

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ 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**

IMULDOSA 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 IgG1 $\kappa$  anti interleukine (IL)-12/23 entièrement humain produit par une lignée cellulaire murine de myélome en utilisant une technique d'ADN recombinant.

### Excipients à effet notoire

#### Teneur en sodium

Chaque dose contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium.

#### Teneur en polysorbate

Chaque volume unitaire contient 11,1 mg de polysorbate 80, ce qui équivaut à 10,4 mg par dose de 130 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution à diluer pour perfusion.

La solution est incolore à jaune clair et limpide à légèrement opalescente.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### Maladie de Crohn

IMULDOSA 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 $\alpha$ , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

IMULDOSA 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. IMULDOSA solution à diluer pour perfusion doit uniquement être utilisé pour la dose d'induction par voie intraveineuse.

#### Posologie

#### Maladie de Crohn

Le traitement par IMULDOSA 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 IMULDOSA 130 mg indiqué dans le Tableau 1 (voir rubrique 6.6 pour la préparation).

*Tableau 1 Dose intraveineuse initiale d'IMULDOSA*

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

<sup>a</sup> 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 des RCP d'IMULDOSA solution injectable (flacon) et solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli.

#### *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 de l'ustekinumab dans le traitement de la maladie de Crohn chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

IMULDOSA 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 de marque 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 de 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'IMULDOSA 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 IMULDOSA, les patients doivent être examinés pour dépister une infection tuberculeuse. IMULDOSA 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'IMULDOSA. Un traitement anti-tuberculeux doit également être envisagé avant l'initiation d'IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 de 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 IMULDOSA 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 angioedèmes 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'IMULDOSA 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 IMULDOSA. 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 de l'ustekinumab. Avant toute vaccination par un traitement vivant viral ou bactérien, le traitement par IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 immunosuppresseur concomitant

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 méthotrexate (MTX) influence la sécurité ou l'efficacité de l'ustekinumab. Dans les études sur la maladie de Crohn, 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 IMULDOSA 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 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. IMULDOSA 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 ( $\geq 65$ ans)

Chez les sujets âgés de 65 ans et plus ayant reçu de 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

IMULDOSA contient moins d'1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ». IMULDOSA 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).

### Teneur en polysorbate

IMULDOSA contient 11,1 mg de polysorbate 80 par volume unitaire, ce qui équivaut à 10,4 mg par dose de 130 mg.

Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

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

Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés de manière concomitante avec IMULDOSA.

L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à

l'ustékinumab

*in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustékinumab 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'ustékinumab 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'ustékinumab 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'ustékinumab 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 par une exposition préalable à des agents anti-TNF $\alpha$  chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de la maladie de Crohn.

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 de l'ustekinumab. Dans les études sur la maladie de Crohn, 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 d'IMULDOSA 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. A 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 IMULDOSA doit être évalué, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement par IMULDOSA 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

IMULDOSA 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 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.

##### 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 et 1 749 atteints de maladie de Crohn). 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 ou de maladie de Crohn pendant au moins 6 mois (4 577 patients) ou au moins 1 an (3 648 patients). 2 194 patients atteints de psoriasis ou de maladie de Crohn, 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 et la maladie de Crohn, 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, angioedème)
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 : 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 et de la maladie de Crohn, 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 et la maladie de Crohn, représentant 15 227 patient-années d'exposition à l'ustekinumab chez 6 710 patients, le suivi médian était de 1,2 année ; 1,7 années pour les études dans les maladies psoriasiques et 0,6 année pour les études dans la maladie de Crohn. 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 et la maladie de Crohn, 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 et la maladie de Crohn, 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 et 0,6 année pour les études dans la maladie de Crohn. 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 patients-année 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 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, 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.

IMULDOSA 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 participent 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 et la maladie de Crohn.

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 et sur la maladie de Crohn 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.

#### 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 polysaccharidique 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]  $\geq 220$  et  $\leq 450$ ). 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  $\geq$  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 $\alpha$ . Environ 48% des patients avaient présenté un échec lors d'1 précédent traitement anti-TNF $\alpha$  et 52% avaient échoué à 2 ou 3 précédents traitements anti-TNF $\alpha$ . 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 $\alpha$ .

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 $\alpha$  (68,6%) ou avaient précédemment reçu un traitement anti-TNF $\alpha$  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%) <sup>a</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>a</sup>
Réponse clinique (100 points), semaine 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) <sup>b</sup>	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>a</sup>
Réponse clinique (100 points), semaine 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>a</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>a</sup>
Réponse 70 points, semaine 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
Réponse 70 points, semaine 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>b</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>a</sup>

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 $\alpha$

\*\* Échec des traitements conventionnels

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

<sup>b</sup> 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 des RCP d'IMULDOSA Solution injectable (flacon) et Solution injectable 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)*

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

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

<sup>‡</sup> Patients ayant présenté un échec sous traitement conventionnel, mais pas sous traitement anti-TNF $\alpha$

<sup>§</sup> Patients réfractaires/intolérants aux anti-TNF $\alpha$

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

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

<sup>c</sup> 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.

#### 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. 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 (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.

#### 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 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, 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 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, CNTO1275CRD1003, 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 dextrométhorphan (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**

EDTA sel disodique dihydraté (E385)  
L-histidine  
Chlorhydrate monohydraté de L-histidine  
L-méthionine  
Polysorbate 80 (E433)  
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. IMULDOSA doit être dilué uniquement avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%). IMULDOSA ne doit pas être administré de manière concomitante avec d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.  
Ne pas congeler.

Après dilution, la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à 23°C - 27°C, ou 7 jours à 2°C - 8°C.



Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé 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 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A 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 pelliculé en caoutchouc-butyle. IMULDOSA 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 IMULDOSA. Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement à la recherche de particules ou d'un changement de coloration. La solution est incolore à jaune clair et limpide à légèrement opalescente. Le médicament ne doit pas être utilisé si la solution est décolorée ou laiteuse, ou si des particules étrangères sont présentes.

##### Dilution

IMULDOSA 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'IMULDOSA nécessaires sur la base du poids du patient (voir rubrique 4.2, Tableau 1). Chaque flacon de 26 mL d'IMULDOSA contient 130 mg d'ustekinumab. Utiliser uniquement des flacons entiers d'IMULDOSA.
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'ABSIMKY à ajouter. (jeter 26 mL de chlorure de sodium pour chaque flacon d'IMULDOSA nécessaire, pour 2 flacons - jeter 52 mL, pour 3 flacons - jeter 78 mL, pour 4 flacons - jeter 104 mL).
3. Prélever 26 mL d'IMULDOSA 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 24 heures suivant la dilution dans la poche de 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona  
Espagne

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

EU/1/24/1872/003

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

Date de première autorisation: 12 décembre 2024

**10. DATE DE MISE À 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 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

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

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

IMULDOSA 45 mg solution injectable en seringue préremplie.

