusion d'induction. Sur ces 51 patients, 70,6% ont obtenu une réponse clinique et 39,2% ont obtenu une rémission clinique 16 semaines après avoir reçu la première dose sous-cutanée d'ustekinumab.

Dans IM-UNITI, les patients ayant poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 44 étaient éligibles à continuer le traitement dans une étude d'extension. Parmi les 567 patients qui sont entrés et ont été traités par ustekinumab dans l'étude d'extension, la rémission et la réponse cliniques étaient généralement maintenues jusqu'à la semaine 252, chez les patients en échec aux anti-TNF et chez les patients en échec aux traitements conventionnels.

Aucun nouveau risque lié à la sécurité n'a été identifié après maximum 5 ans de traitement chez les patients atteints de maladie de Crohn.

Endoscopie

Dans une sous-étude, l'aspect endoscopique de la muqueuse a été évalué chez 252 patients présentant une activité initiale de la maladie à l'endoscopie les rendant éligibles à l'inclusion. Le critère primaire d'évaluation était le changement par rapport à l'inclusion du score SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), un score composite portant, au niveau de 5 segments iléo-coliques, sur la présence/taille des ulcères, la proportion de surface muqueuse couverte par des ulcères, la proportion de surface muqueuse présentant toute autre lésion et la présence/le type de rétrécissements/sténoses. À la semaine 8, après une dose unique d'induction en intraveineuse, le changement du score SES-CD était supérieur dans le groupe ustekinumab (n = 155, changement moyen = -2,8) comparativement au groupe placebo (n = 97, changement moyen = -0,7, p = 0,012).

Réponse sur les fistules

Dans un sous-groupe de patients présentant des fistules avec écoulement à l'inclusion (8,8% ; n = 26), 12/15 (80%) des patients traités par ustekinumab ont obtenu une réponse sur les fistules sous 44 semaines (définie comme une réduction du nombre de fistules avec écoulement $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion dans l'étude d'induction) comparé à 5/11 (45,5%) des patients exposés au placebo.

Qualité de vie liée à la santé

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée par les questionnaires sur la maladie inflammatoire intestinale (IBDQ) et SF-36. À la semaine 8, les patients recevant l'ustekinumab ont montré des améliorations supérieures, de manière statistiquement significative, et importantes sur le plan clinique, du score total IBDQ et de la composante mentale du score SF-36 dans les études UNITI-1 et UNITI-2, et de la composante physique du score SF-36 dans l'étude UNITI-2, comparativement au placebo. Ces améliorations se sont généralement mieux maintenues chez les patients traités par ustekinumab dans l'étude IM-UNITI jusqu'à la semaine 44 comparativement au placebo. L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé était généralement maintenue pendant l'étude d'extension jusqu'à la semaine 252.

Rectocolite hémorragique

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab a été évaluée dans deux études multicentriques randomisées, en double aveugle, contre placebo, menées chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique

≥ 2). Le programme de développement clinique comprenait une étude d’induction intraveineuse (appelée UNIFI-I) avec un traitement allant jusqu’à 16 semaines, suivie par une étude d’entretien de sevrage randomisée avec administration sous-cutanée de 44 semaines (appelée UNIFI-M), représentant au moins 52 semaines de traitement.

Les résultats de l’efficacité présentés pour UNIFI-I et UNIFI-M étaient basés sur un examen central des endoscopies.

L’étude UNIFI-I a inclus 961 patients. Le critère d’inclusion principal pour l’étude d’induction était la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 8. Les patients ont été randomisés pour recevoir une injection intraveineuse unique soit de la dose par paliers recommandée d’environ 6 mg/kg (voir Tableau 1, rubrique 4.2), soit d’une dose fixe de 130 mg d’ustekinumab, soit d’un placebo à la semaine 0.

Des doses concomitantes de corticoïdes, d’immunomodulateurs et d’aminosalicylates par voie orale ont été autorisées, et 90% des patients ont continué à recevoir au moins l’un de ces médicaments. Les patients inclus devaient avoir présenté un échec à un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunomodulateurs) ou à au moins un agent biologique (antagoniste du TNF α et/ou védolizumab). 49% des patients avaient présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas au traitement par un agent biologique (dont 94% étaient naïfs de traitement par agent biologique). 51% des patients avaient présenté un échec ou étaient intolérants à un agent biologique. Environ 50% des patients (dont 48% étaient des non répondeurs primaires) avaient présenté un échec à au moins 1 traitement par anti-TNF α précédent, et 17% des patients avaient présenté un échec à au moins 1 traitement par anti-TNF α et védolizumab.

Dans l’étude UNIFI-I, une proportion significativement plus importante de patients étaient en rémission clinique dans le groupe traité par ustekinumab par rapport au placebo à la semaine 8 (Tableau 10). Dès la semaine 2, la visite de l’étude prévue le plus tôt, et lors de chaque visite par la suite, une proportion plus importante de patients traités par ustekinumab ne présentaient pas d’hémorragie rectale ou avaient obtenu une fréquence normale des selles, par rapport aux patients ayant reçu le placebo. Des différences significatives dans le score Mayo partiel et la rémission symptomatique ont été obtenues entre l’ustekinumab et le placebo dès la semaine 2.

L’efficacité était plus élevée dans le groupe de dose par paliers (6 mg/kg) par rapport au groupe de dose 130 mg pour des critères d’évaluation sélectionnés, et l’administration par paliers est donc la dose d’induction intraveineuse recommandée.

Tableau 10 : Résumé des principaux critères d’évaluation de l’efficacité dans UNIFI-I (semaine 8)

	Placebo N = 319	Dose recommandée d’ustekinumab[€] N = 322
Rémission clinique*	5%	16% ^a
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Chez les patients ayant présenté un échec à la fois à un TNF et au védolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Réponse clinique [§]	31%	62% ^a
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b

Chez les patients ayant présenté un échec à la fois à un TNF et au védolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cicatrisation de la muqueuse [†]	14%	27% ^a
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Rémission symptomatique [‡]	23%	45% ^b
Rémission symptomatique et cicatrisation de la muqueuse combinées [‡]	8%	21% ^b

[£] Dose de perfusion de l'ustekinumab calculée en utilisant le schéma posologique basé sur le poids précisé dans le Tableau 1.

** La rémission clinique est définie par un score Mayo ≤ 2 points, sans sous-score individuel > 1 .

§ La réponse clinique est définie par une diminution du score Mayo de $\geq 30\%$ et ≥ 3 points par rapport aux valeurs de référence, avec soit une diminution du sous-score de saignement rectal de ≥ 1 par rapport aux valeurs de référence, soit un sous-score de saignement rectal de 0 ou de 1.

¥ Anti-TNF α et/ou védolizumab.

† La cicatrisation de la muqueuse est définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 ou 1.

‡ La rémission symptomatique est définie par un sous-score Mayo de la fréquence des selles de 0 ou 1 et un sous-score de saignement rectal de 0.

⊕ La rémission symptomatique et la cicatrisation de la muqueuse combinées sont définies par un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1, un sous-score de saignement rectal de 0 et un sous-score endoscopique de 0 ou 1.

a $p < 0,001$

b Nominalement significatif ($p < 0,001$)

c Nominalement significatif ($p < 0,05$)

UNIFI-M a évalué 523 patients ayant obtenu une réponse clinique avec une seule administration IV d'ustekinumab dans UNIFI-I. Les patients ont été randomisés pour recevoir un schéma d'entretien par voie sous-cutanée de soit 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines, soit 90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines ou un placebo pendant 44 semaines (pour les recommandations concernant la posologie d'entretien, se reporter à la rubrique 4.2 du RCP d'Eksunbi solution injectable en seringue préremplie).

Une proportion plus importante de patients étaient en rémission clinique dans les deux groupes traités par ustekinumab par rapport au groupe placebo à la semaine 44 (voir Tableau 11).

Tableau 11 : Résumé des principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans UNIFI-M (semaine 44; 52 semaines à compter de l'instauration de la dose d'induction)

	Placebo* N = 175	90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines N = 176	90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines N = 172
Rémission clinique**	24%	44% ^a	38% ^b
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Chez les patients ayant présenté un échec à la fois à un TNF et au védolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
Maintien de la réponse clinique jusqu'à la semaine 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c

Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^a	56% (39/70) ^b
Chez les patients ayant présenté un échec à la fois à un TNF et au védolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^e
Cicatrisation de la muqueuse [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Maintien de la réponse clinique jusqu'à la semaine 44 [‡]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Rémission clinique sans corticoïdes [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Rémission durable [§]	35%	57% ^c	48% ^d
Rémission symptomatique [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Rémission symptomatique et cicatrisation de la muqueuse combinées [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Après la réponse à l'ustekinumab IV.

** La rémission clinique est définie par un score Mayo ≤ 2 points, sans sous-score individuel > 1 .

§ La réponse clinique est définie par une diminution du score Mayo de $\geq 30\%$ et ≥ 3 points par rapport aux valeurs de référence, avec soit une diminution du sous-score de saignement rectal de ≥ 1 par rapport aux valeurs de référence, soit un sous-score de saignement rectal de 0 ou de 1.

¥ Anti-TNF α et/ou védolizumab.

† La cicatrisation de la muqueuse est définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 ou 1.

‡ Le maintien de la rémission clinique jusqu'à la semaine 44 est définie comme les patients en rémission clinique jusqu'à la semaine 44 parmi les patients en rémission clinique à la visite de référence de l'entretien.

€ La rémission clinique sans corticoïdes est définie comme les patients en rémission clinique et ne recevant pas de corticoïdes à la semaine 44.

§ La rémission durable est définie par une rémission de Mayo partielle $\geq 80\%$ pour toutes les visites avant la semaine 44 et une rémission de Mayo partielle à la dernière visite (semaine 44).

‡ La rémission symptomatique est définie par un sous-score Mayo de la fréquence des selles de 0 ou 1 et un sous-score de saignement rectal de 0.

‡ La rémission symptomatique et la cicatrisation de la muqueuse combinées sont définies par un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1, un sous-score de saignement rectal de 0 et un sous-score endoscopique de 0 ou 1

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominalement significatif ($p < 0,001$)

^d Nominalement significatif ($p < 0,05$)

^e Non statistiquement significatif

L'effet bénéfique de l'ustekinumab sur la réponse clinique, la guérison de la muqueuse et la rémission clinique a été observé pendant la période d'induction et la période d'entretien, à la fois chez les patients ayant présenté un échec à un traitement conventionnel mais pas à un traitement biologique, et chez les patients ayant présenté un échec à au moins un traitement anti-TNF α antérieur, y compris chez les patients ayant présenté une non-réponse primaire au traitement anti-TNF α . Un effet bénéfique a également été observé pendant l'induction chez les patients qui présentaient un échec à au moins un traitement par anti-TNF α antérieur et par védolizumab, cependant le nombre de patients dans ce sous-groupe était trop faible pour tirer des conclusions définitives sur l'effet bénéfique dans ce groupe pendant l'entretien.

Répondeurs à la semaine 16 à l'induction par ustekinumab

Les patients traités par ustekinumab qui ne répondaient pas à la semaine 8 de l'étude UNIFI-I ont reçu une administration de 90 mg d'ustekinumab par voie SC à la semaine 8 (36% des patients). Parmi ces patients, 9% des patients qui étaient initialement randomisés à la dose d'induction recommandée ont obtenu une rémission clinique et 58% ont obtenu une réponse clinique à la semaine 16.

Les patients qui n'obtenaient pas de réponse clinique à l'induction par ustekinumab à la semaine 8 de l'étude UNIFI-I mais qui présentaient une réponse à la semaine 16 (157 patients) sont entrés dans la partie non randomisée d'UNIFI-M et ont continué à recevoir une administration d'entretien toutes les 8 semaines ; chez ces patients, une majorité (62%) ont maintenu une réponse et 30% ont obtenu une rémission à la semaine 44.

Etude d'extension

Dans UNIFI, les patients ayant poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 44 étaient éligibles à continuer le traitement dans une étude d'extension. Parmi les 400 patients qui sont entrés et ont été traités par ustekinumab toutes les 12 ou 8 semaines dans l'étude d'extension, la rémission symptomatique était généralement maintenue jusqu'à la semaine 200, chez les patients ayant présenté un échec à un traitement conventionnel (mais pas à un traitement biologique) et chez les patients ayant présenté un échec à un traitement biologique, y compris ceux qui présentaient un échec à la fois à un traitement par anti-TNF et par védolizumab. Parmi les patients qui ont reçu le traitement par ustekinumab pendant 4 ans et qui ont été évalués par le score Mayo total à la semaine 200 de la phase d'entretien, respectivement 74,2% (69/93) et 68,3% (41/60) ont maintenu la cicatrisation muqueuse et la rémission clinique.

L'analyse de tolérance incluant 457 patients (1 289,9 patient-années) poursuivie jusqu'à 220 semaines a montré un profil de tolérance entre la semaine 44 et 220 comparable à celui observé jusqu'à la semaine 44.

Aucun nouveau risque lié à la sécurité n'a été identifié dans cette étude d'extension après 4 ans de traitement chez les patients atteints de rectocolite hémorragique.

Normalisation endoscopique

La normalisation endoscopique était définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 et a été observée dès la semaine 8 de l'étude UNIFI-I. À la semaine 44 d'UNIFI-M, elle était atteinte chez 24% et 29% des patients traités par ustekinumab toutes les 12 ou 8 semaines, respectivement, par rapport à 18% des patients du groupe placebo.

