

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMULDOSA 130 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 130 mg di ustekinumab in 26 mL (5 mg/mL).

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ interamente umano, che lega interleuchina (IL)-12/23, prodotto in una linea cellulare di mieloma murino, usando la tecnologia di DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti

Contenuto di sodio

Ogni dose contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg).

Contenuto di polisorbato

Ogni volume unitario contiene 11,1 mg di polisorbato 80, equivalente a 10,4 mg per dose da 130 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

La soluzione è da incolore a leggermente gialla e da limpida a leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Malattia di Crohn nei pazienti adulti

IMULDOSA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNFα.

Malattia di Crohn nei pazienti pediatrici

IMULDOSA è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici di almeno 40 kg di peso affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o biologica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

IMULDOSA concentrato per soluzione per infusione deve essere usato sotto la guida e la supervisione di medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della malattia di Crohn.

IMULDOSA concentrato per soluzione per infusione deve essere utilizzato soltanto per la dose di induzione endovenosa.

Posologia

Adulti

Malattia di Crohn

Il trattamento con IMULDOSA deve essere iniziato con una singola dose per via endovenosa in base al peso corporeo. La soluzione per infusione deve essere composta dal numero di flaconcini di IMULDOSA 130 mg come specificato nella tabella 1 (vedere paragrafo 6.6 per la preparazione).

Tabella 1. Dose endovenosa iniziale di IMULDOSA

Peso corporeo del paziente al momento della somministrazione	Dose raccomandata^a	Numero di flaconcini di IMULDOSA 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Approssimativamente 6 mg/kg

La prima dose per via sottocutanea deve essere somministrata alla settimana 8 dopo la dose per via endovenosa. Per la posologia del successivo regime di dosaggio per via sottocutanea, vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di IMULDOSA soluzione per iniezione (flaconcino) e soluzione per iniezione in siringa preriempita.

Anziani (≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale ed epatica

Ustekinumab non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Non è possibile fornire alcuna raccomandazione sulla dose da somministrare.

Popolazione pediatrica

Malattia di Crohn nei pazienti pediatrici (pazienti di almeno 40 kg di peso)

Il trattamento con IMULDOSA deve essere iniziato con una singola dose per via endovenosa definita in base al peso corporeo. La soluzione per infusione deve essere composta utilizzando un numero di flaconcini di IMULDOSA 130 mg come specificato nella Tabella 2 (vedere paragrafo 6.6 per la preparazione).

Tabella 2 Dose endovenosa iniziale di IMULDOSA

Peso corporeo del paziente al momento della somministrazione	Dose raccomandata^a	Numero di flaconcini di IMULDOSA 130 mg
≥ 40 kg to ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Circa 6 mg/kg

La prima dose per via sottocutanea deve essere somministrata alla settimana 8 dopo la dose per via endovenosa. Per la posologia del successivo regime di dosaggio per via sottocutanea, vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di IMULDOSA soluzione per iniezione (flaconcino) e soluzione per iniezione in siringa preriempita.

La sicurezza e l'efficacia di IMULDOSA per il trattamento della malattia di Crohn in pazienti pediatrici con peso inferiore a 40 kg al di sotto di 18 anni di età non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

IMULDOSA 130 mg è esclusivamente per uso endovenoso. Deve essere somministrato in un periodo di almeno un'ora.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione attiva, clinicamente rilevante (per esempio tubercolosi attiva; vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Ustekinumab può aumentare il rischio di contrarre infezioni e di riattivare quelle latenti.

Negli studi clinici e in uno studio osservazionale post-marketing in pazienti affetti da psoriasi, sono state osservate gravi infezioni batteriche, fungine e virali nei pazienti in terapia con ustekinumab (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti trattati con ustekinumab sono state riportate infezioni opportunistiche, inclusa la riattivazione della tubercolosi, altre infezioni batteriche opportunistiche (incluse infezione da micobatteri atipici, meningite da *Listeria*, polmonite da *Legionella* e nocardiosi), infezioni micotiche opportunistiche, infezioni virali opportunistiche (inclusa encefalite causata da herpes simplex 2) e infezioni parassitarie (inclusa toxoplasmosi oculare).

Occorre usare cautela, quando si prende in considerazione l'impiego di IMULDOSA in pazienti affetti da un'infezione cronica o con anamnesi positiva per infezione ricorrente (vedere paragrafo 4.3).

Prima di iniziare il trattamento con IMULDOSA, tutti i pazienti devono essere valutati per escludere la presenza di infezione da tubercolosi. IMULDOSA non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.3). È necessario iniziare il trattamento dell'infezione latente da tubercolosi prima di somministrare IMULDOSA. Occorre valutare l'opportunità di intraprendere una terapia anti-tubercolare prima di iniziare IMULDOSA, nei pazienti con un'anamnesi positiva per tubercolosi latente o attiva, nei quali non è possibile confermare un adeguato percorso terapeutico. I pazienti che sono in terapia con IMULDOSA, devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di tubercolosi attiva, durante e dopo il trattamento.

È necessario informare i pazienti di richiedere una consulenza medica, se osservano segni e sintomi che possono essere indice di un'infezione in corso. Se un paziente sviluppa un'infezione grave, è necessario monitorarlo attentamente e IMULDOSA non deve essere somministrato fino a che l'infezione non si risolve.

Neoplasie

Gli immunosoppressori come ustekinumab possono aumentare il rischio di insorgenza di neoplasie. Alcuni pazienti, cui è stato somministrato ustekinumab in corso di studi clinici e in uno studio osservazionale post-marketing in pazienti affetti da psoriasi, hanno sviluppato neoplasie cutanee e non cutanee (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di neoplasie può essere più elevato nei pazienti affetti da psoriasi che sono stati trattati con altri medicinali biologici durante il decorso della loro malattia.

Non sono stati condotti studi clinici che hanno incluso pazienti con un'anamnesi positiva per neoplasie o in cui il trattamento con ustekinumab è continuato nonostante l'insorgenza di neoplasie in corso di studio. Occorre quindi usare cautela quando si prende in considerazione il trattamento con IMULDOSA in questi pazienti.

Tutti i pazienti, in particolare quelli con una età superiore ai 60 anni, pazienti con una storia clinica di prolungata terapia immunosoppressiva o con una storia di trattamento PUVA, devono essere monitorati per la comparsa di carcinoma cutaneo (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità sistemica e respiratoria

Sistemica

Nell'esperienza post-marketing sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi, in alcuni casi anche alcuni giorni dopo il trattamento. Si sono verificati anafilassi ed angioedema. Nel caso in cui si manifestino una reazione anafilattica o altre reazioni di ipersensibilità gravi, deve essere istituita una terapia adeguata e deve essere interrotta la somministrazione di IMULDOSA (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni correlate all'infusione

Nell'ambito degli studi clinici sono state osservate reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.8). In ambito post-commercializzazione sono state riportate gravi reazioni correlate all'infusione, comprese reazioni anafilattiche all'infusione medesima. Se si osserva una reazione grave o potenzialmente letale, deve essere istituito un trattamento adeguato e l'uso di ustekinumab deve essere interrotto.