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

IMULDOSA 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 murine de myélome en utilisant une technique d'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque volume unitaire contient 0,02 mg de polysorbate 80, ce qui équivaut à 0,02 mg par dose de 45 mg.

Chaque volume unitaire contient 0,05 mg de polysorbate 80, ce qui équivaut à 0,04 mg par dose de 90 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

IMULDOSA 45 mg solution injectable en seringue préremplie (solution injectable)

IMULDOSA 90 mg solution injectable en seringue préremplie (solution injectable)

La solution est incolore à jaune clair et limpide à légèrement opalescente.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Psoriasis en plaques

IMULDOSA 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

IMULDOSA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir 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)

IMULDOSA, 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

IMULDOSA 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 $\alpha$ , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

IMULDOSA 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 IMULDOSA est indiqué.

#### Posologie

##### Psoriasis en plaques

La posologie recommandée d'IMULDOSA 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 3).

#### Rhumatisme psoriasique (RP)

La posologie recommandée d'IMULDOSA 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 ( $\geq 65$ ans)*

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

##### *Insuffisance rénale et hépatique*

L'ustékinumab 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'ustékinumab 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'IMULDOSA en fonction du poids corporel est indiquée ci-

dessous (Tableau 1). IMULDOSA doit être administré aux Semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.

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

Poids au moment de l'administration	Dose recommandée
< 60 kg*	-
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg
* IMULDOSA n'est pas disponible pour les patients qui nécessitent moins d'une dose complète de 45 mg. Si une dose alternative est nécessaire, d'autres médicaments à base d'ustekinumab permettant ceci doivent être utilisés.	

Il n'existe aucune forme posologique d'IMULDOSA permettant une administration en fonction du 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 en utilisant un autre médicament à base d'ustekinumab, une solution injectable de 45 mg en flacons proposant une posologie basée sur le poids.

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

#### Maladie de Crohn

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

La première administration par voie sous-cutanée d'IMULDOSA 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 IMULDOSA. Chez les patients qui ont répondu au traitement par IMULDOSA, les corticoïdes peuvent être diminués ou arrêtés conformément aux pratiques cliniques.

Dans la maladie de Crohn, 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*

IMULDOSA 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'ustékinumab dans la maladie de Crohn chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

IMULDOSA 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 IMULDOSA 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'IMULDOSA 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 de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

### Infections

L'ustékinumab 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 de l'ustékinumab (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 ustékinumab.

Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation d'IMULDOSA 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 IMULDOSA, les patients doivent être examinés pour dépister une infection tuberculeuse. IMULDOSA 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'IMULDOSA. Un traitement anti-tuberculeux doit également être envisagé avant l'initiation d'IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 de 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 angioedèmes 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'IMULDOSA doit être interrompue (voir rubrique 4.8).

##### *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 l'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 IMULDOSA. 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 de l'ustekinumab. Avant

toute vaccination par un traitement vivant viral ou bactérien, le traitement par IMULDOSA 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'ustékinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustékinumab 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'ustékinumab chez le nourrisson sont indétectables.

Les patients recevant IMULDOSA peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants.

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

#### Traitement immunosuppresseur concomitant

Dans les études sur le psoriasis, la sécurité et l'efficacité de l'ustékinumab 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'ustékinumab.

Dans les études sur la maladie de Crohn, l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs ou de corticoïdes n'a pas semblé influencer la sécurité ou l'efficacité de l'ustékinumab. Des précautions doivent être prises avant l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs avec IMULDOSA ou lors du relais après d'autres immunosuppresseurs biologiques (voir rubrique 4.5).

#### Immunothérapie

L'ustékinumab n'a pas été évalué chez des patients qui ont bénéficié d'une immunothérapie allergénique. On ne sait pas si l'ustékinumab 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 ustékinumab (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. IMULDOSA 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 ustékinumab, 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'ustékinumab doit être arrêté et un traitement approprié initié.

#### Populations particulières

##### Sujets âgés ( $\geq 65$ ans)

Chez les sujets âgés de 65 ans et plus ayant reçu de l'ustékinumab, 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.

#### Teneur en polysorbate

IMULDOSA contient 0,02 mg de polysorbate 80 par volume unitaire, ce qui équivaut à 0,02 mg par dose de 45 mg.

IMULDOSA contient 0,05 mg de polysorbate 80 par volume unitaire, ce qui équivaut à 0,04 mg par dose de 90 mg.

Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

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

Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés de manière concomitante avec IMULDOSA. L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustékinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustékinumab 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'ustékinumab 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'ustékinumab 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 concomitairement par ces médicaments pendant au moins 90% de la période étudiée. La pharmacocinétique de l'ustékinumab 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 par une exposition préalable à des agents anti-TNF $\alpha$  chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de la maladie de Crohn.

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'ustékinumab 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'ustékinumab. Dans les études sur la maladie de Crohn, l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs ou de corticoïdes n'a pas semblé influencer la sécurité ou l'efficacité de l'ustékinumab (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'ustékinumab, 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 d'IMULDOSA pendant la grossesse.

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

L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustékinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustékinumab 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'ustékinumab chez le nourrisson sont indétectables.

#### Allaitement

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

#### Fertilité

L'effet de l'ustékinumab 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**

IMULDOSA 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 et la maladie de Crohn chez l'adulte avec l'ustékinumab 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'ustékinumab 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 et de la maladie de Crohn.

#### Tableau des effets indésirables

Les données de sécurité décrites ci-dessous reflètent l'exposition de sujets adultes à l'ustékinumab 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 et 1 749 atteints de la maladie de Crohn). Cela inclut l'exposition à l'ustékinumab dans les phases contrôlées et non contrôlées des études cliniques chez les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique ou de

maladie de Crohn pendant au moins 6 mois (4 577 patients) ou au moins 1 an (3 648 patients). 2 194 patients atteints de psoriasis, et de maladie de Crohn, 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 et la maladie de Crohn, 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*

<b>Classes de Systèmes d'Organes</b>	<b>Fréquence : Effet indésirable</b>
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, angioedème)
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 : 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 et de la maladie de Crohn, 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 et la maladie de Crohn 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 et 0,6 année pour les études dans la maladie de Crohn. 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, gastroentérite 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 et la maladie de Crohn, 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, 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. 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'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 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).

### 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.

IMULDOSA 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 participent 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 et la maladie de Crohn.

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 et sur la maladie de Crohn 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.