Guérison histologique et histo-endoscopique de la muqueuse

La guérison histologique (définie par une infiltration neutrophile dans < 5% des cryptes, pas destruction des cryptes et pas d'érosion, d'ulcérasions ou de tissu de granulation) a été évaluée à la semaine 8 d'UNIFI-I et la semaine 44 d'UNIFI-M. À la semaine 8, après une dose d'induction intraveineuse unique, une proportion significativement plus importante de patients du groupe recevant la dose recommandée ont obtenu une guérison histologique (36%) par rapport aux patients du groupe placebo (22%). À la semaine 44, on a observé un maintien de cet effet chez un nombre significativement plus grand de patients en phase de guérison histologique dans les groupes ustekinumab toutes les 12 semaines (54%) et toutes les 8 semaines (59%) par rapport au groupe placebo (33%).

Un critère combiné de guérison histo-endoscopique de la muqueuse, défini par les patients présentant à la fois une guérison de la muqueuse et une guérison histologique, a été évalué à la semaine 8 d'UNIFI-I et à la semaine 44 d'UNIFI-M. Les patients recevant l'ustekinumab à la dose recommandée ont présenté une amélioration significative du critère d'évaluation de la guérison histo-endoscopique de la muqueuse à la semaine 8 dans le groupe ustekinumab (18%) par rapport au groupe placebo (9%). À la semaine 44, on a observé le maintien de cet effet chez un nombre significativement plus important de patients en guérison histo-endoscopique de la muqueuse dans le groupe ustekinumab toutes les 12 semaines (39%) et dans le groupe ustekinumab toutes les 8 semaines (46%) par rapport au groupe placebo (24%).

Qualité de vie liée à la santé

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide des questionnaires IBDQ (Inflammatory Bowel Disease), SF-36 et EuroQoL-5D (EQ-5D).

À la semaine 8 d'UNIFI-I, les patients traités par ustekinumab ont présenté des améliorations significativement plus importantes et cliniquement significatives du score total de l'IBDQ, de l'EQ-5D, de l'EQ-5D VAS, du score de synthèse de la composante mentale du SF-36 et du score de synthèse de la composante physique du SF-36, par rapport au placebo. Ces améliorations se sont maintenues chez les patients traités par ustekinumab dans UNIFI-M jusqu'à la semaine 44.

L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé, évaluée par l'IBDQ et le SF-36, était généralement maintenue pendant l'étude d'extension jusqu'à la semaine 200.

Les patients recevant l'ustekinumab ont présenté des améliorations significativement plus importantes de la productivité au travail, comme l'indiquent les réductions plus importantes de la déficience globale au travail et de la perte d'activité, évaluées par le questionnaire WPAI-GH, par rapport aux patients recevant le placebo.

Hospitalisations et chirurgies liées à la rectocolite hémorragique

Jusqu'à la semaine 8 d'UNIFI-I, les proportions d'hospitalisations liées à la rectocolite hémorragique étaient significativement plus faibles chez les patients du groupe recevant la dose recommandée d'ustekinumab (1,6%, 5/322) que chez ceux du groupe placebo (4,4%, 14/319). Aucun patient n'a subi de chirurgie liée à la rectocolite hémorragique parmi les patients recevant l'ustekinumab à la dose d'induction recommandée, contre 0,6% (2/319) des patients du groupe placebo.

Jusqu'à la semaine 44 d'UNIFI-M, un nombre significativement plus faible d'hospitalisations liées à la rectocolite hémorragique a été observé chez les patients du groupe combiné ustekinumab (2,0%, 7/348) par rapport aux patients du groupe placebo (5,7%, 10/175). Un nombre moins élevé de patients du groupe ustekinumab (0,6%, 2/348) ont subi une chirurgie liée à la rectocolite hémorragique par rapport aux patients du groupe placebo (1,7%, 3/175) jusqu'à la semaine 44.

Immunogénicité

Des anticorps dirigés contre l'ustekinumab peuvent se développer durant le traitement par ustekinumab, et la plupart sont neutralisants. La formation d'anticorps dirigés contre l'ustekinumab est associée à une augmentation de la clairance de l'ustekinumab et à une diminution de l'efficacité de l'ustekinumab, sauf chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, chez qui aucune diminution de l'efficacité n'a été observée. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps dirigés contre l'ustekinumab et la survenue de réactions au site d'injection.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ustekinumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le temps médian nécessaire pour atteindre la concentration sérique maximale (t_{max}) était de 8,5 jours après une administration unique de 90 mg en sous-cutanée chez des sujets sains. Après administration unique de 45 mg ou de 90 mg en sous-cutanée chez des patients présentant un psoriasis, les valeurs médianes t_{max} de l'ustekinumab étaient comparables à celles observées chez des sujets sains.

La biodisponibilité absolue de l'ustekinumab après une administration unique en sous-cutanée était estimée à 57,2% chez les patients présentant un psoriasis.

Distribution

Le volume de distribution médian pendant la phase finale (V_z) après administration unique en intraveineuse à des patients présentant un psoriasis était comprise entre 57 et 83 mL/kg.

Biotransformation

La voie métabolique exacte de l'ustekinumab n'est pas connue.

Élimination

La clairance médiane systémique (Cl) après administration unique en intraveineuse à des patients présentant un psoriasis était comprise entre 1,99 et 2,34 mL/jour/kg. La demi-vie médiane ($t_{1/2}$) de l'ustekinumab était d'environ 3 semaines chez les patients présentant un psoriasis, un rhumatisme psoriasique, une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique, elle était comprise entre 15 et 32 jours sur l'ensemble des études ustekinumab réalisées dans le psoriasis et le rhumatisme

psoriasique. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance apparente (Cl/F) et le volume de distribution apparent (V/F) étaient respectivement de 0,465 L/jour et de 15,7 L chez des patients présentant un psoriasis. La Cl/F de l'ustekinumab n'était pas influencée par le sexe. L'analyse pharmacocinétique de population a montré qu'il y avait une tendance vers une plus grande clairance de l'ustekinumab chez les patients testés positivement aux anticorps anti-ustekinumab.

Linéarité de dose

L'exposition systémique de l'ustekinumab (C_{max} et ASC) a augmenté de manière quasi-proportionnelle à la dose après administration unique intraveineuse à des posologies comprises entre 0,09 mg/kg et 4,5 mg/kg ou après une administration unique sous-cutanée à des posologies comprises entre environ 24 mg et 240 mg chez des patients présentant un psoriasis.

Dose unique versus doses multiples

Les profils sériques de concentration de l'ustekinumab en fonction du temps étaient généralement prévisibles après administration en sous-cutanée d'une dose unique ou de doses multiples. Chez les patients atteints de psoriasis, les concentrations sériques à l'équilibre de l'ustekinumab ont été atteintes à la semaine 28 après des doses initiales en sous-cutanée aux Semaines 0 et 4 suivies d'une dose toutes les 12 semaines. La concentration médiane à l'équilibre était comprise entre 0,21 µg/mL et 0,26 µg/mL (45 mg) et entre 0,47 µg/mL et 0,49 µg/mL (90 mg) chez les patients atteints de psoriasis. Il n'y avait pas d'accumulation apparente de la concentration sérique de l'ustekinumab au cours du temps lors d'administrations sous-cutanées toutes les 12 semaines.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, après une dose intraveineuse de ~6 mg/kg, à partir de la semaine 8, une posologie d'entretien de 90 mg d'ustekinumab par voie sous-cutanée a été administrée toutes les 8 ou 12 semaines. La concentration d'ustekinumab à l'état d'équilibre a été atteinte au début de la deuxième dose d'entretien. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les concentrations minimales médianes à l'état d'équilibre variaient de 1,97 µg/mL à 2,24 µg/mL et de 0,61 µg/mL à 0,76 µg/mL lors de l'administration de 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines, respectivement. Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, les concentrations minimales médianes à l'état d'équilibre variaient de 2,69 µg/mL à 3,09 µg/mL et de 0,92 µg/mL à 1,19 µg/mL lors de l'administration de 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines. Les niveaux minimaux d'ustekinumab à l'état d'équilibre résultant d'une administration de 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines ont été associés à des taux plus élevés de rémission clinique comparés aux niveaux minimaux d'ustekinumab à l'état d'équilibre après une administration de 90 mg toutes les 12 semaines.

Impact du poids sur la pharmacocinétique

Dans une analyse pharmacocinétique de population utilisant des données issues de patients atteints de psoriasis, le poids s'est révélé être la covariable impactant le plus significativement la clairance de l'ustekinumab. La Cl/F médiane chez les patients de poids > 100 kg était environ 55% plus importante que chez les patients de poids ≤ 100 kg. Le V/F médian chez des patients de poids > 100 kg était environ 37% plus important que chez ceux de poids ≤ 100 kg. Les concentrations sériques minimales médianes résiduelles de l'ustekinumab chez des patients de poids plus élevé (> 100 kg) du groupe 90 mg étaient comparables à celles des patients de poids plus faible (≤ 100 kg) du groupe 45 mg. Des résultats similaires ont été obtenus dans une analyse pharmacocinétique de population confirmatoire, utilisant des données issues de patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Adaptation de la posologie

Sur la base des données observées et des analyses PK de population, chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, les patients randomisés ayant perdu leur réponse au traitement présentaient, au fil du temps, des concentrations sériques d'ustekinumab plus faibles par rapport aux patients ne présentant pas de perte de réponse. Dans la maladie de Crohn, l'adaptation de la posologie de 90 mg toutes les 12 semaines à 90 mg toutes les 8 semaines était associée à une augmentation des concentrations plasmatiques minimales d'ustekinumab et à une augmentation associée de l'efficacité. Dans la rectocolite hémorragique, des simulations basées sur un modèle PK de population ont montré qu'une adaptation de la posologie de 90 mg toutes les 12 semaines à toutes les

8 semaines entraînerait une multiplication par 3 des concentrations minimales d'ustekinumab à l'état d'équilibre. En outre, sur la base des données des essais cliniques menés chez des patients atteints de rectocolite hémorragique, une relation exposition-réponse positive a été établie entre les concentrations minimales, la rémission clinique et la guérison de la muqueuse.

Populations particulières

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible concernant les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Aucune étude spécifique n'a été conduite chez les patients âgés.

La pharmacocinétique de l'ustekinumab était généralement comparable entre les patients asiatiques et non-asiatiques présentant un psoriasis ou une rectocolite hémorragique.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, la variabilité de la clairance de l'ustekinumab était affectée par le poids corporel, le taux d'albumine sérique, le sexe, et le statut d'anticorps anti-ustekinumab, tandis que le poids corporel était la variable principale affectant le volume de distribution. De plus, dans la maladie de Crohn, la clairance était affectée par la protéine C réactive, le statut d'échec des anti-TNF et l'origine ethnique (asiatique versus non asiatique). L'impact de ces covariables était de $\pm 20\%$ des valeurs typiques ou de référence du paramètre PK respectif ; ainsi, l'ajustement posologique n'est pas garanti pour ces covariables. L'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'impact significatif sur l'élimination de l'ustekinumab.

L'analyse pharmacocinétique de population n'a pas montré de signe d'effet du tabac ou de l'alcool sur la pharmacocinétique de l'ustekinumab.

Les concentrations sériques d'ustekinumab chez les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de psoriasis, traités par la dose recommandée en fonction du poids, étaient généralement comparables à celles de la population adulte atteinte de psoriasis traitée par la dose adulte. Les concentrations sériques d'ustekinumab chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (CADMUS) atteints de psoriasis traités par la demi-dose recommandée en fonction du poids étaient généralement inférieures à celles observées chez les adultes.

Régulation des enzymes du CYP450

Les effets de l'IL-12 ou de l'IL-23 sur la régulation des enzymes du CYP450 ont été évalués dans une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains, qui a montré que l'IL-12 et/ou l'IL-23 à des concentrations de 10 ng/mL n'altéraient pas les activités enzymatiques du CYP450 humain (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4; voir rubrique 4.5).

Une étude d'interaction médicamenteuse de phase 1, en ouvert, CNT01275CRD1003, a été conduite pour évaluer l'effet de l'ustekinumab sur l'activité enzymatique du cytochrome P450 suite à des doses d'induction et d'entretien chez des patients atteints de la maladie de Crohn active (n=18). Il n'y a pas eu de modification cliniquement significative observée sur l'exposition à la caféine (substrat du CYP1A2), la warfarine (substrat du CYP2C9), l'oméprazole (substrat du CYP2C19), au dextrométhorphane (substrat du CYP2D6) ou au midazolam (substrat du CYP3A) lors d'une utilisation concomitante avec l'ustekinumab aux doses recommandées approuvées chez les patients atteints de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, toxicologie des fonctions de reproduction et de développement incluant des évaluations de pharmacologie de sécurité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme (par exemple, organotoxicité). Dans les études de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement menées chez les singes cynomolgus, aucun effet indésirable sur les indices de fertilité chez le mâle, ni aucune anomalie congénitale ou toxicité sur le développement n'ont été observés. Aucun effet délétère sur les indices de fertilité chez la femelle n'a été observé en utilisant un analogue d'un anticorps anti IL-12/23 chez les souris.