Respiratoria

Durante l'uso post-approvazione di ustekinumab sono stati riportati casi di alveolite allergica, polmonite eosinofila e polmonite organizzata non infettiva. In seguito alla somministrazione da una a tre dosi, le manifestazioni cliniche includevano tosse, dispnea e infiltrati interstiziali. Esiti gravi hanno incluso insufficienza respiratoria e ospedalizzazione prolungata. Sono stati riportati miglioramenti dopo l'interruzione di ustekinumab e anche, in alcuni casi, dopo la somministrazione di corticosteroidi. Se è stata esclusa un'infezione e la diagnosi è confermata, interrompere l'uso di ustekinumab e istituire un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.8).

Eventi cardiovascolari

In uno studio osservazionale post-marketing sono stati osservati eventi cardiovascolari compresi infarto miocardico e accidente cerebrovascolare in pazienti affetti da psoriasi esposti a ustekinumab. I fattori di rischio per le malattie cardiovascolari devono essere valutati regolarmente durante il trattamento con ustekinumab.

Vaccinazioni

Si raccomanda di non somministrare vaccini virali o batterici vivi (come il bacillo di Calmette e Guérin, BCG) in concomitanza con il trattamento con IMULDOSA. Non sono stati condotti studi clinici specifici in pazienti cui siano stati somministrati recentemente vaccini virali o batterici vivi. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezioni da vaccini vivi in pazienti in trattamento con ustekinumab. Prima di somministrare un vaccino virale o batterico vivo, il trattamento con IMULDOSA deve essere interrotto per almeno 15 settimane dopo l'ultima somministrazione e può essere ripreso non prima di 2 settimane dopo la vaccinazione. Il medico che prescrive la terapia, è tenuto a consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del vaccino, per avvalersi di ulteriori dati e indicazioni in merito all'uso concomitante di agenti immunosoppressivi post-vaccinazione.

La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per dodici mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

I pazienti in terapia con IMULDOSA possono essere trattati contemporaneamente con vaccini inattivati o non vivi.

Il trattamento a lungo termine con ustekinumab non sopprime la risposta immunitaria umorale al polisaccaride pneumococcico o al vaccino contro il tetano (vedere paragrafo 5.1).

Terapia immunosoppressiva concomitante

La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab in associazione ad altri immunosoppressori, compresi gli agenti biologici o la fototerapia, non sono state valutate negli studi sulla psoriasi. Negli studi clinici sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non ha dimostrato influenzare la sicurezza o l'efficacia di ustekinumab. Negli studi sulla malattia di Crohn, l'uso concomitante di immunosoppressori o di corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di ustekinumab. È necessario usare cautela quando si prende in considerazione l'uso concomitante di altri immunosoppressori e IMULDOSA, o quando si proviene da un trattamento con altri immunosoppressori biologici (vedere paragrafo 4.5).

Immunoterapia

Ustekinumab non è stato valutato in pazienti che sono stati sottoposti a immunoterapia per le allergie. Non è noto se ustekinumab possa avere effetti sull'immunoterapia per le allergie.

Gravi condizioni della pelle

Nei pazienti con psoriasi, la dermatite esfoliativa è stata riportata dopo il trattamento con ustekinumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con psoriasi a placche possono sviluppare psoriasi eritrodermica, con sintomi che possono essere clinicamente indistinguibili dalla dermatite esfoliativa, come decorso naturale della malattia. Come parte del monitoraggio dei pazienti con psoriasi, i medici devono prestare attenzione ai sintomi della psoriasi eritrodermica o della dermatite esfoliativa. Se si verificano questi sintomi, deve essere istituita una terapia appropriata. IMULDOSA deve essere interrotto se si sospetta una reazione al farmaco.

Condizioni correlate al lupus

In pazienti trattati con ustekinumab sono stati riportati casi di condizioni correlate al lupus, inclusi lupus eritematoso cutaneo e sindrome simil-lupoide. In caso di lesioni, specialmente in aree della pelle esposte al sole o in presenza di artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente a un medico. Se viene confermata la diagnosi di condizione correlata al lupus, ustekinumab deve essere interrotto, e deve essere avviato un trattamento adeguato.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)

Complessivamente non sono state osservate differenze nell'efficacia o sicurezza di ustekinumab in pazienti con età superiore o uguale a 65 anni rispetto ai pazienti più giovani nell'ambito di studi clinici nelle indicazioni approvate, tuttavia, il numero di pazienti di età superiore o uguale a 65 anni non è sufficiente per determinare se essi rispondono in maniera differente rispetto ai pazienti più giovani. A causa della maggiore incidenza di infezioni nella popolazione anziana in generale, deve essere usata cautela nel trattamento di pazienti anziani.

Contenuto di sodio

IMULDOSA contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio". IMULDOSA è tuttavia diluito in soluzione di sodio cloruro 9 mg / ml (0,9%) per infusione. Questo deve essere preso in considerazione per i pazienti a dieta controllata di sodio (vedere paragrafo 6.6).

Polisorbato 80

IMULDOSA contiene 11,1 mg di polisorbato 80 (E433) in ciascun volume unitario, equivalente a 10,4 mg per dose da 130 mg.

I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a IMULDOSA.

La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per dodici mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). In caso di un chiaro beneficio clinico per il

singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

Nelle analisi di farmacocinetica nella popolazione di pazienti degli studi di Fase 3, è stato esaminato l'effetto dei medicinali concomitanti più comunemente usati nei pazienti affetti da psoriasi (compresi paracetamolo, ibuprofene, acido acetilsalicilico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sul profilo farmacocinetico di ustekinumab. Non è stata riscontrata alcuna interazione con questi medicinali somministrati in concomitanza. La base di questa analisi è stata la presenza di almeno 100 pazienti (> 5% della popolazione in studio), trattati in concomitanza con questi medicinali per almeno il 90% del periodo dello studio. La farmacocinetica di ustekinumab non è stata influenzata dall'uso concomitante di MTX, FANS, 6-mercaptopurina, azatioprina e corticosteroidi orali nei pazienti con artrite psoriasica, malattia di Crohn, né da una precedente esposizione ad agenti anti-TNF α nei pazienti con artrite psoriasica o malattia di Crohn.

I risultati di uno studio *in vitro* e in uno studio di fase 1 in soggetti con malattia di Crohn attiva non indicano la necessità di un aggiustamento della dose in pazienti che assumono in concomitanza substrati del CYP450 (vedere paragrafo 5.2).

Negli studi sulla psoriasi, non sono stati valutati i profili di sicurezza e di efficacia di ustekinumab, somministrato in associazione ad immunosoppressori, compresi agenti biologici o fototerapia. Negli studi sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non sembra influenzare la sicurezza e l'efficacia di ustekinumab. Negli studi sulla malattia di Crohn, l'uso concomitante di immunosoppressori o di corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di ustekinumab (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 15 settimane dopo la sospensione dello stesso.

Gravidanza

I dati raccolti in modo prospettico, provenienti da un numero moderato di gravidanze, in seguito all'esposizione ustekinumab con esiti noti, tra cui più di 450 gravidanze esposte durante il primo trimestre, non indicano un aumento del rischio di malformazioni congenite nel neonato.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Tuttavia, l'esperienza clinica è limitata. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di IMULDOSA in gravidanza.

Ustekinumab attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero di bambini nati da pazienti trattate con ustekinumab durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo fenomeno non è noto, tuttavia il rischio di infezione nei bambini esposti a ustekinumab *in utero* potrebbe essere maggiore dopo la nascita. La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab *in utero* non è raccomandata per dodici mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

Allattamento

Dati limitati provenienti dalla letteratura pubblicata suggeriscono che ustekinumab sia escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Non è noto se ustekinumab sia assorbito a livello sistemico dopo l'ingestione. Data la capacità di ustekinumab di scatenare reazioni avverse nei lattanti, la decisione se interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento e fino a 15 settimane dopo la sua sospensione, o la somministrazione della terapia con IMULDOSA deve essere presa prendendo in

considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio del trattamento con IMULDOSA per la madre.