### 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 polysaccharidique 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-pneumococques 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 investigateur, *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  $\geq 20$  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
<b>Etude Psoriasis 1</b>					
Nombre de patients randomisés	255	255	256	250	243
Réponse PASI 50 N (%)	26 (10%)	213 (84%) <sup>a</sup>	220 (86%) <sup>a</sup>	228 (91%)	234 (96%)
Réponse PASI 75 N (%)	8 (3%)	171 (67%) <sup>a</sup>	170 (66%) <sup>a</sup>	178 (71%)	191 (79%)
Réponse PASI 90 N (%)	5 (2%)	106 (42%) <sup>a</sup>	94 (37%) <sup>a</sup>	123 (49%)	135 (56%)
PGA <sup>b</sup> blanchi ou minimal N (%)	10 (4%)	151 (59%) <sup>a</sup>	156 (61%) <sup>a</sup>	146 (58%)	160 (66%)
Nombre de patients $\leq 100$ 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%)
<b>Etude Psoriasis 2</b>					
Nombre de patients randomisés	410	409	411	397	400
Réponse PASI 50 N (%)	41 (10%)	342 (84%) <sup>a</sup>	367 (89%) <sup>a</sup>	369 (93%)	380 (95%)
Réponse PASI 75 N (%)	15 (4%)	273 (67%) <sup>a</sup>	311 (76%) <sup>a</sup>	276 (70%)	314 (79%)
Réponse PASI 90 N (%)	3 (1%)	173 (42%) <sup>a</sup>	209 (51%) <sup>a</sup>	178 (45%)	217 (54%)
PGA <sup>b</sup> blanchi ou minimal N (%)	18 (4%)	277 (68%) <sup>a</sup>	300 (73%) <sup>a</sup>	241 (61%)	279 (70%)
Nombre de patients $\leq 100$ 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%)

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  pour ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* placebo (PBO).

<sup>b</sup> PGA = Physician Global Assessment

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

	<b>Etude Psoriasis 3</b>		
	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%) <sup>a</sup>
Réponse PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
Réponse PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>
PGA blanchi ou minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>
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%)

<sup>a</sup> p < 0,001 pour ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* étanercept.

<sup>b</sup> 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 ≥ 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 unguéal (selon le Nail Psoriasis Severity Index), des composantes physiques et mentales du score SF-36 et de l'Echelle 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 ( $\leq 25$  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- $\alpha$  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- $\alpha$  ; parmi ces patients, plus de 70% avaient arrêté leur traitement anti-TNF- $\alpha$  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
<b>Nombre de patients randomisés</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>
Réponse ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>
Réponse ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>
Réponse ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>
<i>Nombre de patients avec SCA <math>\geq 3\%</math> <sup>d</sup></i>	146	145	149	80	80	81
Réponse PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>
Réponse PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>
Réponse combinée PASI 75 et ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>
<b>Nombre de patients <math>\leq 100</math> kg</b>	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 <math>\geq 3\%</math> <sup>d</sup></i>	105	105	111	54	58	57
Réponse PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
<b>Nombre de patients <math>&gt; 100</math> kg</b>	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 <math>\geq 3\%</math> <sup>d</sup></i>	41	40	38	26	22	24
Réponse PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

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

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

<sup>c</sup>  $p = \text{NS}$

<sup>d</sup> 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 d'ustékinumab. 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 d'ustékinumab.

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- $\alpha$  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 Etudes 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  $\geq 12$ , un score PGA  $\geq 3$  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 répondants 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*

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

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

<sup>b</sup> CDLQI : 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.

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

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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  $\geq 12$ , un score PGA  $\geq 3$  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

<b>Étude Psoriasis pédiatrique (CADMUS Jr.) (6 à 11 ans)</b>		
	<b>Semaine 12</b>	<b>Semaine 52</b>
	Dose recommandée d'ustekinumab	Dose recommandée d'ustekinumab
	N (%)	N (%)
Patients inclus	44	41
<b>PGA</b>		
PGA blanchi (0) ou minimal (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA blanchi (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
<b>PASI</b>		
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 %)
<b>CDLQI<sup>a</sup></b>		
Patients avec CDLQI > 1 à l'inclusion	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI de 0 ou 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

<sup>a</sup> 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]  $\geq 220$  et  $\leq 450$ ). 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  $\geq 100$  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'IMULDOSA 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 $\alpha$ . Environ 48% des patients avaient présenté un échec lors d'1 précédent traitement anti-TNF $\alpha$  et 52% avaient échoué à 2 ou 3 précédents traitements anti-TNF $\alpha$ . 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 $\alpha$ .

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 $\alpha$  (68,6%) ou avaient précédemment reçu un traitement anti-TNF $\alpha$  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%) <sup>a</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>a</sup>
Réponse clinique (100 points), semaine 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) <sup>b</sup>	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>a</sup>
Réponse clinique (100 points), semaine 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>a</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>a</sup>
Réponse 70 points, semaine 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
Réponse 70 points, semaine 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>b</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>a</sup>

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 $\alpha$

\*\* Échec des traitements conventionnels

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

<sup>b</sup> 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*	90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines	90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines
	N = 131 <sup>†</sup>	N = 128 <sup>†</sup>	N = 129 <sup>†</sup>

Rémission clinique	36%	53% <sup>a</sup>	49% <sup>b</sup>
Réponse clinique	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>
Rémission clinique sans corticoïdes	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>
Rémission clinique chez les patients :			
en rémission au début du traitement d'entretien	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>a</sup>	56% (44/78)
issus de l'étude CRD3002 <sup>†</sup>	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>c</sup>	57% (41/72)
naïfs d'anti-TNF $\alpha$	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>c</sup>	57% (30/53)
issus de l'étude CRD3001 <sup>§</sup>	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 $\alpha$

§ Patients réfractaires/intolérants aux anti-TNF $\alpha$

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

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

<sup>c</sup> 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.

#### 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, 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 (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.

#### Elimination

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 ou une maladie de Crohn, 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, 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.

#### 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, 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.

#### 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.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, 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, CNTO1275CRD1003, 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 dextrométhorphan (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**

L-histidine  
Chlorhydrate monohydraté de L-histidine  
Polysorbate 80 (E433)  
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**

IMULDOSA 45 mg solution injectable en seringue préremplie  
3 ans

IMULDOSA 90 mg solution injectable en seringue préremplie  
3 ans

Les seringues préremplies individuelles peuvent être conservées à température ambiante jusqu'à 30°C pendant une période unique de 30 jours 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 ainsi que la date limite de son utilisation. La date à laquelle la seringue ne doit plus être utilisée ne doit pas dépasser la date de péremption initiale imprimée sur le carton. Une fois qu'une seringue a été conservée à température ambiante (jusqu'à 30 °C), elle ne doit pas être remise au réfrigérateur. Jeter la seringue si elle n'est pas utilisée dans les 30 jours suivant sa conservation à température ambiante ou à la date de péremption initiale, si celle-ci est antérieure.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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 être conservées à température ambiante jusqu'à 30°C (voir rubrique 6.3).