Les niveaux de doses utilisées dans les études animales étaient jusqu'à approximativement 45 fois supérieurs à la dose maximale équivalente destinée à être administrée aux patients atteints de psoriasis et ont conduit à des pics de concentrations sériques chez le singe plus de 100 fois supérieurs à ceux observés chez l'homme.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec l'ustekinumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps sans réactivité croisée avec l'IL-12/23 p40 des rongeurs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Polysorbate 80 (E 433)
Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Eksunbi 45 mg solution injectable en seringue préremplie
24 mois

Eksunbi 90 mg solution injectable en seringue préremplie
24 mois

Les seringues préremplies individuelles peuvent être conservées à température ambiante jusqu'à 30 °C pendant une période unique de 1 mois maximum dans le carton d'origine à l'abri de la lumière. Dans l'espace prévu à cet effet sur le carton, inscrire la date à laquelle la seringue préremplie est retirée pour la première fois du réfrigérateur. À la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur. Jeter la seringue si elle n'est pas utilisée dans un délai d'un (1 mois suivant sa conservation à température ambiante ou à la date de péremption initiale, si celle-ci est antérieure.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Si nécessaire, les seringues préremplies individuelles peuvent être conservées à température ambiante jusqu'à 30 °C (voir rubrique 6.3).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Eksunbi 45 mg solution injectable en seringue préremplie

0,5 mL de solution dans une seringue de 1 mL en verre de type I avec une aiguille fixe en acier inoxydable et un protège aiguille en caoutchouc naturel et un bouchon piston en caoutchouc bromobutyle. La seringue est équipée d'un dispositif de protection de l'aiguille.

Eksunbi 90 mg solution injectable en seringue préremplie

1 mL de solution dans une seringue de 1 mL en verre de type I avec une aiguille fixe en acier inoxydable et un protège aiguille en caoutchouc et un bouchon piston en caoutchouc bromobutyle. La seringue est équipée d'un dispositif de protection de l'aiguille.

Eksunbi est disponible dans une boîte contenant 1 seringue préremplie.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas agiter la solution contenue dans la seringue préremplie d'Eksunbi. Avant administration sous-cutanée, la solution doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules ou un changement de coloration. La solution est limpide, incolore à jaune clair et peut contenir quelques petites particules protéiques translucides ou blanches. Cette apparence n'est pas inhabituelle pour des solutions protéiques. Le médicament ne doit pas être utilisé si la solution est décolorée ou laiteuse, ou si des particules étrangères sont présentes. Avant administration, il convient de laisser Eksunbi atteindre la température ambiante (approximativement une demi-heure). Des instructions détaillées pour l'utilisation sont mentionnées dans la notice.

Eksunbi ne contient pas de conservateur ; tout médicament non utilisé restant dans la seringue ne doit pas être utilisé. Eksunbi est contenu dans une seringue préremplie à usage unique. La seringue ne doit jamais être réutilisée. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eksunbi 45 mg solution injectable en seringue préremplie.
EU/1/24/1858/001

Eksunbi 90 mg solution injectable en seringue préremplie.
EU/1/24/1858/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : JJ mois AAAA

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants des substances actives d'origine biologique

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg, 2860
Danemark

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10,
2616 LR Delft
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON EXTÉRIEUR (130 mg)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Eksunbi 130 mg solution à diluer pour perfusion
ustekinumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 130 mg d'ustekinumab dans 26 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, méthionine, édétate disodique, saccharose, polysorbate 80 (E 433), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
130 mg/26 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter.
Lire la notice avant utilisation.
À usage unique seulement.
Voie intraveineuse après dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1858/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

TEXTE ETIQUETTE FLACON (130 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eksunbi 130 mg concentré pour perfusion
ustekinumab

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour administration IV après dilution.
Ne pas agiter.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

130 mg/26 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE CARTON SERINGUE PRÉREMPLIE (45 mg)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Eksunbi 45 mg solution injectable en seringue préremplie
ustekinumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80 (E 433), saccharose, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
45 mg/0,5 mL
1 seringue préremplie

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter.
Voie sous-cutanée.
Destiné uniquement à un usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP
Écrire la date de sortie du réfrigérateur

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période unique allant jusqu'à 1 mois, mais sans dépasser la date de péremption initiale.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1858/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRÉSCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Eksunbi 45 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

TEXTE ÉTIQUETTE SERINGUE PRÉREMPLIE (45 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eksunbi 45 mg injectable
ustekinumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

45 mg/0,5 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE CARTON SERINGUE PRÉREMPLIE (90 mg)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Eksunbi 90 mg solution injectable en seringue préremplie
ustekinumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80 (E 433), saccharose, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
90 mg/1 mL
1 seringue préremplie

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter.
Voie sous-cutanée.
Destiné uniquement à un usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP
Écrire la date de sortie du réfrigérateur

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période unique allant jusqu'à 1 mois, mais sans dépasser la date de péremption initiale.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1858/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Eksunbi 90 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

TEXTE ÉTIQUETTE SERINGUE PRÉREMPLIE (90 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eksunbi 90 mg injectable
ustekinumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

90 mg/1 mL

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Eksunbi 130 mg solution à diluer pour perfusion ustekinumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Cette notice a été écrite pour la personne prenant le médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Eksunbi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Eksunbi
3. Comment sera administré Eksunbi ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Eksunbi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Eksunbi et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Eksunbi

Eksunbi contient une substance active qui s'appelle ustekinumab, un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient spécifiquement à certaines protéines dans le corps.

Eksunbi appartient à un groupe de médicaments appelés « immunosuppresseurs ». Ces médicaments agissent en affaiblissant partiellement le système immunitaire.

Dans quel cas Eksunbi est-il utilisé

Eksunbi est utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- Maladie de Crohn modérée à sévère chez l'adulte
- Rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'adulte

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments ou que vous y êtes intolérants, Eksunbi pourra vous être administré afin de réduire les signes et les symptômes de votre maladie.

Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de rectocolite hémorragique, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments ou que vous y êtes intolérant, Eksunbi pourra vous être administré afin de réduire les signes et les symptômes de votre maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Eksunbi ?

N'utilisez jamais Eksunbi

- **Si vous êtes allergique à l'ustekinumab** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **Si vous avez une infection évolutive** que votre médecin considère importante.

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des situations ci-dessus s'applique à vous, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Eksunbi.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Eksunbi. Votre médecin va vérifier votre état de santé avant traitement. Assurez-vous d'informer votre médecin de toutes les maladies dont vous souffrez avant traitement. Informez également votre médecin si vous avez été récemment à proximité de quelqu'un qui pourrait avoir la tuberculose. Votre médecin vous examinera et fera un test pour la tuberculose avant que vous ne preniez Eksunbi. Si votre médecin pense que vous êtes à risque pour la tuberculose, vous pourrez recevoir des médicaments pour la traiter.

Faites attention aux effets indésirables graves :

Eksunbi peut provoquer des effets indésirables graves, incluant des réactions allergiques et des infections. Vous devez faire attention à certains signes de maladie pendant que vous prenez Eksunbi. Consultez le paragraphe « Effets indésirables graves » dans la rubrique 4 pour une liste complète de ces effets indésirables.

Avant d'utiliser Eksunbi, informez votre médecin :

- **Si vous avez déjà eu une réaction allergique à l'ustekinumab.** Si vous n'êtes pas sûr, demandez à votre médecin.
- **Si vous avez déjà eu un cancer quel qu'en soit le type** – car les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab affaiblissent partiellement le système immunitaire. Ceci peut augmenter le risque de cancer.
- **Si vous avez été traité pour un psoriasis avec d'autres médicaments biologiques (un médicament produit à partir d'une source biologique et habituellement administré par injection)** – le risque de cancer peut être plus élevé.
- **Si vous avez ou avez récemment eu une infection ou si vous avez des orifices anormaux au niveau de la peau (fistules).**
- **Si vous avez de nouvelles lésions ou des lésions qui évoluent** sur les zones de psoriasis ou sur la peau saine.
- **Si vous prenez d'autres traitements pour le psoriasis et/ou le rhumatisme psoriasique** – tel qu'un autre immunosuppresseur ou une photothérapie (quand votre corps est traité avec un type de lumière ultra-violet (UV)). Ces traitements peuvent également affaiblir partiellement le système immunitaire. L'utilisation simultanée de ces traitements avec l'ustekinumab n'a pas été étudiée. Cependant, il est possible que cela augmente le risque de maladies liées à un système immunitaire plus faible.
- **Si vous recevez ou avez déjà reçu des injections pour traiter les allergies** – on ne sait pas si l'ustekinumab peut les affecter.
- **Si vous avez 65 ans ou plus** – vous pouvez être plus sujet aux infections.

Si vous n'êtes pas sûr d'être ou non dans l'une des situations ci-dessus, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser Eksunbi.

Certains patients ont présenté des réactions de type lupus, notamment un lupus cutané ou un syndrome de type lupus, au cours du traitement par ustekinumab. Consultez immédiatement un médecin si vous développez une éruption cutanée rouge, en relief, squameuse, comportant parfois une bordure plus foncée, sur les zones de peau exposées au soleil ou associée à des douleurs articulaires.

Crise cardiaque et accident vasculaire cérébral (AVC)

Des crises cardiaques et des AVC ont été observés dans une étude chez des patients atteints de psoriasis traités par l'ustekinumab. Votre médecin vérifiera régulièrement vos facteurs de risque de maladie cardiaque et d'AVC afin de s'assurer qu'ils sont traités de manière adéquate. Consultez immédiatement un médecin si vous développez des douleurs thoraciques, une faiblesse ou des sensations anormales d'un côté de votre corps, un affaissement du visage ou des anomalies de la parole ou de la vue.

Enfants et adolescents

L'ustekinumab n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints d'une maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments, vaccins et Eksunbi

Informez votre médecin ou pharmacien :

- Si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.
- Si vous êtes récemment fait ou allez vous faire vacciner. Certains types de vaccins (vaccins vivants) ne doivent pas être administrés pendant l'utilisation d'Eksunbi.
- Si vous avez reçu Eksunbi pendant votre grossesse, informez le médecin s'occupant de votre bébé de votre traitement par Eksunbi avant que votre bébé ne reçoive un vaccin quel qu'il soit, notamment les vaccins vivants, tels que le vaccin BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose). Les vaccins vivants ne sont pas recommandés pour votre bébé au cours des douze premiers mois après la naissance si vous avez reçu Eksunbi pendant la grossesse, à moins que le médecin de votre bébé ne recommande le contraire.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Il n'a pas été observé de risque accru de malformations congénitales chez les bébés exposés à l'ustekinumab in utero. Cependant, l'expérience clinique avec l'ustekinumab chez les femmes enceintes est limitée. Il est ainsi préférable d'éviter l'utilisation d'ustekinumab en cas de grossesse.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter de tomber enceinte et vous devez prendre une contraception adaptée pendant toute l'utilisation de l'ustekinumab et jusqu'à 15 semaines au moins après le dernier traitement par ustekinumab.
- L'ustekinumab peut traverser la barrière placentaire et passer chez le bébé à naître. Si vous avez reçu Eksunbi au cours de votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé de contracter une infection.
- Si vous avez reçu Eksunbi pendant votre grossesse, il est important que vous informiez les médecins et les autres professionnels de santé s'occupant de votre bébé avant qu'il ne reçoive un vaccin quel qu'il soit. Les vaccins vivants, tels que le vaccin BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), ne sont pas recommandés pour votre bébé au cours des douze premiers mois après la naissance si vous avez reçu Eksunbi pendant la grossesse, à moins que le médecin de votre bébé ne recommande le contraire.
- L'ustekinumab peut passer en très faible quantité dans le lait maternel. Si vous allaitez ou pensez allaiter, demandez conseil à votre médecin. Vous devez décider avec lui si vous devez plutôt allaiter ou utiliser l'ustekinumab. Ne faites pas les deux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'ustekinumab n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Eksunbi contient du sodium

Eksunbi contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ». Toutefois, avant que Eksunbi vous soit donné, il est mélangé à une solution contenant du sodium. Parlez-en à votre médecin si vous suivez un régime à faible teneur en sel.

Eksunbi contient du polysorbate 80 (E433)

Ce médicament contient 10,4 mg de polysorbate 80 (E433) par flacon (30 ml) équivalent à 10,4 mg/26 ml. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment sera administré Eksunbi ?

Eksunbi doit être utilisé sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique.

Eksunbi 130 mg solution à diluer pour perfusion vous sera administré par votre médecin, à l'aide d'une perfusion dans la veine de votre bras (perfusion intraveineuse) sur au moins une heure. Parlez avec votre médecin afin de savoir quand vous recevrez vos injections et quand vous aurez vos rendez-vous de suivi.

Quelle quantité d'Eksunbi est administrée

Votre médecin déterminera la quantité d'Eksunbi dont vous avez besoin et la durée du traitement.

Adultes âgés de 18 ans et plus

- Le médecin déterminera la dose de perfusion intraveineuse recommandée pour vous en fonction de votre poids corporel.

Votre poids corporel	Dose
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg à ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Après la dose initiale intraveineuse, vous recevrez la dose suivante d'Eksunbi 90 mg par une injection sous votre peau (injection sous-cutanée) 8 semaines après, puis ensuite toutes les 12 semaines.