Fertilità

Gli effetti di ustekinumab sulla fertilità umana non sono stati valutati (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IMULDOSA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni con ustekinumab (> 5%) nelle fasi controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn negli adulti sono state nasofaringite e mal di testa. La maggior parte è stata ritenuta lieve e non è stato necessario interrompere la terapia oggetto di studio. Le reazioni avverse più gravi che sono state riportate con ustekinumab sono reazioni di ipersensibilità gravi inclusa l'anafilassi (vedere paragrafo 4.4). Il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile per i pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I dati di sicurezza di seguito riportati riflettono l'esposizione ad ustekinumab negli adulti in 14 studi clinici di fase II e fase III, che hanno coinvolto 6.710 pazienti (4.135 con psoriasi e/o artrite psoriasica e 1.749 con malattia di Crohn). Questo include l'esposizione a ustekinumab nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici in pazienti con psoriasi, artrite psoriasica o malattia di Crohn per almeno 6 mesi (4 577 pazienti) o almeno 1 anno (3.648 pazienti). 2 194 pazienti con psoriasi, malattia di Crohn sono stati esposti per almeno 4 anni mentre 1 148 pazienti con psoriasi o malattia di Crohn sono stati esposti per almeno 5 anni.

La Tabella 3 riporta una lista delle reazioni avverse riscontrate negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica e sulla malattia di Crohn negli adulti, così come le reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse al farmaco sono state elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3 Lista delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza: reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Comune: infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, sinusite Non comune: cellulite, infezioni dentali, herpes zoster, infezione delle vie respiratorie inferiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori, infezione micotica vulvovaginale
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: reazioni di ipersensibilità (inclusi eruzione cutanea, orticaria) Raro: reazioni di ipersensibilità gravi (inclusi anafilassi, angioedema)
Disturbi psichiatrici	Non comune: depressione

Patologie del sistema nervoso	Comune: capogiro, cefalea Non comune: paralisi facciale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune: dolore orofaringeo Non comune: congestione nasale Raro: alveolite allergica e polmonite eosinofila Molto raro: polmonite in via di organizzazione*
Patologie gastrointestinali	Comune: diarrea, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: prurito Non comune: psoriasi pustolosa, esfoliazione cutanea, acne Raro: dermatite esfoliativa, vasculite da ipersensibilità Molto raro: pemfigoide bolloso, lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: dolore dorsale, mialgia, artralgia Molto raro: sindrome simil-lupoide
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: stanchezza, eritema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione Non comune: reazioni in sede di iniezione (compresi emorragia, ematoma, indurimento, tumefazione e prurito), astenia

* Vedere paragrafo 4.4, Reazioni di ipersensibilità sistemica e respiratoria.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni

In alcuni studi controllati con placebo, condotti in pazienti affetti da psoriasi, artrite psoriasica e malattia di Crohn, la frequenza di infezione o di infezione grave è stata analoga fra i pazienti trattati con ustekinumab e quelli trattati con placebo. Nella fase di trattamento con placebo in questi studi clinici, la frequenza di infezione è stata 1,36 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti in terapia con ustekinumab e 1,34 in quelli che hanno ricevuto placebo. Casi di infezioni gravi si sono verificati nella misura di 0,03 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti trattati con ustekinumab (30 infezioni gravi in 930 anni-paziente di *follow-up*) e di 0,03 in pazienti trattati con placebo (15 infezioni gravi in 434 anni-paziente di *follow-up*) (vedere paragrafo 4.4).

Nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sulla artrite psoriasica e sulla malattia di Crohn, che rappresentano 15.227 anni-paziente di esposizione a ustekinumab in 6.710 pazienti, il *follow-up* mediano era 1,2 anni; 1,7 anni per gli studi sulla malattia psoriasica e 0,6 anni per gli studi sulla malattia di Crohn. La frequenza di infezione è stata 0,85 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti trattati con ustekinumab e la frequenza delle infezioni gravi è stata 0,02 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti in terapia con ustekinumab (289 infezioni gravi in 15.227 anni-paziente di *follow-up*) e le infezioni gravi riportate comprendevano polmonite, ascesso anale, cellulite, diverticolite, gastroenterite e infezioni virali.

Negli studi clinici, i pazienti con tubercolosi latente che sono stati trattati contemporaneamente con isoniazide non hanno sviluppato tubercolosi.

Neoplasie

Nelle fasi controllate con placebo degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica e sulla malattia di Crohn, l'incidenza delle neoplasie, escluso il carcinoma cutaneo non melanoma, è stata 0,11 per 100 anni-paziente di *follow-up* per quanto riguarda i pazienti trattati con ustekinumab (1 paziente su 929 anni-paziente di *follow-up*) rispetto a 0,23 per i pazienti trattati con placebo (1 paziente su 434 anni-paziente di *follow-up*). L'incidenza del carcinoma cutaneo non melanoma è stata 0,43 per 100 anni-paziente di *follow-up* per i pazienti in terapia con ustekinumab (4 pazienti su

929 anni-paziente di *follow-up*) rispetto a 0,46 per i pazienti trattati con placebo (2 pazienti su 433 anni-paziente di *follow-up*).

Nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sulla artrite psoriasica e sulla malattia di Crohn, che rappresentano 15.205 anni-paziente di esposizione a ustekinumab in 6.710 pazienti, il *follow-up* mediano era 1,2 anni; 1,7 anni per gli studi sulla malattia psoriasica e 0,6 anni per gli studi sulla malattia di Crohn. Sono state riportate neoplasie, escluso il carcinoma cutaneo non melanoma, in 76 pazienti su 15.205 anni-paziente di *follow-up* (incidenza dello 0,50 per 100 anni-paziente di *follow-up* per pazienti trattati con ustekinumab). L'incidenza di neoplasie riportata in pazienti trattati con ustekinumab è paragonabile all'incidenza attesa nella popolazione generale (tasso di incidenza standardizzato = 0,94 [intervallo di confidenza al 95%: 0,73, 1,18], corretto per età, sesso e razza). Le neoplasie, diverse dal carcinoma cutaneo non-melanoma, osservate con maggiore frequenza sono state cancro della prostata, melanoma, cancro del colon-retto e carcinoma mammario. L'incidenza del carcinoma cutaneo non-melanoma è stata 0,46 per 100 anni-paziente di *follow-up* per i pazienti trattati con ustekinumab (69 pazienti su 15.165 anni-paziente di *follow-up*). Il rapporto tra i pazienti con tumori della pelle a cellule basali rispetto a cellule squamose (3:1) è comparabile con il rapporto atteso nella popolazione generale (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni di ipersensibilità e da infusione

Negli studi di induzione endovenosa in malattia di Crohn non sono stati riportati eventi di anafilassi o altre reazioni severe all'infusione a seguito della somministrazione della singola dose per via endovenosa. In questi studi, il 2,2% dei 785 pazienti trattati con placebo e l'1,9% dei 790 pazienti trattati con la dose raccomandata di ustekinumab hanno riportato eventi avversi verificatisi durante o entro un'ora dall'infusione. Nell'esperienza post-marketing sono state riportate reazioni severe correlate all'infusione, incluse reazioni anafilattiche all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici a partire dai 6 anni di età con psoriasi a placche

La sicurezza di ustekinumab è stata studiata in due studi di fase 3 su pazienti pediatrici con psoriasi a placche da moderata a severa. Il primo studio ha interessato 110 pazienti con età compresa tra i 12 e 17 anni trattati fino a 60 settimane, mentre il secondo studio ha interessato 44 pazienti con età compresa tra i 6 e gli 11 anni trattati fino a 56 settimane. In generale, gli eventi avversi riportati in questi due studi relativi ai dati sulla sicurezza fino a 1 anno erano simili a quelli osservati negli studi precedenti condotti sugli adulti con psoriasi a placche.