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

### IMULDOSA 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 de calibre 29, des ailettes étendues et un protège aiguille avec une protection de l'aiguille en élastomère et une protection de l'aiguille en plastique rigide. La seringue est équipée d'un dispositif de protection de l'aiguille automatique.

### IMULDOSA 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 de calibre 29, des ailettes étendues et un protège aiguille avec une protection de l'aiguille en élastomère et une protection de l'aiguille en plastique rigide. La seringue est équipée d'un dispositif de protection de l'aiguille automatique.

IMULDOSA 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'IMULDOSA. 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 incolore à jaune clair et limpide à légèrement opalescente. 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 IMULDOSA atteindre la température ambiante (approximativement une demi-heure). Des instructions détaillées pour l'utilisation sont mentionnées dans la notice.

IMULDOSA ne contient pas de conservateur ; tout médicament non utilisé restant dans la seringue ne doit pas être utilisé. IMULDOSA est contenu dans une seringue préremplie à usage unique. La seringue et l'aiguille ne doivent jamais être réutilisées. 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6a Planta  
08039 Barcelona  
Espagne

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

EU/1/24/1872/001  
EU/1/24/1872/002

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

Date de première autorisation : 12 décembre 2024

## **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 <http://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 de la substance active d'origine biologique

STgen Bio Co., Ltd  
45, Jisikgiban-ro,  
Yeonsu-gu,  
Incheon-si, République de Corée

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice, Pologne

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **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 réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

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

IMULDOSA 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 : EDTA sel disodique dihydraté, L-histidine, chlorhydrate monohydraté de L- histidine, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose, 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.

A 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 PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6a Planta  
08039 Barcelona  
Espagne

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

EU/1/24/1872/003

**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 {numéro}

SN {numéro}

NN {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**TEXTE ETIQUETTE FLACON (130 mg)**

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

IMULDOSA 130 mg solution à diluer pour perfusion  
ustekinumab

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : EDTA sel disodique dihydraté, L-histidine, chlorhydrate monohydraté de L- histidine, L-méthionine, polysorbate 80, saccharose, 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.  
A 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 PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6a Planta  
08039 Barcelona  
Espagne

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

EU/1/24/1872/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

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

IMULDOSA 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 : Saccharose, L-histidine, chlorhydrate monohydraté de L-histidine, polysorbate 80, 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.  
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 PÉREMPTION**

EXP  
Date limite d'utilisation dans le cas d'une conservation à température ambiante : \_\_\_\_\_

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A 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 30 jours, 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6a Planta  
08039 Barcelona  
Espagne

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

EU/1/24/1872/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

IMULDOSA 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 {numéro}  
SN {numéro}  
NN {numéro}



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**TEXTE ÉTIQUETTE SERINGUE PRÉREMPLIE (45 mg)**

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

IMULDOSA 45 mg solution injectable  
ustekinumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

45 mg/0,5 mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**TEXTE BLISTER DE LA SERINGUE (45 mg)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

IMULDOSA 45 mg solution injectable  
ustekinumab  
SC

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Accord

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

45 mg/0,5 mL

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

IMULDOSA 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 : Saccharose, L-histidine, chlorhydrate monohydraté de L-histidine, polysorbate 80, 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.  
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 PÉREMPTION**

EXP  
Date limite d'utilisation dans le cas d'une conservation à température ambiante : \_\_\_\_\_

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A 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 30 jours, 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6a Planta  
08039 Barcelona  
Espagne

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

EU/1/24/1872/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

IMULDOSA 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 {numéro}  
SN {numéro}  
NN {numéro}



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**TEXTE ÉTIQUETTE SERINGUE PRÉREMPLIE (90 mg)**

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

IMULDOSA 90 mg solution injectable  
ustekinumab  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

90 mg/1 mL

**6. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**TEXTE BLISTER DE LA SERINGUE (90 mg)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

IMULDOSA 90 mg solution injectable  
ustekinumab  
SC

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Accord

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

90 mg/1 mL

## **B. NOTICE**



## Notice : Information de l'utilisateur

### IMULDOSA 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

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

#### **1. Qu'est-ce qu'IMULDOSA et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce qu'IMULDOSA**

IMULDOSA 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.

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

##### **Dans quel cas IMULDOSA est-il utilisé**

IMULDOSA est utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires suivantes :

- Maladie de Crohn 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, IMULDOSA 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 ABSIMKY**

##### **N'utilisez jamais IMULDOSA**

- 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 IMULDOSA.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser IMULDOSA. Votre médecin va vérifier votre état de santé avant 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 ne preniez IMULDOSA. 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 :**

IMULDOSA 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 IMULDOSA. Consultez le paragraphe « Effets indésirables graves » dans la rubrique 4 pour une liste complète de ces effets indésirables.

### **Avant d'utiliser IMULDOSA, informez votre médecin :**

- **Si vous avez déjà eu une réaction allergique à IMULDOSA.** 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA.

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**

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

### **Autres médicaments, vaccins et IMULDOSA**

Informez votre médecin ou pharmacien :

- Si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.
- Si vous vous êtes récemment fait ou allez vous faire vacciner. Certains types de vaccins (vaccins vivants) ne doivent pas être administrés pendant l'utilisation d'IMULDOSA.
- Si vous avez reçu IMULDOSA pendant votre grossesse, informez le médecin s'occupant de votre bébé de votre traitement par IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA *in utero*. Cependant, l'expérience clinique avec IMULDOSA chez les femmes enceintes est limitée. Il est ainsi préférable d'éviter l'utilisation d'IMULDOSA 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 d'IMULDOSA et jusqu'à 15 semaines au moins après le dernier traitement par IMULDOSA.
- IMULDOSA peut traverser la barrière placentaire et passer chez le bébé à naître. Si vous avez reçu IMULDOSA au cours de votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé de contracter une infection.
- Si vous avez reçu IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA. Ne faites pas les deux.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **IMULDOSA contient du polysorbate**

IMULDOSA contient 11,1 mg de polysorbate 80 (E433) par dose équivalent à 0,40 mg/mL.

Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

### **IMULDOSA contient du sodium**

IMULDOSA contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ». Toutefois, avant qu'IMULDOSA 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.

## **3. Comment sera administré IMULDOSA**

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

IMULDOSA 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'IMULDOSA est administrée**

Votre médecin déterminera la quantité d'IMULDOSA 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'IMULDOSA 90 mg par une injection sous votre peau (injection sous-cutanée) 8 semaines après, puis ensuite toutes les 12 semaines.