Comment Eksunbi est administré

- La première dose d'Eksunbi pour le traitement de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique est administrée par un médecin, à l'aide d'une perfusion dans la veine du bras (perfusion intraveineuse).

Parlez à votre médecin de toute question sur l'administration d'Eksunbi.

Si vous oubliez d'utiliser Eksunbi

Si vous oubliez ou manquez le rendez-vous pour l'administration de la dose, contactez votre médecin pour reprogrammer votre rendez-vous.

Si vous arrêtez d'utiliser Eksunbi

Il n'est pas dangereux d'arrêter d'utiliser l'ustekinumab. Cependant, si vous arrêtez, vos symptômes peuvent revenir.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Certains patients peuvent avoir des effets indésirables graves qui peuvent nécessiter un traitement urgent.

Réactions allergiques – elles peuvent nécessiter un traitement urgent. Informez votre médecin ou cherchez immédiatement une aide médicale d'urgence si vous constatez l'un des signes suivants.

- Les réactions allergiques graves (« anaphylaxie ») sont rares chez les personnes prenant l'ustekinumab (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000). Les signes incluent :
 - difficultés à respirer ou à avaler
 - pression sanguine basse, ce qui peut provoquer des vertiges et des légers étourdissements
 - gonflement de la face, des lèvres, de la bouche ou de la gorge.
- Les signes fréquents d'une réaction allergique incluent éruptions cutanées et urticaire (ils peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Réactions liées à la perfusion – Si vous êtes traités pour la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique, la première dose d'ustekinumab est administrée à l'aide d'une perfusion dans une veine (perfusion intraveineuse). Certains patients ont présenté de graves réactions allergiques pendant la perfusion.

Dans de rares cas, des réactions allergiques pulmonaires et une inflammation pulmonaire ont été signalées chez des patients traités par ustekinumab. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes comme la toux, l'essoufflement et la fièvre.

Si vous avez une réaction allergique grave, votre médecin peut décider que vous ne devez plus utiliser Eksunbi.

Infections - elles peuvent nécessiter un traitement urgent. Informez votre médecin immédiatement si vous constatez l'un des signes suivants.

- Les infections du nez ou de la gorge et les rhumes sont fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Les infections thoraciques sont peu fréquentes (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- L'inflammation des tissus sous la peau (« cellulite ») est peu fréquente (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- Les zona (un type d'éruption cutanée douloureuse avec des cloques) sont peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

L'ustekinumab peut altérer votre capacité à lutter contre les infections. Certaines infections peuvent devenir graves et peuvent comprendre des infections d'origine virale, fongique, bactérienne (notamment la tuberculose), ou parasitaire, y compris des infections survenant principalement chez les personnes présentant un système immunitaire plus faible (infections opportunistes). Des infections opportunistes du cerveau (encéphalite, méningite), des poumons et des yeux ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par ustekinumab.

Vous devez faire attention aux signes d'infection pendant que vous utilisez l'ustekinumab. Ceux-ci incluent :

- Fièvre, symptômes pseudo-grippaux, sueurs nocturnes, perte de poids
- Sensation de fatigue ou d'essoufflement ; toux qui ne passe pas
- Peau chaude, rouge et douloureuse, ou une éruption cutanée douloureuse avec des cloques
- Sensation de brûlure lorsque vous urinez
- Diarrhées
- Troubles visuels ou perte de la vue
- Maux de tête, raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées ou confusion.

Informez votre médecin immédiatement si vous constatez l'un de ces signes d'infection. Ils peuvent être des signes d'infections telles que des infections thoraciques, des infections de la peau, un zona ou des infections opportunistes, qui pourraient conduire à des complications graves. Informez votre médecin si vous avez une infection qui ne passe pas ou qui revient. Votre médecin peut décider que vous ne devez plus utiliser l'ustekinumab jusqu'à ce que l'infection soit partie. Informez également votre médecin si vous avez des coupures ou des plaies ouvertes car elles pourraient s'infecter.

Desquamation de la peau – l'augmentation de la rougeur et de la desquamation de la peau sur une surface corporelle plus étendue peuvent être des symptômes de psoriasis érythrodermique ou d'érythrodermie, qui sont des atteintes graves de la peau. Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous remarquez un de ces signes.

Autres effets indésirables

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Diarrhées
- Nausées
- Vomissements
- Sensations de fatigue
- Vertiges
- Mal de tête
- Démangeaisons (« prurit »)
- Douleurs du dos, des muscles ou des articulations
- Mal de gorge
- Rougeur et douleur au site d'injection
- Infection des sinus

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Infections dentaires
- Infection mycotique vaginale
- Dépression
- Nez bouché ou congestionné
- Saignement, ecchymose (bleu), induration, gonflement et démangeaisons au site d'injection.
- Sensation de faiblesse
- Paupière tombante et muscles affaissés sur un côté du visage (« paralysie faciale » ou « paralysie dite de Bell »), ce qui est généralement temporaire
- Un changement de l'aspect du psoriasis avec rougeur et apparition de petites vésicules jaunes ou blanches, parfois accompagnées de fièvre (psoriasis pustuleux).
- Peau qui pèle (desquamation de la peau)
- Acné

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Rougeur et desquamation de la peau sur une surface corporelle plus étendue, qui peut démanger ou être douloureuse (érythrodermie). Des symptômes semblables se développent parfois dans le cadre de l'évolution naturelle de la maladie (psoriasis érythrodermique).
- Inflammation des petits vaisseaux sanguins, pouvant entraîner une éruption cutanée accompagnée de petits boutons rouges ou violets, de la fièvre ou des douleurs articulaires (vascularite).

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Formation de cloques sur la peau, potentiellement accompagnées d'une rougeur, de démangeaisons et de douleurs (pemphigoïde bulleuse).
- Lupus cutané ou syndrome de type lupus (éruption cutanée rouge, en relief, squameuse sur les zones de peau exposées au soleil, éventuellement associée à des douleurs articulaires).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Eksunbi

- Eksunbi 130 mg solution à diluer pour perfusion est administré dans un hôpital ou une clinique et les patients ne doivent pas avoir besoin de le stocker ou de le manipuler.
- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Ne pas agiter les flacons d'Eksunbi. Une agitation prolongée et vigoureuse peut endommager le médicament.

N'utilisez pas ce médicament

- Après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Si vous remarquez que le liquide est décoloré, laiteux ou si vous voyez des particules étrangères qui flottent (voir rubrique 6 « Comment se présente Eksunbi et contenu de l'emballage extérieur »).
- Si vous savez ou pensez que le produit a pu être exposé à des températures extrêmes (telle qu'une congélation ou un réchauffement accidentel).
- Si le produit a été vigoureusement agité.
- Si le scellage est endommagé.

Eksunbi est à usage unique. Tout médicament ou solution diluée pour perfusion non utilisé restant dans le flacon et la seringue doit être jeté conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Eksunbi

- La substance active est l'ustekinumab. Chaque flacon contient 130 mg d'ustekinumab dans 26 mL.
- Les autres composants sont : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, méthionine, édétate disodique, saccharose, polysorbate 80 (E 433), eau pour préparations injectables.

Comment se présente Eksunbi et contenu de l'emballage extérieur

Eksunbi est une solution à diluer pour perfusion limpide, incolore à jaune clair. Elle est fournie dans un emballage cartonné contenant un flacon unidose en verre de 30 mL. Chaque flacon contient 130 mg d'ustekinumab dans 26 mL de solution à diluer pour perfusion.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Samsung Bioepis NL. B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal

Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ A.E.

Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS

Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.

Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.

Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ A.E.

Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.

Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.

Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka

Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S

Puh/Tel: +358 10 6133 400

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Traçabilité:

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions pour la dilution :

Eksunbi solution à diluer pour perfusion doit être dilué, préparé et administré par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique.

1. Calculer la dose et le nombre de flacons d'Eksunbi nécessaires en fonction du poids du patient (voir rubrique 3, Tableau 1). Chaque flacon de 26 mL d'Eksunbi contient 130 mg d'ustekinumab.
2. Prélever et jeter un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) de la poche de perfusion de 250 mL égal au volume d'Eksunbi à ajouter. (jeter 26 mL de chlorure de sodium pour chaque flacon d'Eksunbi nécessaire, pour 2 flacons - jeter 52 mL, pour 3 flacons - jeter 78 mL, pour 4 flacons - jeter 104 mL). Autrement, une poche de perfusion de norme USP de 250 mL contenant une solution de chlorure de sodium à 0,45 % pour injection peut être utilisée.
3. Prélever 26 mL d'Eksunbi de chaque flacon nécessaire et les ajouter à la poche de perfusion de 250 mL. Le volume final dans la poche de perfusion doit être de 250 mL. Mélanger délicatement.
4. Inspecter visuellement la solution diluée avant administration. Ne pas utiliser si des particules visibles opaques, un changement de coloration ou des particules étrangères sont observés.
5. Administrer la solution diluée sur une période d'au moins une heure. Une fois diluée, la perfusion doit être administrée dans son intégralité dans les 72 heures suivant la dilution dans la poche de perfusion. Si nécessaire, la solution de perfusion diluée peut être conservée à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant 1 mois au maximum et à température ambiante jusqu'à 30 °C pendant 72 heures supplémentaires après la sortie du réfrigérateur, en incluant la durée de la perfusion.
6. Utiliser exclusivement un ensemble de perfusion avec filtre en ligne stérile, non pyrogène, à faible fixation protéique (taille de pores 0,2 micromètre).
7. Chaque flacon est à usage unique et tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Conservation

La solution diluée pour perfusion peut être conservée à température ambiante jusqu'à 30 °C pendant 72 heures, en incluant la durée de la perfusion. Si nécessaire, la solution diluée pour perfusion peut être conservée à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant 1 mois au maximum et à température ambiante jusqu'à 30 °C pendant 72 heures supplémentaires après la sortie du réfrigérateur, en incluant la durée de la perfusion. Ne pas congeler.

Notice : Information de l'utilisateur

Eksunbi 45 mg solution injectable en seringue préremplie ustekinumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Cette notice a été écrite pour la personne prenant le médicament. Si vous êtes le parent ou le soignant qui administrera Eksunbi à un enfant, veuillez lire attentivement ces informations.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Eksunbi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Eksunbi
3. Comment utiliser Eksunbi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Eksunbi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Eksunbi et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Eksunbi

Eksunbi contient une substance active qui s'appelle ustekinumab, un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient spécifiquement à certaines protéines dans le corps.

Eksunbi appartient à un groupe de médicaments appelés « immunosuppresseurs ». Ces médicaments agissent en affaiblissant partiellement le système immunitaire.

Dans quel cas Eksunbi est-il utilisé

Eksunbi est utilisé pour le traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- Psoriasis en plaques (chez les adultes et les adolescents âgés de 6 ans et plus)
- Rhumatisme psoriasique (chez les adultes)
- Maladie de Crohn modérée à sévère (chez les adultes)
- Rectocolite hémorragique modérée à sévère (chez les adultes)

Psoriasis en plaques

Le psoriasis en plaques est une maladie de la peau qui provoque une inflammation affectant la peau et les ongles. Eksunbi réduira l'inflammation ainsi que d'autres signes de la maladie.

Eksunbi est utilisé chez les patients adultes souffrant de psoriasis en plaques modéré à sévère, qui ne peuvent pas utiliser la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie, ou lorsque ces traitements n'ont pas été efficaces.

Eksunbi est utilisé chez les enfants et adolescents âgés de 6 ans et plus atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, chez qui la photothérapie ou d'autres traitements systémiques ne peuvent être utilisés, ou lorsque ces traitements n'ont pas été efficaces.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, habituellement associée à du psoriasis. Si vous avez un rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, vous pourrez recevoir Eksunbi afin de :

- Réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- Améliorer votre état physique.
- Ralentir les atteintes de vos articulations.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments ou que vous y êtes intolérants, Eksunbi pourra vous être administré afin de réduire les signes et les symptômes de votre maladie.

Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de rectocolite hémorragique, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments ou que vous y êtes intolérant, Eksunbi pourra vous être administré afin de réduire les signes et les symptômes de votre maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Eksunbi ?

N'utilisez jamais Eksunbi

- **Si vous êtes allergique à l'ustekinumab** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- **Si vous avez une infection évolutive** que votre médecin considère importante.

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des situations ci-dessus s'applique à vous, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Eksunbi.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Eksunbi. Votre médecin va vérifier votre état de santé avant chaque traitement. Assurez-vous d'informer votre médecin de toutes les maladies dont vous souffrez avant chaque traitement. Informez également votre médecin si vous avez été récemment à proximité de quelqu'un qui pourrait avoir la tuberculose. Votre médecin vous examinera et fera un test pour la tuberculose avant que vous preniez Eksunbi. Si votre médecin pense que vous êtes à risque pour la tuberculose, vous pourrez recevoir des médicaments pour la traiter.

Faites attention aux effets indésirables graves :

Eksunbi peut provoquer des effets indésirables graves, incluant des réactions allergiques et des infections. Vous devez faire attention à certains signes de maladie pendant que vous prenez Eksunbi. Consultez le paragraphe « Effets indésirables graves » dans la rubrique 4 pour une liste complète de ces effets indésirables.

Avant d'utiliser Eksunbi, informez votre médecin :

- **Si vous avez déjà eu une réaction allergique** à l'ustekinumab. Si vous n'êtes pas sûr, demandez à votre médecin.
- **Si vous avez déjà eu un cancer quel qu'en soit le type** – car les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab affaiblissent partiellement le système immunitaire. Ceci peut augmenter le risque de cancer.