Pazienti pediatrici di almeno 40 kg di peso con malattia di Crohn

La sicurezza di ustekinumab è stata studiata in uno studio di fase 1 ed in uno studio di fase 3 su pazienti pediatrici con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo. Il periodo di osservazione è stato rispettivamente fino alla settimana 240 e alla settimana 52. Complessivamente il profilo di sicurezza in questa coorte (n = 71) era simile a quello osservato negli studi precedenti condotti sugli adulti con malattia di Crohn.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole del medicinale fino a 6 mg/kg sono state somministrate per via endovenosa in studi clinici, senza osservare la comparsa di tossicità limitante la dose. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per riscontrare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di istituire immediatamente una terapia sintomatica adeguata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC05.

IMULDOSA è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Meccanismo d'azione

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ interamente umano che lega con specificità la proteina p40, subunità condivisa delle interleuchine (IL)-12 e IL-23, citochine umane. Ustekinumab inibisce l'attività biologica di IL-12 e di IL-23 umane, impedendo il legame di p40 con la proteina recettoriale IL-12Rβ1 espressa sulla superficie delle cellule immunitarie. Ustekinumab non può legarsi a IL-12 o a IL-23 che sono già legate ai recettori IL-12Rβ1 presenti sulla superficie cellulare. Quindi, è improbabile che ustekinumab contribuisca alla citotossicità complemento-mediata o anticorpo-mediata delle cellule con i recettori di IL-12 e/o IL-23. IL-12 e IL-23 sono citochine eterodimeri secrete da cellule attivate presentanti l'antigene, come macrofagi e cellule dendritiche ed entrambe le citochine partecipano all'attività immunitaria; IL-12 stimola le cellule *natural killer* (NK) e conduce la differenziazione delle cellule T CD4+ verso il fenotipo T *helper* 1 (Th1), IL-23 induce il *pathway* del T *helper* 17 (Th17). Tuttavia, la regolazione anomala di IL-12 e IL-23 è stata associata a patologie immuno-mediate, come la psoriasi, l'artrite psoriasica e la malattia di Crohn.

Attraverso il legame alla subunità p40 condivisa di IL-12 e IL-23, ustekinumab può esercitare i suoi effetti clinici nella psoriasi, nell'artrite psoriasica e nella malattia di Crohn, interrompendo i pathway citochinici di Th1 e Th17, che sono cruciali per la patologia di queste malattie.

Nei pazienti con malattia di Crohn, il trattamento con ustekinumab ha comportato una diminuzione degli indici infiammatori tra cui la proteina C-reattiva (PCR) e la calprotectina fecale durante la fase di induzione; tale riduzione è stata poi mantenuta per tutta la fase di mantenimento. La PCR è stata valutata durante lo studio di estensione e le riduzioni osservate durante il mantenimento sono state generalmente mantenute fino alla settimana 252.

Immunizzazione

Durante l'estensione a lungo termine dello Studio 2 sulla psoriasi (PHOENIX 2), i pazienti adulti trattati con ustekinumab per almeno 3,5 anni hanno mostrato risposte anticorpali simili sia per il polisaccaride pneumococcico che per il vaccino contro il tetano come un gruppo di controllo di pazienti psoriasici trattati con farmaci non sistemici. Una simile proporzione di pazienti adulti ha sviluppato livelli protettivi di anticorpi anti-pneumococco e anti-tetano e i titoli anticorpali erano simili tra i pazienti trattati con ustekinumab e i pazienti del gruppo di controllo.

Efficacia clinica

Malattia di Crohn

La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab sono state valutate in tre studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] = indice di attività della malattia di Crohn ≥ 220 e ≤ 450). Il programma di sviluppo clinico consisteva in due studi di induzione endovenosa di 8 settimane (UNITI-1 e UNITI-2) seguito da uno studio randomizzato di sospensione di mantenimento di 44 settimane per via sottocutanea (IM-UNITI) consistente in 52 settimane di terapia.

Gli studi di induzione hanno coinvolto 1.409 pazienti (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). L'endpoint primario di entrambi gli studi di induzione è stata la percentuale di soggetti in risposta clinica (definita come riduzione dell'indice CDAI di ≥ 100 punti) alla settimana 6. I dati di efficacia sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 8 per entrambi gli studi. Dosi concomitanti di corticosteroidi orali, immunomodulatori, aminosalicilati ed antibiotici sono stati consentiti e il 75% dei

pazienti ha continuato a ricevere almeno uno di questi farmaci. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere una singola somministrazione endovenosa di una dose raccomandata variabile in base al peso di circa 6 mg/kg (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2), o di una dose fissa di 130 mg di ustekinumab, o di placebo alla settimana 0.

I pazienti in UNITI-1 non hanno risposto o erano intolleranti alla precedente terapia anti-TNF α . Circa il 48% dei pazienti non ha risposto ad una precedente terapia con un anti-TNF α e il 52% non ha risposto a precedenti terapie con 2 o 3 anti-TNF- α . In questo studio, il 29,1% dei pazienti ha avuto una iniziale risposta inadeguata (non-responders primari), il 69,4% ha risposto, ma “ha perso la risposta” (non-responders secondari), e il 36,4% erano intolleranti alle terapie anti-TNF α .

I pazienti in UNITI-2 hanno fallito almeno una terapia convenzionale, inclusi i corticosteroidi o gli immunomodulatori, ed erano o anti-TNF- α naive (68,6%) o avevano ricevuto in precedenza, ma non fallito, la terapia anti-TNF α (31,4%).

Sia in UNITI-1 che in UNITI-2, una percentuale significativamente superiore di pazienti era in risposta clinica e in remissione nel gruppo trattato con ustekinumab rispetto al placebo (Tabella 4). Le risposte cliniche e le remissioni sono state significative fin dalla settimana 3 nei pazienti trattati con ustekinumab e hanno continuato a migliorare fino alla settimana 8. In questi studi di induzione, l'efficacia è stata maggiore e meglio mantenuta nel gruppo con la dose variabile rispetto al gruppo con la dose di 130 mg e il dosaggio variabile è quindi raccomandato per l'induzione endovenosa.

Tabella 4 Induzione della risposta clinica e di remissione in UNITI-1 e UNITI-2

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

La remissione clinica è definita come indice CDAI < 150; La risposta clinica è definita come riduzione dell'indice CDAI di almeno 100 punti o dall'essere in remissione clinica

Risposta 70 punti è definita come riduzione dell'indice CDAI di almeno 70 punti

* fallimenti anti-TNF α

** fallimenti della terapia convenzionale

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Lo studio di mantenimento (IM-UNITI), ha valutato 388 pazienti che hanno raggiunto una risposta clinica di 100 punti alla settimana 8 di induzione con ustekinumab negli studi UNITI-1 ed UNITI-2. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un regime di mantenimento per via sottocutanea di 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane o di 90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane o placebo per 44 settimane (per la posologia di mantenimento raccomandata, vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di IMULDOSA soluzione per iniezione (flaconcino) e soluzione per iniezione in siringa preriempita).