### **Comment IMULDOSA est administré**

- La première dose d'IMULDOSA pour le traitement de la maladie de Crohn 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'IMULDOSA.

### **Si vous oubliez d'utiliser IMULDOSA**

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 IMULDOSA**

Il n'est pas dangereux d'arrêter d'utiliser IMULDOSA. 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 IMULDOSA (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, la première dose d'IMULDOSA 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 IMULDOSA.

**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)

IMULDOSA 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 IMULDOSA. 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 IMULDOSA 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 affaiblis 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 IMULDOSA**

- IMULDOSA 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.
- A 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'IMULDOSA. 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 IMULDOSA 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.

IMULDOSA 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 IMULDOSA**

- La substance active est l'ustekinumab. Chaque flacon contient 130 mg d'ustekinumab dans 26 mL.
- Les autres composants sont : EDTA sel disodique dihydraté (E385), L-histidine, chlorhydrate monohydraté de L-histidine, L-méthionine, polysorbate 80 (E433), saccharose et eau pour préparations injectables.

**Comment se présente IMULDOSA et contenu de l'emballage extérieur**

IMULDOSA est une solution à diluer pour perfusion incolore à jaune clair et limpide à légèrement opalescente. 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6a Planta  
08039 Barcelona  
Espagne

**Fabricant**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice, Pologne

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, 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 :

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /  
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.  
Τηλ: +30 210 74 88 821

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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



-----

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

Traçabilité :

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

Instructions pour la dilution :

IMULDOSA 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'IMULDOSA nécessaires en fonction du poids du patient (voir rubrique 3, Tableau 1). Chaque flacon de 26 mL d'IMULDOSA 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'IMULDOSA à ajouter. (jeter 26 mL de chlorure de sodium pour chaque flacon d'IMULDOSA nécessaire, pour 2 flacons - jeter 52 mL, pour 3 flacons - jeter 78 mL, pour 4 flacons - jeter 104 mL).
3. Prélever 26 mL d'IMULDOSA 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 24 heures suivant la dilution dans la poche de 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

Si nécessaire, la solution diluée pour perfusion peut être conservée à température ambiante. La perfusion doit être administrée dans son intégralité dans les 24 heures suivant la dilution dans la poche de perfusion. Ne pas congeler.

## Notice : Information de l'utilisateur

### **IMULDOSA 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

**Veillez 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 IMULDOSA 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 qu'IMULDOSA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMULDOSA
3. Comment utiliser IMULDOSA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IMULDOSA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **1. Qu'est-ce qu'IMULDOSA et dans quel cas est-il utilisé**

#### **Qu'est-ce qu'IMULDOSA**

IMULDOSA 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.

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

#### **Dans quel cas IMULDOSA est-il utilisé**

IMULDOSA 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)

#### **Psoriasis en plaques**

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

IMULDOSA 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.

IMULDOSA 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 IMULDOSA 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, IMULDOSA 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 IMULDOSA**

### **N'utilisez jamais IMULDOSA**

- **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 IMULDOSA.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser IMULDOSA. 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 IMULDOSA. 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 :**

IMULDOSA 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 IMULDOSA. Consultez le paragraphe « Effets indésirables graves » dans la rubrique 4 pour une liste complète de ces effets indésirables.

### **Avant d'utiliser IMULDOSA, informez votre médecin :**

- **Si vous avez déjà eu une réaction allergique** à IMULDOSA. 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 IMULDOSA 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 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA.

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**

IMULDOSA 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, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

### **Autres médicaments, vaccins et IMULDOSA**

Informez votre médecin ou pharmacien :

- Si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.
- Si vous vous êtes récemment fait ou allez-vous faire vacciner. Certains types de vaccins (vaccins vivants) ne doivent pas être administrés pendant l'utilisation d'IMULDOSA.
- Si vous avez reçu IMULDOSA pendant votre grossesse, informez le médecin s'occupant de votre bébé de votre traitement par IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA in utero. Cependant, l'expérience clinique avec IMULDOSA chez les femmes enceintes est limitée. Il est ainsi préférable d'éviter l'utilisation d'IMULDOSA 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 d'IMULDOSA et jusqu'à 15 semaines au moins après le dernier traitement par IMULDOSA.
- IMULDOSA peut traverser la barrière placentaire et passer chez le bébé à naître. Si vous avez reçu IMULDOSA au cours de votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé de contracter une infection.

- Si vous avez reçu IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA. Ne faites pas les deux.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **IMULDOSA contient du polysorbate**

IMULDOSA contient 0,02 mg de polysorbate 80 (E433) par dose équivalent à 0,04 mg/mL.

Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

## **3. Comment utiliser IMULDOSA**

IMULDOSA doit être utilisé sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des maladies pour lesquelles IMULDOSA 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'IMULDOSA est administrée ?**

Votre médecin déterminera la quantité d'IMULDOSA 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'IMULDOSA. 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**

- Pendant le traitement, la première dose d'environ 6 mg/kg d'IMULDOSA 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'IMULDOSA 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, IMULDOSA 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**

- Votre médecin établira la bonne dose pour vous, y compris la quantité (le volume) d'IMULDOSA devant être injectée pour obtenir la bonne dose qui dépendra de votre poids au moment de chaque administration.
- Si vous pesez moins de 60 kg, il n'existe pas de forme posologique d'IMULDOSA pour les enfants pesant moins de 60 kg, c'est pourquoi il faut utiliser d'autres médicaments à base d'ustekinumab.

- Si vous pesez entre 60 kg et 100 kg, la dose recommandée est de 45 mg d'IMULDOSA.
- Si vous pesez plus de 100 kg, la dose recommandée est de 90 mg d'IMULDOSA.
- La dose suivante sera à administrer 4 semaines après la dose initiale, puis toutes les 12 semaines.

#### **Comment IMULDOSA est administré**

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

#### **Si vous avez utilisé plus d'IMULDOSA que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus d'IMULDOSA 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 IMULDOSA**

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 IMULDOSA**

Il n'est pas dangereux d'arrêter d'utiliser IMULDOSA. 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 IMULDOSA (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 IMULDOSA.

**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)

IMULDOSA 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 IMULDOSA. 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 IMULDOSA 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 affaiblis 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 IMULDOSA**

- 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 d'IMULDOSA peuvent aussi être conservées à température ambiante jusqu'à 30°C pendant une période unique de 30 jours maximum dans le carton d'origine à l'abri de la lumière. Inscrive la date à laquelle la seringue préremplie est retirée du réfrigérateur pour la première fois et la date à laquelle elle ne doit plus être utilisée dans l'espace prévu à cet effet sur le carton. La date à laquelle la seringue ne doit plus être utilisée ne doit pas dépasser la date de péremption initiale imprimée sur le carton. Une fois qu'une seringue a été conservée à température ambiante (jusqu'à 30°C), elle ne doit pas être remise au réfrigérateur. Jeter la seringue si elle n'est pas utilisée dans les 30 jours 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'IMULDOSA. 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 IMULDOSA 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.