- **Si vous avez été traité pour un psoriasis avec d'autres médicaments biologiques (un médicament produit à partir d'une source biologique et habituellement administré par injection)** – le risque de cancer peut être plus élevé.
- **Si vous avez ou avez récemment eu une infection.**
- **Si vous avez de nouvelles lésions ou des lésions qui évoluent** sur les zones de psoriasis ou sur la peau saine.
- **Si vous prenez d'autres traitements pour le psoriasis et/ou le rhumatisme psoriasique** – tels qu'un autre immunosupresseur ou une photothérapie (quand votre corps est traité avec un type de lumière ultra-violet (UV)). Ces traitements peuvent également affaiblir partiellement le système immunitaire. L'utilisation simultanée de ces traitements avec l'ustekinumab n'a pas été étudiée. Cependant, il est possible que cela augmente le risque de maladies liées à un système immunitaire plus faible.
- **Si vous recevez ou avez déjà reçu des injections pour traiter les allergies** – on ne sait pas si l'ustekinumab peut les affecter.
- **Si vous avez 65 ans ou plus** – vous pouvez être plus sujet aux infections.

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des situations ci-dessus s'applique à vous, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Eksunbi.

Certains patients ont présenté des réactions de type lupus, notamment un lupus cutané ou un syndrome de type lupus, au cours du traitement par ustekinumab. Consultez immédiatement un médecin si vous développez une éruption cutanée rouge, en relief, squameuse, comportant parfois une bordure plus foncée, sur les zones de peau exposées au soleil ou associée à des douleurs articulaires.

Crise cardiaque et accident vasculaire cérébral (AVC)

Des crises cardiaques et des AVC ont été observés dans une étude chez des patients atteints de psoriasis traités par ustekinumab. Votre médecin vérifiera régulièrement vos facteurs de risque de maladie cardiaque et d'AVC afin de s'assurer qu'ils sont traités de manière adéquate. Consultez immédiatement un médecin si vous développez des douleurs thoraciques, une faiblesse ou des sensations anormales d'un côté de votre corps, un affaissement du visage ou des anomalies de la parole ou de la vue.

Enfants et adolescents

L'ustekinumab n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints de psoriasis, ou chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints de rhumatisme psoriasique ou d'une maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments, vaccins et Eksunbi

Informez votre médecin ou pharmacien :

- Si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.
- Si vous êtes récemment fait ou allez-vous faire vacciner. Certains types de vaccins (vaccins vivants) ne doivent pas être administrés pendant l'utilisation d'Eksunbi.
- Si vous avez reçu Eksunbi pendant votre grossesse, informez le médecin s'occupant de votre bébé de votre traitement par Eksunbi avant que votre bébé ne reçoive un vaccin quel qu'il soit, notamment les vaccins vivants, tels que le vaccin BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose). Les vaccins vivants ne sont pas recommandés pour votre bébé au cours des douze premiers mois après la naissance si vous avez reçu Eksunbi pendant la grossesse, à moins que le médecin de votre bébé ne recommande le contraire.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Il n'a pas été observé de risque accru de malformations congénitales chez les bébés exposés à l'ustekinumab in utero. Cependant, l'expérience clinique avec l'ustekinumab chez les femmes enceintes est limitée. Il est ainsi préférable d'éviter l'utilisation d'ustekinumab en cas de grossesse.

- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter de tomber enceinte et vous devez prendre une contraception adaptée pendant toute l'utilisation de l'ustekinumab et jusqu'à 15 semaines au moins après le dernier traitement par ustekinumab.
- Eksunbi peut traverser la barrière placentaire et passer chez le bébé à naître. Si vous recevez Eksunbi au cours de votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé de contracter une infection.
- Si vous avez reçu Eksunbi pendant votre grossesse, il est important que vous informez les médecins et les autres professionnels de santé s'occupant de votre bébé avant qu'il ne reçoive un vaccin quel qu'il soit. Les vaccins vivants, tels que le vaccin BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), ne sont pas recommandés pour votre bébé au cours des douze premiers mois après la naissance si vous avez reçu Eksunbi pendant la grossesse, à moins que le médecin de votre bébé ne recommande le contraire.
- L'ustekinumab peut passer en très faible quantité dans le lait maternel. Si vous allaitez ou pensez allaiter, demandez conseil à votre médecin. Vous devez décider avec lui si vous devez plutôt allaiter ou utiliser l'ustekinumab. Ne faites pas les deux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'ustekinumab n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Eksunbi contient du polysorbate 80 (E433)

Ce médicament contient 0,02 mg de polysorbate 80 (E433) par seringue préremplie (1 ml) équivalent à 0,02 mg/ 0,5 ml. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment utiliser Eksunbi ?

Eksunbi doit être utilisé sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des maladies pour lesquelles Eksunbi est destiné.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Parlez avec votre médecin afin de savoir quand vous recevrez vos injections et quand vous aurez vos rendez-vous de suivi.

Quelle quantité d'Eksunbi est administrée ?

Votre médecin déterminera la quantité d'Eksunbi dont vous avez besoin et la durée du traitement.

Adultes âgés de 18 ans et plus

Psoriasis ou Rhumatisme psoriasique

- La dose initiale recommandée est 45 mg d'Eksunbi. Pour les patients pesant plus de 100 kilogrammes (kg), la dose initiale est de 90 mg au lieu de 45 mg.
- Après la dose initiale, vous recevrez la dose suivante 4 semaines après, puis ensuite toutes les 12 semaines. Les doses suivantes sont en général les mêmes que la dose initiale.

Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique

- Pendant le traitement, la première dose d'environ 6 mg/kg d'Eksunbi sera administrée par votre médecin à l'aide d'une perfusion dans une veine de votre bras (perfusion intraveineuse). Après la dose initiale, vous recevrez la dose suivante de 90 mg d'Eksunbi par une injection sous la peau (« sous-cutanée ») après 8 semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite.
- Chez certains patients, après la première injection sous la peau, Eksunbi 90 mg peut être administré toutes les 8 semaines. Votre médecin décidera quand vous devez recevoir votre prochaine dose.

Enfants et adolescents âgés de 6 ans ou plus

Psoriasis

- Eksunbi n'est pas indiqué pour le psoriasis en plaque pédiatrique pour les patients pesant moins

de 60 kg, car Eksunbi est disponible uniquement en seringues préremplies de 45 et 90 mg pour injection sous-cutanée. Par conséquent, il est impossible d'administrer Eksunbi chez les patients nécessitant une dose inférieure à une dose complète de 45 mg. Si une dose de volume différent est requise, un autre produit à base d'ustekinumab, une solution pour injection de 45 mg sous forme de flacons dispensant une dose en fonction du poids corporel, doit être utilisé.

- Votre médecin établira la bonne dose pour vous, y compris la quantité (le volume) d'Eksunbi devant être injectée pour obtenir la bonne dose qui dépendra de votre poids au moment de chaque administration.
- Si vous pesez entre 60 et 100 kg, la dose recommandée est de 45 mg d'Eksunbi.
- Si vous pesez plus de 100 kg, la dose recommandée est de 90 mg d'Eksunbi.
- La dose suivante sera à administrer 4 semaines après la dose initiale, puis toutes les 12 semaines.

Comment Eksunbi est administré

- Eksunbi est administré par injection sous la peau (« sous-cutanée »). Au début de votre traitement, le personnel médical ou une infirmière pourra réaliser l'injection d'Eksunbi.
- Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous réaliserez vous-même vos injections d'Eksunbi. Dans ce cas vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter Eksunbi vous-même.
- Pour les instructions sur comment injecter Eksunbi, consultez la rubrique « Instructions pour l'administration » à la fin de cette notice.

Parlez à votre médecin de toute question sur l'auto-injection d'Eksunbi.

Si vous avez utilisé plus d'Eksunbi que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Eksunbi ou si vous en avez trop reçu, parlez-en immédiatement à un médecin ou un pharmacien. Gardez toujours sur vous l'emballage extérieur, même s'il est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Eksunbi

Si vous oubliez une dose, contactez votre médecin ou pharmacien. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Eksunbi

Il n'est pas dangereux d'arrêter d'utiliser l'ustekinumab. Cependant, si vous arrêtez, vos symptômes peuvent revenir.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Certains patients peuvent avoir des effets indésirables graves qui peuvent nécessiter un traitement urgent.

Réactions allergiques – elles peuvent nécessiter un traitement urgent. Informez votre médecin ou cherchez immédiatement une aide médicale d'urgence si vous constatez l'un des signes suivants.

- Les réactions allergiques graves (anaphylaxie) sont rares chez les personnes prenant l'ustekinumab (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000). Les signes incluent :
 - difficultés à respirer ou à avaler
 - pression sanguine basse, ce qui peut provoquer des vertiges et des légers étourdissements
 - gonflement de la face, des lèvres, de la bouche ou de la gorge.
- Les signes fréquents d'une réaction allergique incluent éruptions cutanées et urticaire (ils peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Dans de rares cas, des réactions allergiques pulmonaires et une inflammation pulmonaire ont été signalées chez des patients traités par ustekinumab. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes comme la toux, l'essoufflement et la fièvre.

Si vous avez une réaction allergique grave, votre médecin peut décider que vous ne devez plus utiliser Eksunbi.

Infections - elles peuvent nécessiter un traitement urgent. Informez votre médecin immédiatement si vous constatez l'un des signes suivants.

- Les infections du nez ou de la gorge et les rhumes sont fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Les infections thoraciques sont peu fréquentes (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- L'inflammation des tissus sous la peau (cellulite) est peu fréquente (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- Les zona (un type d'éruption cutanée douloureuse avec des cloques) sont peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

L'ustekinumab peut altérer votre capacité à lutter contre les infections. Certaines infections peuvent devenir graves et peuvent comprendre des infections d'origine virale, fongique, bactérienne (notamment la tuberculose), ou parasitaire, y compris des infections survenant principalement chez les personnes présentant un système immunitaire plus faible (infections opportunistes). Des infections opportunistes du cerveau (encéphalite, méningite), des poumons et des yeux ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par ustekinumab.

Vous devez faire attention aux signes d'infection pendant que vous utilisez l'ustekinumab. Ceux-ci incluent :

- Fièvre, symptômes pseudo-grippaux, sueurs nocturnes, perte de poids
- Sensation de fatigue ou d'essoufflement ; toux qui ne passe pas
- Peau chaude, rouge et douloureuse, ou une éruption cutanée douloureuse avec des cloques
- Sensation de brûlure lorsque vous urinez
- Diarrhées
- Troubles visuels ou perte de la vue
- Maux de tête, raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées ou confusion.

Informez votre médecin immédiatement si vous constatez l'un de ces signes d'infection. Ils peuvent être des signes d'infections telles que des infections thoraciques, des infections de la peau, un zona ou des infections opportunistes, qui pourraient conduire à des complications graves. Informez votre médecin si vous avez une infection qui ne passe pas ou qui revient. Votre médecin peut décider que vous ne devez plus utiliser l'ustekinumab jusqu'à ce que l'infection soit partie. Informez également votre médecin si vous avez des coupures ou des plaies ouvertes car elles pourraient s'infecter.

Desquamation de la peau – l'augmentation de la rougeur et de la desquamation de la peau sur une surface corporelle plus étendue peuvent être des symptômes de psoriasis érythrodermique ou d'érythrodermie, qui sont des atteintes graves de la peau. Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous remarquez un de ces signes.

Autres effets indésirables

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

- Diarrhées
- Nausées
- Vomissements
- Sensations de fatigue
- Vertiges
- Mal de tête
- Démangeaisons (prurit)

- Douleurs du dos, des muscles ou des articulations
- Mal de gorge
- Rougeur et douleur au site d'injection
- Infection des sinus

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100):

- Infections dentaires
- Infection mycotique vaginale
- Dépression
- Nez bouché ou congestionné
- Saignement, ecchymose (bleu), induration, gonflement et démangeaisons au site d'injection
- Sensation de faiblesse
- Paupière tombante et muscles affaissés sur un côté du visage (« paralysie faciale » ou « paralysie dite de Bell »), ce qui est généralement temporaire
- Un changement de l'aspect du psoriasis avec rougeur et apparition de petites vésicules jaunes ou blanches, parfois accompagnées de fièvre (psoriasis pustuleux).
- Peau qui pèle (desquamation de la peau)
- Acné

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000):

- Rougeur et desquamation de la peau sur une surface corporelle plus étendue, qui peut démanger ou être douloureuse (érythrodermie). Des symptômes semblables se développent parfois dans le cadre de l'évolution naturelle de la maladie (psoriasis érythrodermique).
- Inflammation des petits vaisseaux sanguins, pouvant entraîner une éruption cutanée accompagnée de petits boutons rouges ou violet, de la fièvre ou des douleurs articulaires (vascularite).