Una percentuale significativamente più alta di pazienti ha mantenuto la remissione clinica e la risposta clinica nei gruppi trattati con ustekinumab rispetto al gruppo placebo alla settimana 44 (vedere tabella 5).

Tabella 5 *Mantenimento della risposta clinica e della remissione in IM-UNITI (Settimana 44; 52 settimane dall'inizio della dose di induzione)*

	Placebo*	90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane	90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane
	N = 131[†]	N = 128[†]	N = 129[†]
Remissione clinica	36%	53% ^a	49% ^b
Risposta clinica	44%	59% ^b	58% ^b
Remissione clinica senza corticosteroidi	30%	47% ^a	43% ^c
Remissione clinica nei pazienti:			
in remissione all'inizio della terapia di mantenimento	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
che hanno partecipato (o partecipanti) allo studio CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
anti-TNF- α naive	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
che hanno partecipato (o partecipanti) allo studio CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La remissione clinica è definita come indice CDAI < 150; La risposta clinica è definita come riduzione del CDAI di almeno 100 punti o dall'essere in remissione clinica

* Il gruppo placebo era costituito da pazienti che erano in risposta a ustekinumab e sono stati randomizzati a ricevere placebo all'inizio della terapia di mantenimento.

[†] I pazienti che erano in risposta clinica di 100 punti di ustekinumab all'inizio della terapia di mantenimento

[‡] I pazienti che hanno fallito la terapia convenzionale, ma non la terapia anti-TNF α

[§] I pazienti che sono refrattari/intolleranti agli anti-TNF α

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalmente significativa (p < 0,05)

Nel IM-UNITI, 29 di 129 pazienti non hanno mantenuto la risposta a ustekinumab quando trattati ogni 12 settimane e sono stati autorizzati ad aggiustare la dose per ricevere ustekinumab ogni 8 settimane. La perdita di risposta è stata definita con un indice CDAI $\geq$ 220 punti e un aumento di $\geq$ 100 punti dell'indice CDAI dal basale. In questi pazienti, la remissione clinica è stata raggiunta nel 41,4% dei pazienti 16 settimane dopo l'aggiustamento della dose.

I pazienti che non hanno avuto una risposta clinica dopo induzione con ustekinumab alla settimana 8 negli studi di induzione UNITI-1 ed UNITI-2 (476 pazienti) sono entrati nella parte non-randomizzata dello studio di mantenimento (IM-UNITI) e hanno ricevuto una iniezione sottocutanea di 90 mg di ustekinumab. Otto settimane dopo, il 50,5% dei pazienti ha raggiunto una risposta clinica e ha continuato a ricevere la dose di mantenimento ogni 8 settimane; tra questi pazienti con dose di mantenimento continuata, la maggioranza ha mantenuto risposta (68,1%) e ha raggiunto la remissione (50,2%) alla settimana 44, in percentuali che erano simili ai pazienti che inizialmente hanno risposto all'induzione con ustekinumab.

Dei 131 pazienti che hanno risposto a ustekinumab nella fase di induzione, e che sono stati randomizzati nel gruppo placebo all'inizio dello studio di mantenimento, 51 successivamente non hanno risposto e hanno ricevuto 90 mg di ustekinumab per via sottocutanea ogni 8 settimane. La maggior parte dei pazienti che ha perso la risposta e ha ripreso ustekinumab, lo ha fatto entro 24 settimane dall'infusione di induzione. Di questi 51 pazienti, il 70,6% ha raggiunto la risposta clinica e il 39,2% ha raggiunto la remissione clinica 16 settimane dopo aver ricevuto la prima dose sottocutanea di ustekinumab.

In IM-UNITI, i pazienti che avevano completato lo studio fino alla settimana 44 erano idonei a continuare il trattamento in un'estensione dello studio. Tra i 567 pazienti che hanno preso parte all'estensione dello studio e che sono stati trattati con ustekinumab, la remissione e la risposta clinica sono state generalmente mantenute fino alla settimana 252 sia per i pazienti che avevano fallito le terapie con anti-TNF sia per coloro che avevano fallito le terapie convenzionali.

Non sono state riscontrate problematiche di sicurezza in questa estensione dello studio con un massimo di 5 anni di trattamento nei pazienti con malattia di Crohn.

Endoscopia

L'aspetto endoscopico della mucosa è stato valutato in un sotto-studio in 252 pazienti eleggibili con attività di malattia endoscopica al basale. L'endpoint primario era la variazione dal valore basale del Simplified Endoscopic Disease Severity Score per la malattia di Crohn (SES-CD), un indice composito dei 5 segmenti ileo-colici di presenza / dimensioni delle ulcere, percentuale di superficie mucosa coperta da ulcere, percentuale di superficie mucosa affetta da eventuali altre lesioni e presenza / tipo di restringimento / stenosi. Alla settimana 8, dopo una singola dose di induzione per via endovenosa, il cambiamento dell'indice SES-CD è stato maggiore nel gruppo ustekinumab (n = 155, variazione media = -2.8) rispetto al gruppo placebo (n = 97, variazione media = -0.7, p = 0,012).

Risposta nella malattia fistolizzante

In un sottogruppo di pazienti con fistole drenanti al basale (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) dei pazienti trattati con ustekinumab ha ottenuto una risposta dopo 44 settimane (definita come $\geq$ riduzione del 50% rispetto al basale nello studio di induzione nel numero di fistole drenanti) rispetto a 5/11 (45,5%) esposto al placebo.

Qualità della vita correlata alla salute

La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante l'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) e il questionario SF-36. Alla settimana 8, i pazienti trattati con ustekinumab hanno mostrato miglioramenti clinici maggiori e statisticamente significativi dell'indice totale IBDQ e SF-36 Mental Component Summary Score sia in UNITI-1 ed UNITI-2, e SF-36 Physical Component Summary Score in UNITI-2, rispetto al placebo. Questi miglioramenti sono stati generalmente mantenuti meglio nei pazienti trattati con ustekinumab nello studio IM-UNITI fino alla settimana 44 rispetto al placebo. Il miglioramento della qualità della vita correlata alla salute è stato generalmente mantenuto durante l'estensione fino alla settimana 252.

Immunogenicità

Durante il trattamento con ustekinumab, possono svilupparsi anticorpi anti-ustekinumab, di cui la maggior parte è di tipo neutralizzante. La formazione di anticorpi anti-ustekinumab è associata a un aumento della clearance di ustekinumab nei pazienti con malattia di Crohn. Non è stata osservata alcuna riduzione dell'efficacia. Non esiste una correlazione apparente tra la presenza di anticorpi anti-ustekinumab e l'insorgenza di reazioni al sito di iniezione.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ustekinumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nella malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Malattia di Crohn nei pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab è stata valutata in 48 pazienti pediatrici di almeno 40 kg di peso attraverso un'analisi ad interim condotta nell'ambito di uno studio multicentrico di fase 3 (UNITI-Jr) per pazienti pediatrici con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo (definito sulla base di un punteggio dell'Indice di attività della malattia di Crohn nei pazienti pediatrici [PCDAI] > 30) per un periodo di trattamento di 52 settimane (8 settimane di induzione e 44 settimane di trattamento di mantenimento). I pazienti inclusi nello studio non avevano risposto in modo adeguato oppure erano risultati intolleranti a una precedente terapia biologica o convenzionale per la malattia di Crohn. Lo studio includeva un trattamento di induzione in aperto con una dose singola di ustekinumab per via endovenosa di circa 6 mg/kg (vedere paragrafo 4.2) seguita da un regime di mantenimento per via sottocutanea, randomizzato e in doppio cieco, di 90 mg di ustekinumab somministrato ogni 8 o ogni 12 settimane.