IMULDOSA 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 IMULDOSA**

- La substance active est l'ustekinumab. Chaque seringue préremplie contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 mL.
- Les autres composants sont : L-histidine, chlorhydrate monohydraté de L-histidine, polysorbate 80 (E433), saccharose et eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente IMULDOSA et contenu de l'emballage extérieur**

IMULDOSA est une solution injectable incolore à jaune clair et limpide à légèrement opalescente. 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6a Planta  
08039 Barcelona  
Espagne

### **Fabricant**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice, Pologne

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, 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 :

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /  
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Τηλ: +30 210 74 88 821

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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'IMULDOSA. Dans ce cas, vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter IMULDOSA vous-même. Si vous avez des questions sur l'auto-injection d'IMULDOSA, parlez-en à votre médecin.

- Ne pas mélanger IMULDOSA avec d'autres liquides pour injection.
- Ne pas agiter les seringues préremplies d'IMULDOSA. 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.

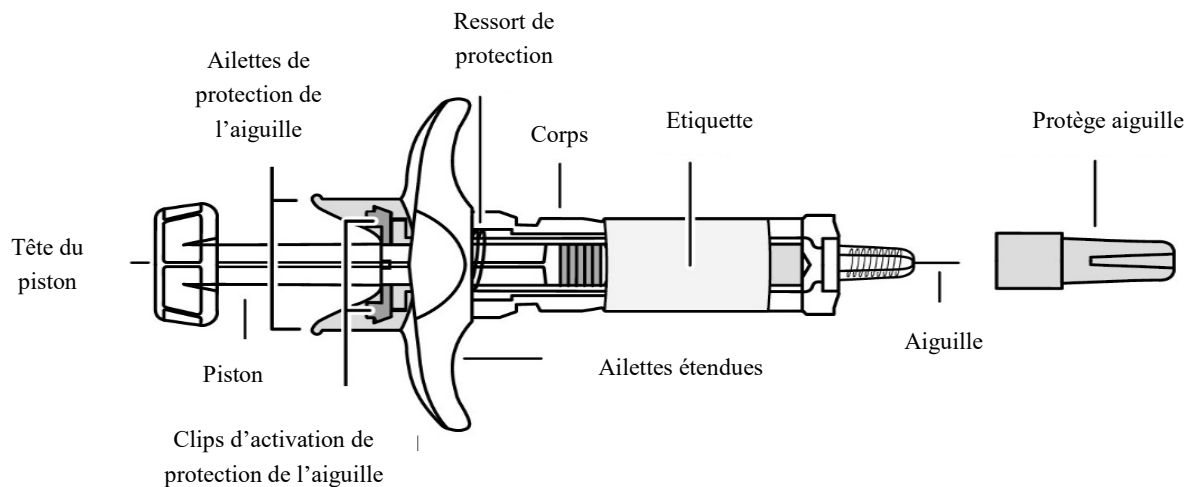


Figure 1

### 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 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
- Ne touchez pas les clips d'activation de protection de l'aiguille afin d'éviter de recouvrir prématurément l'aiguille avec le système de protection de l'aiguille.

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'IMULDOSA 45 mg
  - Si votre posologie est de 90 mg vous allez recevoir deux seringues préremplies d'IMULDOSA 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.

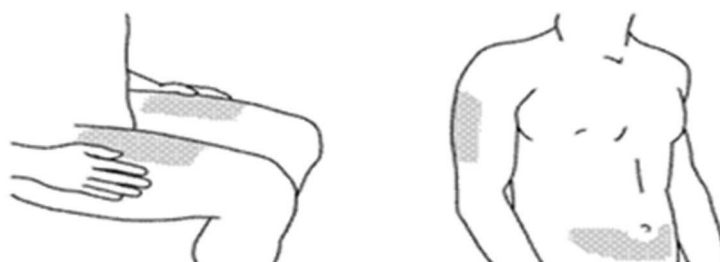
- qu'il s'agit du bon médicament
- que la date de péremption n'est pas dépassée
- que la seringue préremplie n'est pas endommagée
- que la solution dans la seringue préremplie est incolore à jaune clair et limpide à légèrement opalescente
- que la solution dans la seringue préremplie n'est pas décolorée 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)

- IMULDOSA 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.

## 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

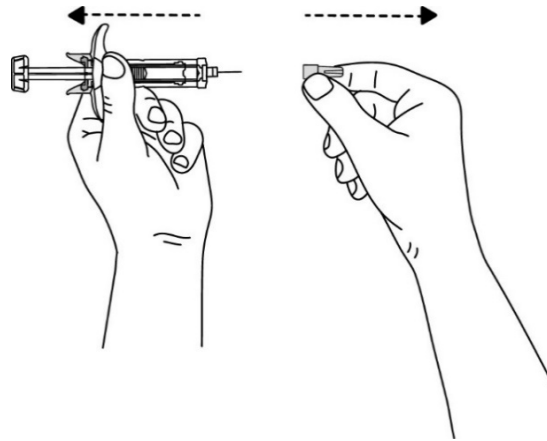


Figure 3

- 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)

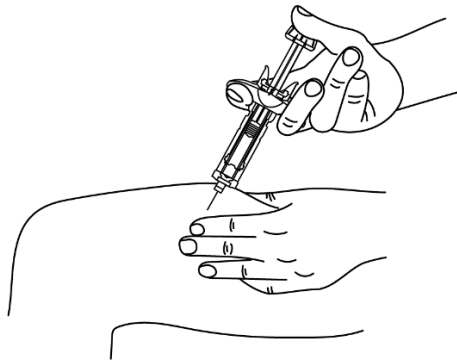


Figure 4

- 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)

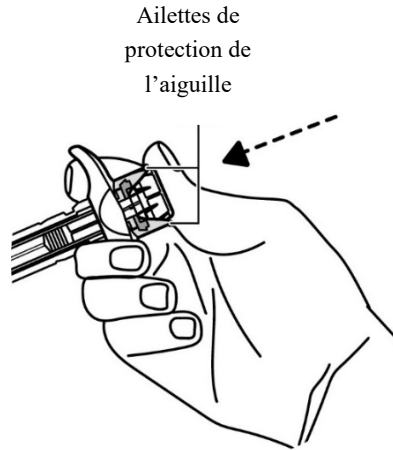


Figure 5

- 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)