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Formation de cloques sur la peau, potentiellement accompagnées d'une rougeur, de démangeaisons et de douleurs (pemphigoïde bulleuse).
- Lupus cutané ou syndrome de type lupus (éruption cutanée rouge, en relief, squameuse sur les zones de peau exposées au soleil, éventuellement associée à des douleurs articulaires).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Eksunbi

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
- Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Si nécessaire, les seringues préremplies individuelles peuvent aussi être conservées à température ambiante jusqu'à 30 °C pendant une période unique de 1 mois maximum dans le carton d'origine à l'abri de la lumière. Incrire la date à laquelle la seringue préremplie est retirée du réfrigérateur pour la première fois dans l'espace prévu à cet effet sur le carton. À la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur. Jeter la seringue si elle n'est pas utilisée dans un délai d'un (1) mois suivant sa conservation à température ambiante ou à la date de péremption initiale, si celle-ci est antérieure.
- Ne pas agiter les seringues préremplies d'Eksunbi. Une agitation prolongée et vigoureuse peut endommager le médicament.

N'utilisez pas ce médicament

- Après la date de péremption indiquée sur l'emballage après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Si vous remarquez que le liquide est décoloré, laiteux ou si vous voyez des particules étrangères qui flottent (voir rubrique 6 « Comment se présente Eksunbi et contenu de l'emballage extérieur »).
- Si vous savez ou pensez que le produit a pu être exposé à des températures extrêmes (telles qu'une congélation ou un réchauffement accidentel).
- Si le produit a été vigoureusement agité.

Eksunbi est à usage unique. Tout produit inutilisé restant dans la seringue doit être jeté. Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Eksunbi

- La substance active est l'ustekinumab. Chaque seringue préremplie contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 mL.
- Les autres composants sont : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80 (E 433), saccharose et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Eksunbi et contenu de l'emballage extérieur

Eksunbi est une solution injectable limpide, incolore à jaune clair. La solution peut contenir quelques petites particules protéiques translucides ou blanches. Elle est fournie dans un emballage cartonné contenant une seringue préremplie unidose en verre de 1 mL. Chaque seringue préremplie contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 mL de solution injectable.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ

Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas

Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa

Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: +35699644126

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Traçabilité :

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacéutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

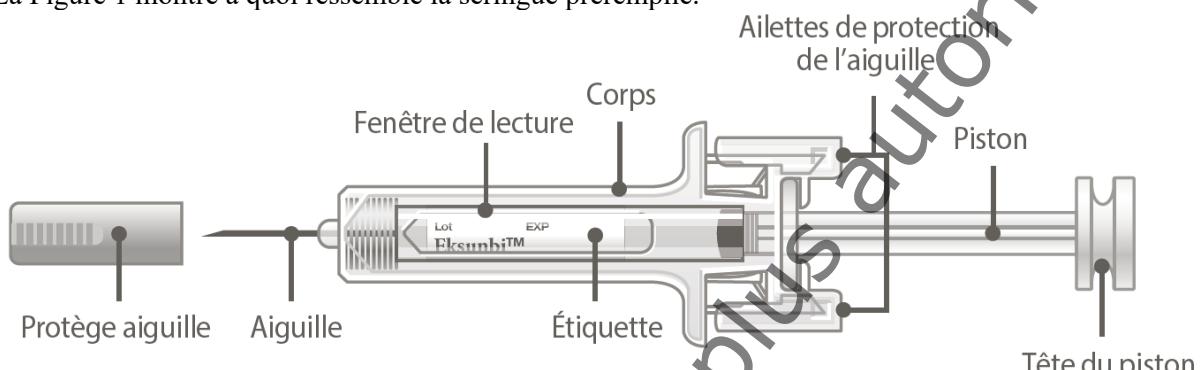
Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Instructions pour l'administration

Au début du traitement, votre professionnel de santé vous aidera à réaliser la première injection. Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous réaliserez vous-même vos injections d'Eksunbi. Dans ce cas, vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter Eksunbi vous-même. Si vous avez des questions sur l'auto-injection d'Eksunbi, parlez-en à votre médecin.

- Ne pas mélanger Eksunbi avec d'autres liquides pour injection.
- Ne pas agiter les seringues préremplies d'Eksunbi. Une agitation vigoureuse peut endommager le médicament. Ne pas utiliser le médicament s'il a été fortement agité.

La Figure 1 montre à quoi ressemble la seringue préremplie.



1. Contrôlez le nombre de seringues préremplies et préparez le matériel :

Préparation pour l'utilisation des seringues préremplies

- Sortez la(les) seringue(s) préremplie(s) du réfrigérateur. Laissez reposer la seringue préremplie en dehors de son emballage pendant une demi-heure environ. Ceci permettra au liquide d'atteindre une température confortable pour l'injection (température ambiante). Ne réchauffez pas la seringue préremplie d'une autre manière (par exemple, ne la réchauffez pas dans un four à micro-ondes ou en la plaçant dans de l'eau chaude). Ne retirez pas le protège aiguille de la seringue pendant le temps nécessaire à l'atteinte de la température ambiante
- Maintenez la seringue préremplie par le corps de la seringue avec l'aiguille protégée vers le haut
- Ne tenez pas la seringue par la tête du piston, le piston, les ailettes de protection de l'aiguille ou le protège aiguille
- Ne tirez à aucun moment sur le piston
- Ne retirez pas le protège aiguille de la seringue préremplie jusqu'à ce que ce soit le moment de le faire

Vérifiez la(les) seringue(s) préremplie(s) pour être sûr

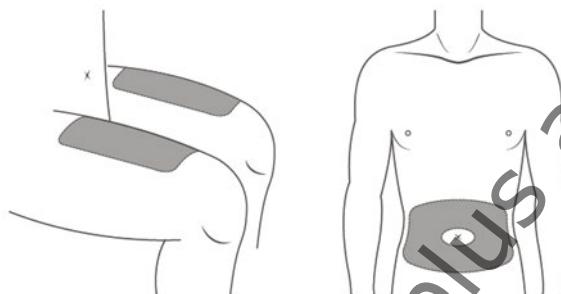
- que le nombre de seringues préremplies et le dosage sont corrects
 - Si votre posologie est de 45 mg vous allez recevoir une seringue préremplie d'Eksunbi 45 mg
 - Si votre posologie est de 90 mg vous allez recevoir deux seringues préremplies d'Eksunbi 45 mg et vous aurez besoin de vous faire deux injections. Choisissez 2 sites distincts pour réaliser ces injections (par exemple une injection dans la cuisse droite et l'autre injection dans la cuisse gauche), et réalisez ces injections l'une après l'autre.
- qu'il s'agit du bon médicament
- que la date de péremption n'est pas dépassée
- que la seringue préremplie n'est pas endommagée
- que la solution dans la seringue préremplie est limpide et incolore à jaune clair
- que la solution dans la seringue préremplie n'est pas décolorée ou laiteuse et ne contient aucune particule étrangère
- que la solution dans la seringue préremplie n'est pas congelée.

Rassemblez tout ce dont vous avez besoin et étalez le sur une surface propre. Ceci inclut des lingettes antiseptiques, du coton ou de la gaze et un container imperforable.

2. Choisissez et préparez le site d'injection :

Choisissez un site d'injection (voir la Figure 2)

- Eksunbi doit être administré par injection sous la peau (sous-cutanée)
- Le haut de la cuisse ou le pourtour du ventre (abdomen) à au moins 5 centimètres du nombril sont de bons endroits pour l'injection
- Si possible, ne pas utiliser les parties de la peau qui ont des lésions de psoriasis
- Si quelqu'un vous assiste pour faire l'injection, il pourra aussi choisir le haut des bras comme site d'injection.



*Les zones grises correspondent aux sites d'injection recommandés
Figure 2

Préparez le site d'injection

- Lavez-vous très bien les mains avec du savon et de l'eau chaude
- Essuyez l'endroit de la peau où vous allez recevoir l'injection avec une lingette antiseptique
- **Ne plus** toucher cet endroit avant de faire l'injection.
- **Ne pas** éventer ou souffler sur la surface propre

3. Retirez le protège aiguille (voir Figure 3) :

- Le protège aiguille ne doit **pas** être retiré tant que vous n'êtes pas prêt à injecter la dose
- Prenez la seringue préremplie, tenez la par le corps de la seringue avec une main
- Retirez le protège aiguille et jetez le. Ne touchez pas le piston pendant que vous faites cela

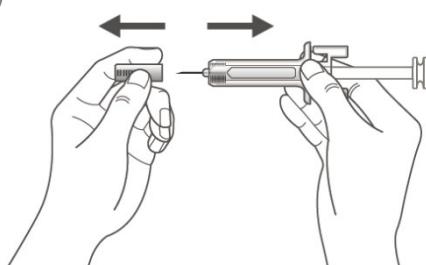


Figure 3

- Vous pouvez apercevoir une bulle d'air dans la seringue préremplie ou une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela est normal et ne nécessite pas d'être éliminé
- Ne touchez pas l'aiguille ou ne la laissez pas toucher une quelconque surface
- N'utilisez pas la seringue préremplie si elle tombe sans le protège aiguille. Si cela arrive, contactez votre médecin ou votre pharmacien
- Injectez la dose immédiatement après avoir retiré le protège aiguille.

4. Injection de la dose :

- Tenez la seringue préremplie avec une main entre le majeur et l'index et placez le pouce sur le haut de la tête du piston et utilisez l'autre main pour pincer doucement la peau propre entre le pouce et l'index. Ne pressez pas trop fort
- Ne tirez à aucun moment sur le piston
- En un geste unique et rapide, insérez l'aiguille à travers la peau aussi loin qu'elle peut aller (voir Figure 4)



Figure 4

- Injectez tout le médicament en poussant sur le piston jusqu'à ce que la tête du piston soit complètement entre les ailettes de protection de l'aiguille (voir Figure 5)



Figure 5

- Lorsque le piston est poussé aussi loin que possible, continuez de maintenir la pression sur la tête du piston, retirez l'aiguille et relâchez la peau (voir Figure 6)

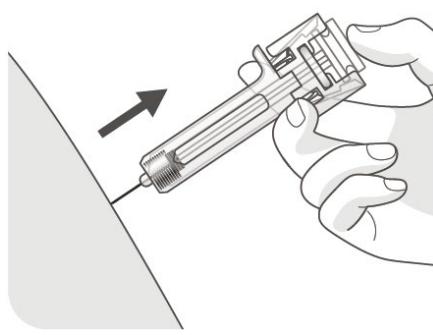


Figure 6

- Retirez doucement votre pouce de la tête du piston afin de permettre à la seringue vide de remonter jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement recouverte par le système de protection de l'aiguille, comme le montre la Figure 7 :

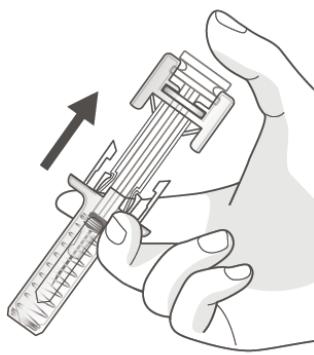


Figure 7

5. Après l'injection :

- Appliquez une lingette antiseptique sur le site d'injection et appuyez quelques secondes après l'injection.
- Il peut y avoir un peu de sang ou de liquide au niveau du site d'injection. Ceci est normal.
- Vous pouvez appuyer le coton ou la gaze sur le site d'injection et le maintenir pendant 10 secondes.
- Ne frottez pas la peau au niveau du site d'injection. Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

6. Élimination :

- Les seringues usagées doivent être placées dans un conteneur imperforable tel qu'une boîte à aiguilles (voir Figure 8). Pour votre sécurité et votre santé, ainsi que pour la sécurité des autres, ne réutilisez jamais une seringue. L'élimination des boîtes à aiguilles doit se faire conformément à la réglementation locale
- Les lingettes antiseptiques et autres fournitures peuvent être jetées dans votre poubelle.



Figure 8

Notice : Information de l'utilisateur

Eksunbi 90 mg solution injectable en seringue préremplie ustekinumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Cette notice a été écrite pour la personne prenant le médicament. Si vous êtes le parent ou le soignant qui administrera Eksunbi à un enfant, veuillez lire attentivement ces informations.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Eksunbi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Eksunbi
3. Comment utiliser Eksunbi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Eksunbi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Eksunbi et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Eksunbi

Eksunbi contient une substance active qui s'appelle ustekinumab, un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient spécifiquement à certaines protéines dans le corps.

Eksunbi appartient à un groupe de médicaments appelés « immunosuppresseurs ». Ces médicaments agissent en affaiblissant partiellement le système immunitaire.

Dans quel cas Eksunbi est-il utilisé

Eksunbi est utilisé pour le traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- Psoriasis en plaques (chez les adultes et les adolescents âgés de 6 ans et plus)
- Rhumatisme psoriasique (chez les adultes)
- Maladie de Crohn modérée à sévère (chez les adultes)
- Rectocolite hémorragique modérée à sévère (chez les adultes)

Psoriasis en plaques

Le psoriasis en plaques est une maladie de la peau qui provoque une inflammation affectant la peau et les ongles. Eksunbi réduira l'inflammation ainsi que d'autres signes de la maladie.

Eksunbi est utilisé chez les patients adultes souffrant de psoriasis en plaques modéré à sévère, qui ne peuvent pas utiliser la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie, ou lorsque ces traitements n'ont pas été efficaces.

Eksunbi est utilisé chez les enfants et adolescents âgés de 6 ans et plus atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, chez qui la photothérapie ou d'autres traitements systémiques ne peuvent être utilisés, ou lorsque ces traitements n'ont pas été efficaces.

Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire des articulations, habituellement associée à du psoriasis. Si vous avez un rhumatisme psoriasique actif, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments, vous pourrez recevoir Eksunbi afin de :

- Réduire les signes et symptômes de votre maladie.
- Améliorer votre état physique.
- Ralentir les atteintes de vos articulations.

Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de la maladie de Crohn, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments ou que vous y êtes intolérants, Eksunbi pourra vous être administré afin de réduire les signes et les symptômes de votre maladie.

Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire des intestins. Si vous êtes atteint de rectocolite hémorragique, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous ne répondez pas suffisamment bien à ces médicaments ou que vous y êtes intolérant, Eksunbi pourra vous être administré afin de réduire les signes et les symptômes de votre maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Eksunbi ?

N'utilisez jamais Eksunbi

- **Si vous êtes allergique à l'ustekinumab** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- **Si vous avez une infection évolutive** que votre médecin considère importante.

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des situations ci-dessus s'applique à vous, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Eksunbi.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Eksunbi. Votre médecin va vérifier votre état de santé avant chaque traitement. Assurez-vous d'informer votre médecin de toutes les maladies dont vous souffrez avant chaque traitement. Informez également votre médecin si vous avez été récemment à proximité de quelqu'un qui pourrait avoir la tuberculose. Votre médecin vous examinera et fera un test pour la tuberculose avant que vous preniez Eksunbi. Si votre médecin pense que vous êtes à risque pour la tuberculose, vous pourrez recevoir des médicaments pour la traiter.

Faites attention aux effets indésirables graves :

Eksunbi peut provoquer des effets indésirables graves, incluant des réactions allergiques et des infections. Vous devez faire attention à certains signes de maladie pendant que vous prenez Eksunbi. Consultez le paragraphe « Effets indésirables graves » dans la rubrique 4 pour une liste complète de ces effets indésirables.

Avant d'utiliser Eksunbi, informez votre médecin :

- **Si vous avez déjà eu une réaction allergique** à l'ustekinumab. Si vous n'êtes pas sûr, demandez à votre médecin.
- **Si vous avez déjà eu un cancer quel qu'en soit le type** – car les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab affaiblissent partiellement le système immunitaire. Ceci peut augmenter le risque de cancer.

- **Si vous avez été traité pour un psoriasis avec d'autres médicaments biologiques (un médicament produit à partir d'une source biologique et habituellement administré par injection) – le risque de cancer peut être plus élevé.**
- **Si vous avez ou avez récemment eu une infection.**
- **Si vous avez de nouvelles lésions ou des lésions qui évoluent sur les zones de psoriasis ou sur la peau saine.**
- **Si vous prenez d'autres traitements pour le psoriasis et/ou le rhumatisme psoriasique –** tels qu'un autre immunosupresseur ou une photothérapie (quand votre corps est traité avec un type de lumière ultra-violet (UV)). Ces traitements peuvent également affaiblir partiellement le système immunitaire. L'utilisation simultanée de ces traitements avec l'ustekinumab n'a pas été étudiée. Cependant, il est possible que cela augmente le risque de maladies liées à un système immunitaire plus faible.
- **Si vous recevez ou avez déjà reçu des injections pour traiter les allergies –** on ne sait pas si l'ustekinumab peut les affecter.
- **Si vous avez 65 ans ou plus –** vous pouvez être plus sujet aux infections.

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des situations ci-dessus s'applique à vous, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Eksunbi.

Certains patients ont présenté des réactions de type lupus, notamment un lupus cutané ou un syndrome de type lupus, au cours du traitement par ustekinumab. Consultez immédiatement un médecin si vous développez une éruption cutanée rouge, en relief, squameuse, comportant parfois une bordure plus foncée, sur les zones de peau exposées au soleil ou associée à des douleurs articulaires.

Crise cardiaque et accident vasculaire cérébral (AVC)

Des crises cardiaques et des AVC ont été observés dans une étude chez des patients atteints de psoriasis traités par ustekinumab. Votre médecin vérifiera régulièrement vos facteurs de risque de maladie cardiaque et d'AVC afin de s'assurer qu'ils sont traités de manière adéquate. Consultez immédiatement un médecin si vous développez des douleurs thoraciques, une faiblesse ou des sensations anormales d'un côté de votre corps, un affaissement du visage ou des anomalies de la parole ou de la vue.

Enfants et adolescents

L'ustekinumab n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints de psoriasis, ou chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints de rhumatisme psoriasique ou d'une maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments, vaccins et Eksunbi

Informez votre médecin ou pharmacien :

- Si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.
- Si vous êtes récemment fait ou allez vous faire vacciner. Certains types de vaccins (vaccins vivants) ne doivent pas être administrés pendant l'utilisation d'Eksunbi.
- Si vous avez reçu Eksunbi pendant votre grossesse, informez le médecin s'occupant de votre bébé de votre traitement par Eksunbi avant que votre bébé ne reçoive un vaccin quel qu'il soit, notamment les vaccins vivants, tels que le vaccin BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose). Les vaccins vivants ne sont pas recommandés pour votre bébé au cours des douze premiers mois après la naissance si vous avez reçu Eksunbi pendant la grossesse, à moins que le médecin de votre bébé ne recommande le contraire.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Il n'a pas été observé de risque accru de malformations congénitales chez les bébés exposés à l'ustekinumab in utero. Cependant, l'expérience clinique avec l'ustekinumab chez les femmes enceintes est limitée. Il est ainsi préférable d'éviter l'utilisation d'ustekinumab en cas de grossesse.

- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter de tomber enceinte et vous devez prendre une contraception adaptée pendant toute l'utilisation de l'ustekinumab et jusqu'à 15 semaines au moins après le dernier traitement par ustekinumab.
- Eksunbi peut traverser la barrière placentaire et passer chez le bébé à naître. Si vous avez reçu Eksunbi au cours de votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé de contracter une infection.
- Si vous avez reçu Eksunbi pendant votre grossesse, il est important que vous informez les médecins et les autres professionnels de santé s'occupant de votre bébé avant qu'il ne reçoive un vaccin quel qu'il soit. Les vaccins vivants, tels que le vaccin BCG (utilisé pour prévenir la tuberculose), ne sont pas recommandés pour votre bébé au cours des douze premiers mois après la naissance si vous avez reçu Eksunbi pendant la grossesse, à moins que le médecin de votre bébé ne recommande le contraire.
- L'ustekinumab peut passer en très faible quantité dans le lait maternel. Si vous allaitez ou pensez allaiter, demandez conseil à votre médecin. Vous devez décider avec lui si vous devez plutôt allaiter ou utiliser l'ustekinumab. Ne faites pas les deux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'ustekinumab n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Eksunbi contient du polysorbate 80 (E433)

Ce médicament contient 0,04 mg de polysorbate 80 (E433) par seringue préremplie (1 ml) équivalent à 0,04 mg/ml. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment utiliser Eksunbi ?

Eksunbi doit être utilisé sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des maladies pour lesquelles Eksunbi est destiné.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Parlez avec votre médecin afin de savoir quand vous recevrez vos injections et quand vous aurez vos rendez-vous de suivi.

Quelle quantité d'Eksunbi est administrée ?

Votre médecin déterminera la quantité d'Eksunbi dont vous avez besoin et la durée du traitement.

Adultes âgés de 18 ans et plus

Psoriasis ou Rhumatisme psoriasique

- La dose initiale recommandée est 45 mg d'Eksunbi. Pour les patients pesant plus de 100 kilogrammes (kg), la dose initiale est de 90 mg au lieu de 45 mg.
- Après la dose initiale, vous recevrez la dose suivante 4 semaines après, puis ensuite toutes les 12 semaines. Les doses suivantes sont en général les mêmes que la dose initiale.

Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique

- Pendant le traitement, la première dose d'environ 6 mg/kg d'Eksunbi sera administrée par votre médecin à l'aide d'une perfusion dans une veine de votre bras (perfusion intraveineuse). Après la dose initiale, vous recevrez la dose suivante de 90 mg d'Eksunbi par une injection sous la peau (« sous-cutanée ») après 8 semaines, puis toutes les 12 semaines par la suite.
- Chez certains patients, après la première injection sous la peau, Eksunbi 90 mg peut être administré toutes les 8 semaines. Votre médecin décidera quand vous devez recevoir votre prochaine dose.

Enfants et adolescents âgés de 6 ans ou plus

Psoriasis

- Eksunbi n'est pas indiqué pour le psoriasis en plaque pédiatrique pour les patients pesant moins de 60 kg, car Eksunbi est disponible uniquement en seringues préremplies de 45 et 90 mg pour injection sous-cutanée. Par conséquent, si une dose de volume différent est requise, d'autres produits à base d'ustekinumab permettant cette alternative doivent être utilisés.
- Votre médecin établira la bonne dose pour vous, y compris la quantité (le volume) d'Eksunbi devant être injectée pour obtenir la bonne dose qui dépendra de votre poids au moment de chaque administration.
- Si vous pesez de 60 kg à 100 kg, la dose recommandée est de 45 mg d'Eksunbi.
- Si vous pesez plus de 100 kg, la dose recommandée est de 90 mg d'Eksunbi.
- La dose suivante sera à administrer 4 semaines après la dose initiale, puis toutes les 12 semaines.

Comment Eksunbi est administré

- Eksunbi est administré par injection sous la peau (« sous-cutanée »). Au début de votre traitement, le personnel médical ou une infirmière pourra réaliser l'injection d'Eksunbi.
- Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous réaliserez vous-même vos injections d'Eksunbi. Dans ce cas vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter Eksunbi vous-même.
- Pour les instructions sur comment injecter Eksunbi, consultez la rubrique « Instructions pour l'administration » à la fin de cette notice.

Parlez à votre médecin de toute question sur l'auto-injection d'Eksunbi.

Si vous avez utilisé plus d'Eksunbi que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus d'Eksunbi ou si vous en avez trop reçu, parlez-en immédiatement à un médecin ou un pharmacien. Gardez toujours sur vous l'emballage extérieur, même s'il est vide.

Si vous oubliez d'utiliser Eksunbi

Si vous oubliez une dose, contactez votre médecin ou pharmacien. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Eksunbi

Il n'est pas dangereux d'arrêter d'utiliser l'ustekinumab. Cependant, si vous arrêtez, vos symptômes peuvent revenir.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Certains patients peuvent avoir des effets indésirables graves qui peuvent nécessiter un traitement urgent.

Réactions allergiques – elles peuvent nécessiter un traitement urgent. Informez votre médecin ou cherchez immédiatement une aide médicale d'urgence si vous constatez l'un des signes suivants.

- Les réactions allergiques graves (anaphylaxie) sont rares chez les personnes prenant l'ustekinumab (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000). Les signes incluent :
 - difficultés à respirer ou à avaler
 - pression sanguine basse, ce qui peut provoquer des vertiges et des légers étourdissements
 - gonflement de la face, des lèvres, de la bouche ou de la gorge.

- Les signes fréquents d'une réaction allergique incluent éruptions cutanées et urticaire (ils peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Dans de rares cas, des réactions allergiques pulmonaires et une inflammation pulmonaire ont été signalées chez des patients traités par ustekinumab. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes comme la toux, l'essoufflement et la fièvre.

Si vous avez une réaction allergique grave, votre médecin peut décider que vous ne devez plus utiliser Eksunbi.

Infections - elles peuvent nécessiter un traitement urgent. Informez votre médecin immédiatement si vous constatez l'un des signes suivants.

- Les infections du nez ou de la gorge et les rhumes sont fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Les infections thoraciques sont peu fréquentes (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- L'inflammation des tissus sous la peau (cellulite) est peu fréquente (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)
- Les zona (un type d'éruption cutanée douloureuse avec des cloques) sont peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

L'ustekinumab peut altérer votre capacité à lutter contre les infections. Certaines infections peuvent devenir graves et peuvent comprendre des infections d'origine virale, fongique, bactérienne (notamment la tuberculose), ou parasitaire, y compris des infections survenant principalement chez les personnes présentant un système immunitaire plus faible (infections opportunistes). Des infections opportunistes du cerveau (encéphalite, méningite), des poumons et des yeux ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par ustekinumab.

Vous devez faire attention aux signes d'infection pendant que vous utilisez l'ustekinumab. Ceux-ci incluent :

- Fièvre, symptômes pseudo-grippaux, sueurs nocturnes, perte de poids
- Sensation de fatigue ou d'essoufflement ; toux qui ne passe pas
- Peau chaude, rouge et douloureuse, ou une éruption cutanée douloureuse avec des cloques
- Sensation de brûlure lorsque vous urinez
- Diarrhées
- Troubles visuels ou perte de la vue
- Maux de tête, raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées ou confusion.

Informez votre médecin immédiatement si vous constatez l'un de ces signes d'infection. Ils peuvent être des signes d'infections telles que des infections thoraciques, des infections de la peau, un zona ou des infections opportunistes, qui pourraient conduire à des complications graves. Informez votre médecin si vous avez une infection qui ne passe pas ou qui revient. Votre médecin peut décider que vous ne devez plus utiliser l'ustekinumab jusqu'à ce que l'infection soit partie. Informez également votre médecin si vous avez des coupures ou des plaies ouvertes car elles pourraient s'infecter.

Desquamation de la peau – l'augmentation de la rougeur et de la desquamation de la peau sur une surface corporelle plus étendue peuvent être des symptômes de psoriasis érythrodermique ou d'érythrodermie, qui sont des atteintes graves de la peau. Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous remarquez un de ces signes.