Risultati di efficacia

L'endpoint primario dello studio era la remissione clinica alla settimana 8 (definita come punteggio PCDAI ≤ 10). La percentuale di pazienti che ha raggiunto la remissione clinica è stata del 52,1%

(25/48) ed è risultata paragonabile a quella osservata negli studi di fase 3 su ustekinumab condotti negli adulti.

La risposta clinica è stata osservata già alla settimana 3. La percentuale di pazienti in risposta clinica alla settimana 8 (definita come una riduzione dal basale del punteggio PCDAI >12,5 punti con un punteggio PCDAI totale non superiore a 30) è stata del 93,8% (45/48).

La Tabella 6 presenta le analisi per gli endpoint secondari fino alla settimana di mantenimento 44.

Tabella 6 Riassunto degli endpoint secondari fino alla settimana di mantenimento 44

	90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane N = 23	90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane N = 25	Numero totale di pazienti N = 48
Remissione clinica *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remissione clinica senza utilizzo di corticosteroidi §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remissione clinica per i pazienti che erano in remissione clinica alla settimana 8*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Risposta clinica †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Risposta endoscopica £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* La remissione clinica è definita come un punteggio PCDAI ≤10 punti.

§ La remissione senza corticosteroidi è definita come un punteggio PCDAI ≤10 punti e l'assenza di corticosteroidi per almeno 90 giorni prima della settimana M-44.

† La risposta clinica è definita come una riduzione, rispetto al basale, del punteggio PCDAI ≥12,5 punti con un punteggio PCDAI totale non superiore a 30.

£ La risposta endoscopica è definita come una riduzione dell'indice SES-CD ≥50% o come un indice SES-CD ≤2, in pazienti con un indice SES-CD al basale ≥3.

Aggiustamento della frequenza del dosaggio

I pazienti entrati nel regime di mantenimento, che hanno mostrato una perdita di risposta (LOR) secondo il punteggio PCDAI, sono stati ritenuti idonei ad un aggiustamento della frequenza del dosaggio. I pazienti sono passati da un trattamento ogni 12 settimane a uno ogni 8 settimane, oppure hanno continuato il trattamento ogni 8 settimane (regolazione fittizia). 2 pazienti sono passati a un aggiustamento della frequenza di dosaggio più breve. In questi pazienti, la remissione clinica è stata raggiunta nel 100% (2/2) dei casi 8 settimane dopo la variazione.

Il profilo di sicurezza relativo al regime di dosaggio di induzione e ad entrambi i regimi di dosaggio di mantenimento nella popolazione pediatrica con un peso di almeno 40 kg è comparabile a quello stabilito nella popolazione adulta affetta da malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.8).

Biomarcatori infiammatori sierici e fecali

Alla settimana di mantenimento 44 la variazione media rispetto al basale delle concentrazioni di proteina C-reattiva (CRP) e di calprotectina fecale è stata rispettivamente di -11,17 mg/L (24,159) e di -538,2 mg/kg (1 271,33).

Qualità della vita correlata allo stato di salute

I punteggi totali di IMPACT-III e tutti i sottodomini (sintomi intestinali, sintomi sistemici correlati alla stanchezza e al benessere) hanno dimostrato miglioramenti clinicamente significativi dopo 52 settimane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la dose di induzione endovenosa raccomandata, il picco mediano di concentrazione sierica di ustekinumab osservato 1 ora dopo l'infusione era 126,1 mcg/mL nei pazienti con malattia di Crohn.

Distribuzione

Il volume di distribuzione mediano durante la fase terminale (V_z) in seguito ad un'unica somministrazione per via endovenosa in pazienti, affetti da psoriasi, era compreso fra 57 e 83 mL/kg.

Biotrasformazione

Non è noto il processo metabolico esatto di ustekinumab.

Eliminazione

La *clearance* (CL) sistemica mediana in pazienti con psoriasi dopo un'unica somministrazione per via endovenosa era compresa fra 1,99 e 2,34 mL/die/kg. L'emivita mediana ($t_{1/2}$) di ustekinumab è stata approssimativamente 3 settimane nei pazienti con malattia di Crohn, psoriasi e/o artrite psoriasica, rimanendo compresa fra 15 e 32 giorni in tutti gli studi sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica.

Linearità della dose

L'esposizione sistemica di ustekinumab (C_{max} e AUC) è aumentata in modo approssimativamente proporzionale alla dose dopo un'unica somministrazione per via endovenosa di dosi comprese fra 0,09 mg/kg e 4,5 mg/kg.

Popolazioni speciali

Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi a pazienti affetti da disfunzione renale o epatica. Non sono stati condotti studi clinici specifici con ustekinumab per via endovenosa nei pazienti anziani o pediatrici con peso inferiore a 40 kg.

Nei pazienti con malattia di Crohn, la variabilità della clearance di ustekinumab era influenzata dal peso corporeo, dal livello di albumina sierica, dal sesso e dalla presenza di anticorpi anti ustekinumab, mentre il peso corporeo era la covariata principale che influenzava il volume di distribuzione. Inoltre, nella malattia di Crohn la clearance era influenzata dalla proteina C-reattiva, dallo stato di fallimento dell'antagonista del TNF e dalla razza (Asiatici vs non Asiatici). L'impatto di queste covariate era entro $\pm 20\%$ del valore tipico o di riferimento del rispettivo parametro PK, per cui non è necessario adeguare la dose a queste covariate. L'uso concomitante di immunomodulatori non ha avuto alcun impatto significativo sulla disposizione di ustekinumab.

Regolazione degli enzimi del CYP450

Gli effetti di IL-12 o IL-23 sulla regolazione degli enzimi del CYP450 sono stati valutati in uno studio *in vitro* usando epatociti umani, tale studio ha dimostrato che IL-12 e/o IL-23 a livelli di 10 ng/mL non alterano l'attività enzimatica del CYP450 umano (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3^o; vedere paragrafo 4.5).

Lo studio CNTO1275CRD1003, studio di fase 1 in aperto volto a investigare le interazioni tra farmaci, è stato condotto per valutare l'effetto di ustekinumab sull'attività enzimatica del citocromo P450 dopo le dosi di induzione e di mantenimento nei pazienti con malattia di Crohn (n=18). Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente significativi sull'esposizione di caffeina (substrato del CYP1A2), warfarin (substrato del CYP2C9), omeprazolo (substrato del CYP2C19), destrometorfano (substrato del CYP2D6), o midazolam (substrato del CYP3A) quando usati in associazione a ustekinumab al dosaggio raccomandato approvato nei pazienti con malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Le concentrazioni sieriche di ustekinumab nei pazienti pediatrici affetti da malattia di Crohn di almeno 40 kg di peso, trattati con la dose raccomandata in base al peso, erano generalmente paragonabili a quelle della popolazione adulta affetta da malattia di Crohn trattata con la dose definita in base al peso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo (es. tossicità per gli organi) sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute e di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, comprese valutazioni di *safety pharmacology*. Negli studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, condotti nelle scimmie cynomolgus, non sono stati osservati effetti avversi sugli indici di fertilità maschile, né difetti alla nascita o tossicità nello sviluppo. Non sono stati osservati effetti avversi sugli indici di fertilità femminile con l'impiego di un anticorpo analogo a IL-12/23 nei topi.