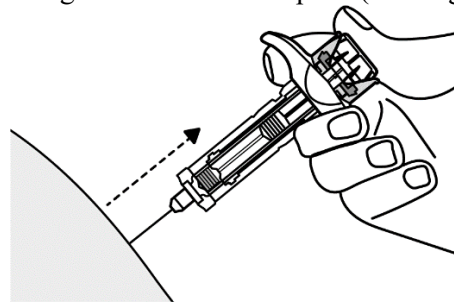


Figure 6

- 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 :

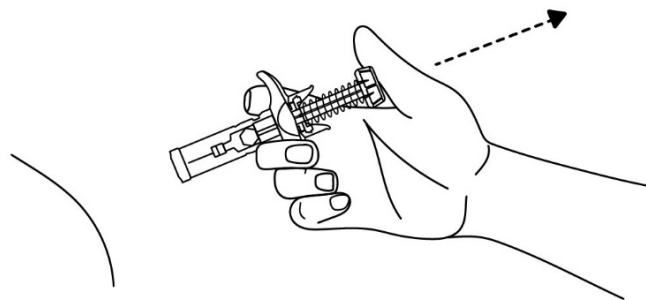


Figure 7

## 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. Elimination :

- Les seringues usagées doivent être placées dans un container 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.

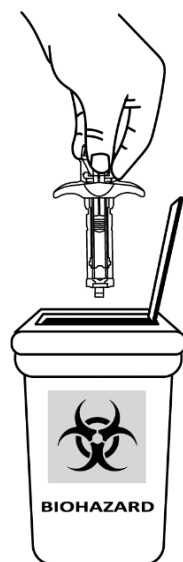


Figure 8

## Notice : Information de l'utilisateur

### **IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 qu'IMULDOSA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMULDOSA
3. Comment utiliser IMULDOSA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IMULDOSA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'IMULDOSA et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce qu'IMULDOSA**

IMULDOSA 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.

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

##### **Dans quel cas IMULDOSA est-il utilisé**

IMULDOSA 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)

##### **Psoriasis en plaques**

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

IMULDOSA 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.



IMULDOSA 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 IMULDOSA 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, IMULDOSA 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 IMULDOSA**

### **N'utilisez jamais IMULDOSA**

- **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 IMULDOSA.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser IMULDOSA. 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 IMULDOSA. 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 :**

IMULDOSA 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 IMULDOSA. Consultez le paragraphe « Effets indésirables graves » dans la rubrique 4 pour une liste complète de ces effets indésirables.

### **Avant d'utiliser IMULDOSA, informez votre médecin :**

- **Si vous avez déjà eu une réaction allergique** à IMULDOSA. 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 IMULDOSA 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 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA.

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 IMULDOSA. 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**

IMULDOSA 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, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

### **Autres médicaments, vaccins et IMULDOSA**

Informez votre médecin ou pharmacien :

- Si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.
- Si vous vous êtes récemment fait ou allez vous faire vacciner. Certains types de vaccins (vaccins vivants) ne doivent pas être administrés pendant l'utilisation d'IMULDOSA.
- Si vous avez reçu IMULDOSA pendant votre grossesse, informez le médecin s'occupant de votre bébé de votre traitement par IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA *in utero*. Cependant, l'expérience clinique avec IMULDOSA chez les femmes enceintes est limitée. Il est ainsi préférable d'éviter l'utilisation d'IMULDOSA 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 d'IMULDOSA et jusqu'à 15 semaines au moins après le dernier traitement par IMULDOSA.
- IMULDOSA peut traverser la barrière placentaire et passer chez le bébé à naître. Si vous avez reçu IMULDOSA au cours de votre grossesse, votre bébé peut présenter un risque plus élevé de contracter une infection.
- Si vous avez reçu IMULDOSA 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 IMULDOSA 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 IMULDOSA. Ne faites pas les deux.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **IMULDOSA contient du polysorbate**

IMULDOSA contient 0,04 mg de polysorbate 80 (E433) par dose équivalent à 0,04 mg/mL.

Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

## **3. Comment utiliser IMULDOSA**

IMULDOSA doit être utilisé sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des maladies pour lesquelles ABS IMULDOSA IMKY 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'IMULDOSA est administrée ?**

Votre médecin déterminera la quantité d'IMULDOSA 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'IMULDOSA. 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**

- Pendant le traitement, la première dose d'environ 6 mg/kg d'IMULDOSA 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'IMULDOSA 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, IMULDOSA 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**

- Votre médecin établira la bonne dose pour vous, y compris la quantité (le volume) d'IMULDOSA devant être injectée pour obtenir la bonne dose qui dépendra de votre poids au moment de chaque administration.
- Si vous pesez moins de 60 kg, il n'existe pas de forme posologique d'IMULDOSA pour les enfants pesant moins de 60 kg, c'est pourquoi il faut utiliser d'autres médicaments à base d'ustekinumab.
- Si vous pesez de 60 kg à 100 kg, la dose recommandée est de 45 mg d'IMULDOSA.

- Si vous pesez plus de 100 kg, la dose recommandée est de 90 mg d'IMULDOSA.
- La dose suivante sera à administrer 4 semaines après la dose initiale, puis toutes les 12 semaines.

#### **Comment IMULDOSA est administré**

- IMULDOSA 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'IMULDOSA.
- Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous réaliserez vous-même vos injections d'IMULDOSA. Dans ce cas vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter IMULDOSA vous-même.
- Pour les instructions sur comment injecter IMULDOSA, 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'IMULDOSA.

#### **Si vous avez utilisé plus d'IMULDOSA que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus d'IMULDOSA 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 IMULDOSA**

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 IMULDOSA**

Il n'est pas dangereux d'arrêter d'utiliser IMULDOSA. 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 IMULDOSA (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 IMULDOSA.

**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)

IMULDOSA 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 IMULDOSA. 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 IMULDOSA 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 affaiblis 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 IMULDOSA**

- 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 d'IMULDOSA peuvent aussi être conservées à température ambiante jusqu'à 30°C pendant une période unique de 30 jours maximum dans le carton d'origine à l'abri de la lumière. Inscrive la date à laquelle la seringue préremplie est retirée du réfrigérateur pour la première fois et la date à laquelle elle ne doit plus être utilisée dans l'espace prévu à cet effet sur le carton. La date à laquelle la seringue ne doit plus être utilisée ne doit pas dépasser la date de péremption initiale imprimée sur le carton. Une fois qu'une seringue a été conservée à température ambiante (jusqu'à 30 °C), elle ne doit pas être remise au réfrigérateur. Jeter la seringue si elle n'est pas utilisée dans les 30 jours 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'IMULDOSA. 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 IMULDOSA 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.