Autres effets indésirables

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

- Diarrhées
- Nausées
- Vomissements
- Sensations de fatigue

- Vertiges
- Mal de tête
- Démangeaisons (prurit)
- Douleurs du dos, des muscles ou des articulations
- Mal de gorge
- Rougeur et douleur au site d'injection
- Infection des sinus

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100):

- Infections dentaires
- Infection mycotique vaginale
- Dépression
- Nez bouché ou congestionné
- Saignement, ecchymose (bleu), induration, gonflement et démangeaisons au site d'injection
- Sensation de faiblesse
- Paupière tombante et muscles affaissés sur un côté du visage (« paralysie faciale » ou « paralysie dite de Bell »), ce qui est généralement temporaire
- Un changement de l'aspect du psoriasis avec rougeur et apparition de petites vésicules jaunes ou blanches, parfois accompagnées de fièvre (psoriasis pustuleux).
- Peau qui pèle (desquamation de la peau)
- Acné

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000):

- Rougeur et desquamation de la peau sur une surface corporelle plus étendue, qui peut démanger ou être douloureuse (érythrodermie). Des symptômes semblables se développent parfois dans le cadre de l'évolution naturelle de la maladie (psoriasis érythrodermique).
- Inflammation des petits vaisseaux sanguins, pouvant entraîner une éruption cutanée accompagnée de petits boutons rouges ou violets, de la fièvre ou des douleurs articulaires (vascularite)

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Formation de cloques sur la peau, potentiellement accompagnées d'une rougeur, de démangeaisons et de douleurs (pemphigoïde bulleuse).
- Lupus cutané ou syndrome de type lupus (éruption cutanée rouge, en relief, squameuse sur les zones de peau exposées au soleil, éventuellement associée à des douleurs articulaires).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Eksunbi

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
- Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Si nécessaire, les seringues préremplies individuelles peuvent aussi être conservées à température ambiante jusqu'à 30 °C pendant une période unique de 1 mois maximum dans le carton d'origine à l'abri de la lumière. Incrire la date à laquelle la seringue préremplie est retirée du réfrigérateur pour la première fois dans l'espace prévu à cet effet sur le carton. À la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur. Jeter la seringue si elle n'est pas utilisée dans un délai d'un (1) mois suivant sa conservation à température ambiante ou à la date de péremption initiale, si celle-ci est antérieure.

- Ne pas agiter les seringues préremplies d'Eksunbi. Une agitation prolongée et vigoureuse peut endommager le médicament.

N'utilisez pas ce médicament

- Après la date de péremption indiquée sur l'emballage après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Si vous remarquez que le liquide est décoloré, laiteux ou si vous voyez des particules étrangères qui flottent (voir rubrique 6 « Comment se présente Eksunbi et contenu de l'emballage extérieur »).
- Si vous savez ou pensez que le produit a pu être exposé à des températures extrêmes (telles qu'une congélation ou un réchauffement accidentel).
- Si le produit a été vigoureusement agité.

Eksunbi est à usage unique. Tout produit inutilisé restant dans la seringue doit être jeté. Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Eksunbi

- La substance active est l'ustekinumab. Chaque seringue préremplie contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 mL.
- Les autres composants sont : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80 (E 433), saccharose et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Eksunbi et contenu de l'emballage extérieur

Eksunbi est une solution injectable limpide, incolore à jaune clair. La solution peut contenir quelques petites particules protéiques translucides ou blanches. Elle est fournie dans un emballage cartonné contenant une seringue préremplie unidose en verre de 1 mL. Chaque seringue préremplie contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 mL de solution injectable.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Samsung Bioepis NL. B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Traçabilité :

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Autres sources d'informations

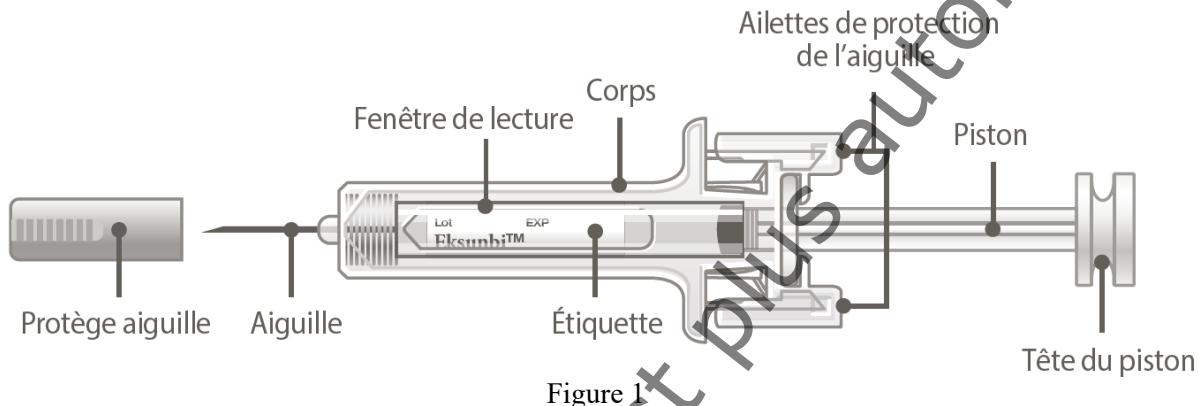
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

Instructions pour l'administration

Au début du traitement, votre professionnel de santé vous aidera à réaliser la première injection. Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous réaliserez vous-même vos injections d'Eksunbi. Dans ce cas, vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter Eksunbi vous-même. Si vous avez des questions sur l'auto-injection d'Eksunbi, parlez-en à votre médecin.

- Ne pas mélanger Eksunbi avec d'autres liquides pour injection.
- Ne pas agiter les seringues préremplies d'Eksunbi. Une agitation vigoureuse peut endommager le médicament. Ne pas utiliser le médicament s'il a été fortement agité.

La Figure 1 montre à quoi ressemble la seringue préremplie.



1. Contrôlez le nombre de seringues préremplies et préparez le matériel :

Préparation pour l'utilisation des seringues préremplies

- Sortez la(les) seringue(s) préremplie(s) du réfrigérateur. Laissez reposer la seringue préremplie en dehors de son emballage pendant une demi-heure environ. Ceci permettra au liquide d'atteindre une température confortable pour l'injection (température ambiante). Ne réchauffez pas la seringue préremplie d'une autre manière (par exemple, ne la réchauffez pas dans un four à micro-ondes ou en la plaçant dans de l'eau chaude). Ne retirez pas le protège aiguille de la seringue pendant le temps nécessaire à l'atteinte de la température ambiante
- Maintenez la seringue préremplie par le corps de la seringue avec l'aiguille protégée vers le haut
- Ne tenez pas la seringue par la tête du piston, le piston, les ailettes de protection de l'aiguille ou le protège aiguille
- Ne tirez à aucun moment sur le piston
- Ne retirez pas le protège aiguille de la seringue préremplie jusqu'à ce que ce soit le moment de le faire

Vérifiez la(les) seringue(s) préremplie(s) pour être sûr

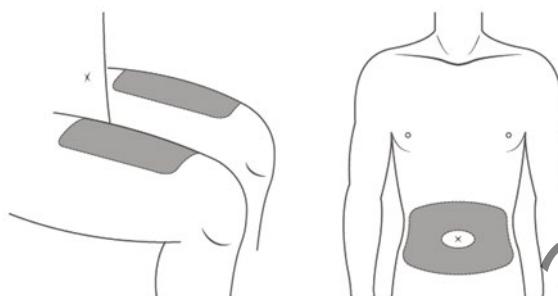
- que le nombre de seringues préremplies et le dosage sont corrects
 - Si votre posologie est de 90 mg vous allez recevoir une seringue préremplie d'Eksunbi 90 mg.
- qu'il s'agit du bon médicament
- que la date de péremption n'est pas dépassée
- que la seringue préremplie n'est pas endommagée
- que la solution dans la seringue préremplie est limpide et incolore à jaune clair
- que la solution dans la seringue préremplie n'est pas décolorée ou laiteuse et ne contient aucune particule étrangère
- que la solution dans la seringue préremplie n'est pas congelée.

Rassembliez tout ce dont vous avez besoin et étalez le sur une surface propre. Ceci inclut des lingettes antiseptiques, du coton ou de la gaze et un container imperforable.

2. Choisissez et préparez le site d'injection :

Choisissez un site d'injection (voir la Figure 2)

- Eksunbi doit être administré par injection sous la peau (sous-cutanée)
- Le haut de la cuisse ou le pourtour du ventre (abdomen) à au moins 5 centimètres du nombril sont de bons endroits pour l'injection
- Si possible, ne pas utiliser les parties de la peau qui ont des lésions de psoriasis
- Si quelqu'un vous assiste pour faire l'injection, il pourra aussi choisir le haut des bras comme site d'injection.



*Les zones grises correspondent aux sites d'injection recommandés

Figure 2

Préparez le site d'injection

- Lavez-vous très bien les mains avec du savon et de l'eau chaude
- Essuyez l'endroit de la peau où vous allez recevoir l'injection avec une lingette antiseptique
- **Ne plus** toucher cet endroit avant de faire l'injection.
- **Ne pas** éventer ou souffler sur la surface propre

3. Retirez le protège aiguille (voir Figure 3) :

- Le protège aiguille ne doit **pas** être retiré tant que vous n'êtes pas prêt à injecter la dose
- Prenez la seringue préremplie, tenez la par le corps de la seringue avec une main
- Retirez le protège aiguille et jetez-le. Ne touchez pas le piston pendant que vous faites cela

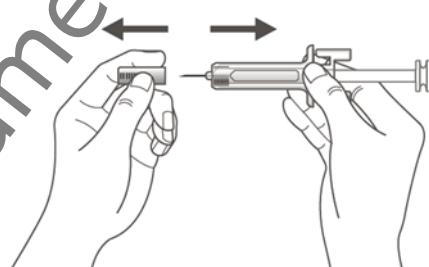


Figure 3

- Vous pouvez apercevoir une bulle d'air dans la seringue préremplie ou une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela est normal et ne nécessite pas d'être éliminé
- Ne touchez pas l'aiguille ou ne la laissez pas toucher une quelconque surface
- N'utilisez pas la seringue préremplie si elle tombe sans le protège aiguille. Si cela arrive, contactez votre médecin ou votre pharmacien
- Injectez la dose immédiatement après avoir retiré le protège aiguille.

4. Injection de la dose :

- Tenez la seringue préremplie avec une main entre le majeur et l'index et placez le pouce sur le haut de la tête du piston et utilisez l'autre main pour pincer doucement la peau propre entre le pouce et l'index. Ne pressez pas trop fort
- Ne tirez à aucun moment sur le piston

- En un geste unique et rapide, insérez l'aiguille à travers la peau aussi loin qu'elle peut aller (voir Figure 4)



Figure 4

- Injectez tout le médicament en poussant sur le piston jusqu'à ce que la tête du piston soit complètement entre les ailettes de protection de l'aiguille (voir Figure 5)

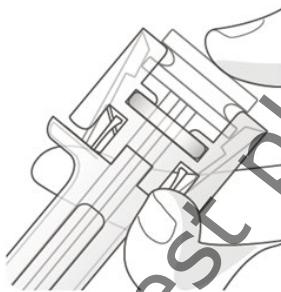


Figure 5

- Lorsque le piston est poussé aussi loin que possible, continuez de maintenir la pression sur la tête du piston, retirez l'aiguille et relâchez la peau (voir Figure 6)

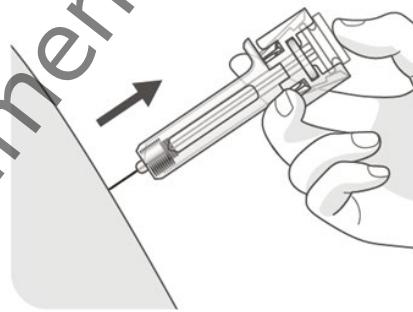


Figure 6

- Retirez doucement votre pouce de la tête du piston afin de permettre à la seringue vide de remonter jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement recouverte par le système de protection de l'aiguille, comme le montre la Figure 7 :

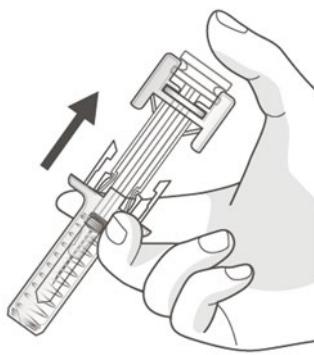


Figure 7

5. Après l'injection :

- Appliquez une lingette antiseptique sur le site d'injection et appuyez quelques secondes après l'injection.
- Il peut y avoir un peu de sang ou de liquide au niveau du site d'injection. Ceci est normal.
- Vous pouvez appuyer le coton ou la gaze sur le site d'injection et le maintenir pendant 10 secondes.
- Ne frottez pas la peau au niveau du site d'injection. Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

6. Élimination :

- Les seringues usagées doivent être placées dans un conteneur imperforable tel qu'une boîte à aiguilles (voir Figure 8). Pour votre sécurité et votre santé, ainsi que pour la sécurité des autres, ne réutilisez jamais une seringue. L'élimination des boîtes à aiguilles doit se faire conformément à la réglementation locale
- Les lingettes antiseptiques et autres fournitures peuvent être jetées dans votre poubelle.



Figure 8