I livelli delle dosi negli studi condotti sugli animali erano fino a circa 45 volte più alti della dose equivalente più elevata che si intendeva somministrare a pazienti affetti da psoriasi. Nelle scimmie questi livelli si sono tradotti in concentrazioni sieriche di picco che erano superiori di 100 volte o più a quelle osservate nell'uomo.

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità di ustekinumab, a causa dell'assenza di modelli appropriati di anticorpo privo di reazione crociata a p40 di IL-12/23 nei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

EDTA sale disodico diidrato (E385)
L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
L-metionina
Polisorbato 80 (E433)
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. IMULDOSA deve essere diluito con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). IMULDOSA non deve essere somministrato in concomitanza nella stessa linea endovenosa con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.
Non congelare.

Dopo diluizione, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 23°C – 27°C o 7 giorni a 2°C – 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore a 2-8°C a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

26 mL di soluzione in un flaconcino da 30 mL costituito di vetro di tipo I, chiuso da un tappo di gomma butilica. IMULDOSA è disponibile in confezioni da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione contenuta nel flaconcino di IMULDOSA non deve essere agitata. La soluzione deve essere ispezionata visivamente per individuare l'eventuale presenza di particolato o cambiamento di colore prima della somministrazione. La soluzione da incolore a leggermente gialla e da limpida a leggermente opalescente. Il medicinale non deve essere utilizzato se la soluzione ha cambiato colore o è opaca, o se presenta del particolato estraneo.

Diluizione:

IMULDOSA concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito, preparato e infuso da un operatore sanitario con tecnica asettica.

1. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di IMULDOSA necessari in base al peso del paziente (vedi paragrafo 4.2, Tabella 1). Ogni flaconcino da 26 mL di IMULDOSA contiene 130 mg di ustekinumab. Utilizzare solo fiale complete di IMULDOSA.
2. Estrarre ed eliminare un volume di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) dalla sacca di infusione da 250 mL pari al volume di IMULDOSA da aggiungere (eliminare 26 mL di cloruro di sodio per ogni flaconcino di IMULDOSA necessario, per 2 flaconcini eliminare 52 mL, per 3 flaconcini eliminare 78 mL, per 4 flaconcini eliminare 104 mL).
3. Prelevare 26 mL di IMULDOSA da ogni flaconcino necessario e aggiungerlo alla sacca di infusione da 250 mL. Il volume finale nella sacca di infusione deve essere di 250 mL. Mescolare delicatamente.
4. Controllare visivamente la soluzione diluita prima dell'infusione. Non utilizzare se si osservano visibili particelle opache, cambiamento di colore o particelle estranee.
5. Infondere la soluzione diluita per un periodo di almeno un'ora. Una volta diluita, l'infusione deve essere completata entro 24 ore dalla diluizione nella sacca da infusione.
6. Utilizzare un solo set per infusione con filtro in linea sterile, non pirogenico, a basso legame con le proteine (dimensione dei pori 0,2 micrometri).
7. Ogni flaconcino è monouso e il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1872/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 dicembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMULDOSA 45 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
IMULDOSA 90 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IMULDOSA 45 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 45 mg di ustekinumab in 0,5 mL.

IMULDOSA 90 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 90 mg di ustekinumab in 1 mL.

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ interamente umano, che lega interleuchina (IL)-12/23, prodotto in una linea cellulare di mieloma murino, usando la tecnologia di DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti

Ogni volume unitario contiene 0,02 mg di polisorbato 80, equivalente a 0,02 mg per dose da 45 mg
Ogni volume unitario contiene 0,05 mg di polisorbato 80, equivalente a 0,04 mg per dose da 90 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

IMULDOSA 45 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (soluzione iniettabile)

IMULDOSA 90 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (soluzione iniettabile)

La soluzione è da incolore a leggermente gialla e da limpida a leggermente opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Psoriasi a placche

IMULDOSA è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleni e raggi ultravioletti A) (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi a placche nei pazienti pediatrici

IMULDOSA è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in pazienti pediatrici e adolescenti a partire dai 6 anni di età che non sono adeguatamente controllati da altre terapie sistemiche o fototerapia o ne sono intolleranti (vedere paragrafo 5.1).

Artrite psoriasica (PsA)

IMULDOSA, da solo o in associazione a MTX, è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia non biologici (DMARDs) è risultata inadeguata (vedere paragrafo 5.1).

Malattia di Crohn nei pazienti adulti

IMULDOSA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati essere intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNF α .

Malattia di Crohn nei pazienti pediatrici

IMULDOSA è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici di almeno 40 kg di peso affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o biologica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

IMULDOSA deve essere usato sotto la guida e la supervisione di medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per cui IMULDOSA è indicato.

Posologia

Psoriasi a placche

La posologia raccomandata di IMULDOSA è una dose iniziale di 45 mg somministrata per via sottocutanea, seguita da una dose di 45 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane.

Occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta ad un trattamento di 28 settimane.

Pazienti con peso corporeo > 100 kg

In pazienti con un peso superiore a 100 kg la dose iniziale da somministrare per via sottocutanea è di 90 mg, seguita da una dose di 90 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane. È stato dimostrato che la dose di 45 mg è efficace anche in questi pazienti. Tuttavia, la dose di 90 mg ha evidenziato una maggiore efficacia (vedere paragrafo 5.1, Tabella 3).

Artrite psoriasica (PsA)

La posologia raccomandata di IMULDOSA è una dose iniziale di 45 mg somministrata per via sottocutanea, seguita da una dose di 45 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane. In alternativa, nei pazienti con un peso corporeo > 100 kg possono essere usati 90 mg.

Occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta ad un trattamento di 28 settimane.

Anziani (≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale ed epatica

Ustekinumab non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Non è possibile fornire alcuna raccomandazione sulla dose da somministrare.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab nei bambini con psoriasi al di sotto dei 6 anni di età o nei bambini con artrite psoriasica al di sotto dei 18 anni di età non sono ancora state stabilite.

Psoriasi a placche nei pazienti pediatrici (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata di IMULDOSA sulla base del peso corporeo superiore a 60 kg è mostrata di

seguito (Tabella 1). IMULDOSA deve essere somministrato alle Settimane 0 e 4, e successivamente ogni 12 settimane.

Tabella 1: dose raccomandata di IMULDOSA per i pazienti pediatrici con psoriasi

Peso corporeo al tempo della dose	Dose raccomandata
< 60 kg*	-
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

* IMULDOSA non è disponibile per i pazienti che necessitano meno di una dose intera da 45 mg. Se occorre una dose alternativa, devono essere utilizzati altri medicinali a base di ustekinumab che offrono tale opzione.

Non esiste alcuna forma di dosaggio per IMULDOSA che consenta un dosaggio basato sul peso per i pazienti pediatrici con un peso inferiore ai 60 kg. Per i pazienti con peso inferiore ai 60 kg è necessario calcolare accuratamente la dose su base mg/kg utilizzando un altro medicinale a base di ustekinumab, soluzione iniettabile da 45 mg in flaconcini, che consenta di somministrare un dosaggio basato sul peso.