IMULDOSA 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 IMULDOSA**

- La substance active est l'ustekinumab. Chaque seringue préremplie contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 mL.
- Les autres composants sont : L-histidine, chlorhydrate monohydraté de L-histidine, polysorbate 80 (E433), saccharose et eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente IMULDOSA et contenu de l'emballage extérieur**

IMULDOSA est une solution injectable incolore à jaune clair et limpide à légèrement opalescente. 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6a Planta  
08039 Barcelona  
Espagne

### **Fabricant**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice, Pologne

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, 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 :

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /  
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Τηλ: +30 210 74 88 821

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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'IMULDOSA. Dans ce cas, vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter IMULDOSA vous-même. Si vous avez des questions sur l'auto-injection d'IMULDOSA, parlez-en à votre médecin.

- Ne pas mélanger IMULDOSA avec d'autres liquides pour injection.
- Ne pas agiter les seringues préremplies IMULDOSA. 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.

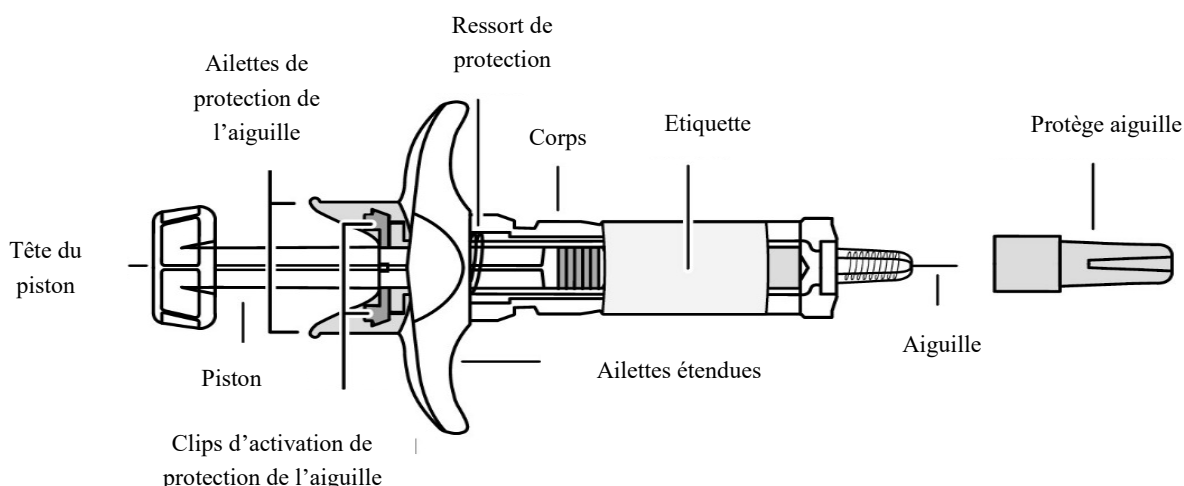


Figure 1

### 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 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
- Ne touchez pas les clips d'activation de protection de l'aiguille afin d'éviter de recouvrir prématurément l'aiguille avec le système de protection de l'aiguille.

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'IMULDOSA 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 incolore à jaune clair et limpide à

- légèrement opalescente et
- 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)

- IMULDOSA 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.

## 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

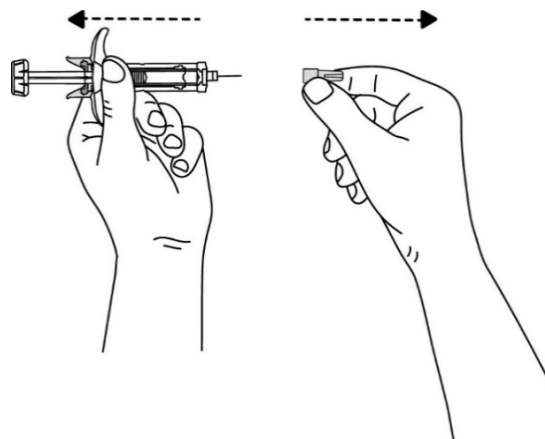


Figure 3

- 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)

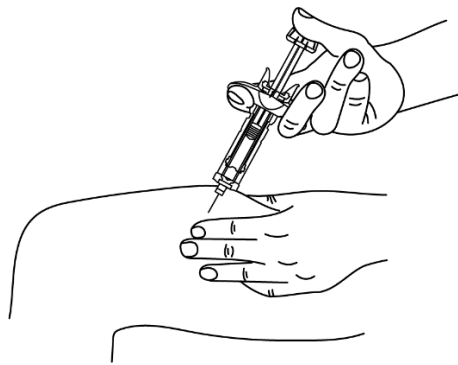


Figure 4

- 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)

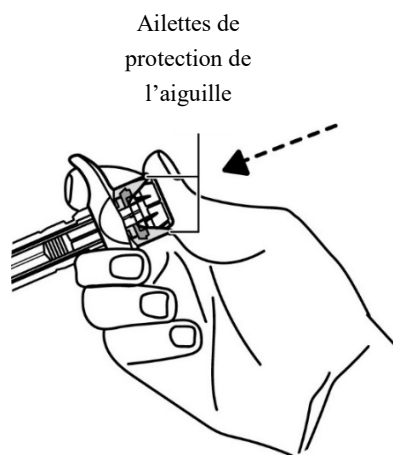


Figure 5

- 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)

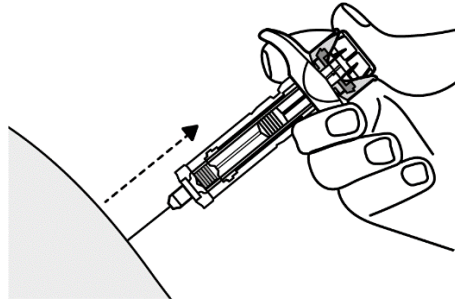


Figure 6

- 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 :

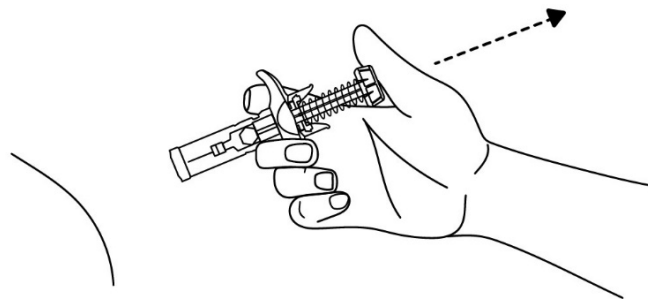


Figure 7

##### 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. Elimination :

- Les seringues usagées doivent être placées dans un container 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.

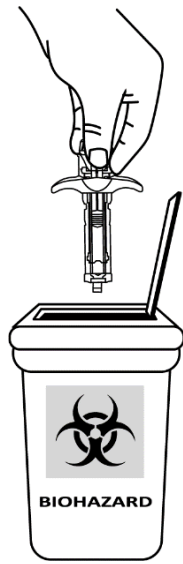


Figure 8