Bisogna prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non mostrano una risposta fino a 28 settimane di trattamento.

Malattia di Crohn nei pazienti adulti

Nel regime di trattamento, la prima dose di IMULDOSA è somministrata per via endovenosa. Per la posologia del regime di dosaggio per via endovenosa, vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di IMULDOSA 130 mg concentrato per soluzione per infusione.

La prima somministrazione sottocutanea di 90 mg di IMULDOSA deve avvenire alla settimana 8 dopo la dose endovenosa. In seguito, si raccomanda di somministrare ogni 12 settimane.

I pazienti che non hanno mostrato risposta adeguata a 8 settimane dopo la prima dose sottocutanea, possono ricevere una seconda dose sottocutanea a questo timepoint (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti che non hanno risposto alla dose ogni 12 settimane possono beneficiare di un aumento della frequenza di dosaggio ogni 8 settimane (vedere paragrafo 5.1 e paragrafo 5.2).

I pazienti possono ricevere successivamente la dose ogni 8 settimane o ogni 12 settimane in base al giudizio clinico (vedere paragrafo 5.1).

Occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico 16 settimane dopo la dose di induzione endovenosa o 16 settimane dopo il passaggio alla dose di mantenimento ogni 8 settimane.

Immunomodulatori e / o corticosteroidi possono essere continuati durante il trattamento con IMULDOSA. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con IMULDOSA i corticosteroidi possono essere ridotti o sospesi in accordo allo standard di cura.

Nella malattia di Crohn, se la terapia viene interrotta, la ripresa del trattamento con somministrazione sottocutanea ogni 8 settimane è sicura ed efficace.

Anziani (≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale ed epatica

Ustekinumab non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Non è possibile fornire alcuna raccomandazione sulla dose da somministrare.

Popolazione pediatrica

Malattia di Crohn nei pazienti pediatrici (pazienti di almeno 40 kg di peso)

Nel regime di trattamento, la prima dose di IMULDOSA è somministrata per via endovenosa. Per la posologia del regime di dosaggio per via endovenosa, vedere paragrafo 4.2 del RCP di IMULDOSA 130 mg concentrato per soluzione per infusione.

La prima somministrazione sottocutanea di 90 mg di IMULDOSA deve avvenire alla settimana 8 dopo la dose per via endovenosa. Dopo questa, si consiglia la dose ogni 12 settimane.

I pazienti che perdono la risposta con la dose ogni 12 settimane possono beneficiare di un aumento della frequenza di dosaggio ogni 8 settimane (vedere paragrafo 5.1, paragrafo 5.2).

I pazienti possono ricevere successivamente la dose ogni 8 settimane o ogni 12 settimane in base al giudizio clinico (vedere paragrafo 5.1).

Occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico 16 settimane dopo la dose di induzione EV o 16 settimane dopo l'aggiustamento della dose.

Immunomodulatori, composti 5-aminosalicilati (5-ASA), antibiotici e/o corticosteroidi possono essere proseguiti durante il trattamento con IMULDOSA. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con IMULDOSA, questi medicinali possono essere ridotti o sospesi in accordo allo standard di cura.

La sicurezza e l'efficacia di IMULDOSA nel trattamento della malattia di Crohn nei pazienti pediatrici con peso inferiore a 40 kg al di sotto dei 18 anni di età non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

IMULDOSA 45 mg e 90 mg siringhe preriempite sono esclusivamente per iniezione sottocutanea. Se possibile, evitare l'iniezione in aree interessate dalla psoriasi.

Dopo aver ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti o coloro che se ne prendono cura possono somministrare IMULDOSA se il medico lo ritiene opportuno. Comunque, il medico deve assicurare un appropriato controllo periodico dei pazienti. Ai pazienti o a coloro che se ne prendono cura deve essere spiegato di somministrare la quantità prescritta di IMULDOSA secondo le indicazioni fornite nel foglio illustrativo.

Le istruzioni complete per la somministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Per ulteriori informazioni sulla preparazione e sulle precauzioni particolari per la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione attiva, clinicamente rilevante (per esempio tubercolosi attiva; vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Ustekinumab può aumentare il rischio di contrarre infezioni e di riattivare quelle latenti.

Negli studi clinici e in uno studio osservazionale post-marketing in pazienti affetti da psoriasi, sono state osservate gravi infezioni batteriche, fungine e virali nei pazienti in terapia con ustekinumab (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti trattati con ustekinumab sono state riportate infezioni opportunistiche, inclusa la riattivazione della tubercolosi, altre infezioni batteriche opportunistiche (incluse infezione da micobatteri atipici, meningite da *Listeria*, polmonite da *Legionella* e nocardiosi), infezioni micotiche opportunistiche, infezioni virali opportunistiche (inclusa encefalite causata da herpes simplex 2) e infezioni parassitarie (inclusa toxoplasmosi oculare).

Occorre usare cautela, quando si prende in considerazione l'impiego di IMULDOSA in pazienti affetti da un'infezione cronica o con anamnesi positiva per infezione ricorrente (vedere paragrafo 4.3).

Prima di iniziare il trattamento con IMULDOSA, tutti i pazienti devono essere valutati per escludere la presenza di infezione da tubercolosi. IMULDOSA non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.3). È necessario iniziare il trattamento dell'infezione latente da tubercolosi prima di somministrare IMULDOSA. Occorre valutare l'opportunità di intraprendere una terapia antitubercolare prima di iniziare IMULDOSA, nei pazienti con un'anamnesi positiva per tubercolosi latente o attiva, nei quali non è possibile confermare un adeguato percorso terapeutico. I pazienti che sono in terapia con IMULDOSA, devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di tubercolosi attiva, durante e dopo il trattamento.

È necessario informare i pazienti di richiedere una consulenza medica, se osservano segni e sintomi che possono essere indice di un'infezione in corso. Se un paziente sviluppa un'infezione grave, è necessario monitorarlo attentamente e IMULDOSA non deve essere somministrato fino a che l'infezione non si risolve.

Neoplasie

Gli immunosoppressori come ustekinumab possono aumentare il rischio di insorgenza di neoplasie. Alcuni pazienti, cui è stato somministrato ustekinumab in corso di studi clinici e in uno studio osservazionale post-marketing in pazienti affetti da psoriasi, hanno sviluppato neoplasie cutanee e non cutanee (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di neoplasie può essere più elevato nei pazienti affetti da psoriasi che sono stati trattati con altri medicinali biologici durante il decorso della loro malattia.

Non sono stati condotti studi clinici che hanno incluso pazienti con un'anamnesi positiva per neoplasie o in cui il trattamento con ustekinumab è continuato nonostante l'insorgenza di neoplasie in corso di studio. Occorre quindi usare cautela quando si prende in considerazione il trattamento con IMULDOSA in questi pazienti.

Tutti i pazienti, in particolare quelli con una età superiore ai 60 anni, pazienti con una storia clinica di prolungata terapia immunosoppressiva o con una storia di trattamento PUVA, devono essere monitorati per la comparsa di carcinoma cutaneo (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità sistemica o respiratoria

Sistemica

Nell'esperienza post-marketing sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi, in alcuni casi anche alcuni giorni dopo il trattamento. Si sono verificati anafilassi ed angioedema. Nel caso in cui si manifestino una reazione anafilattica o altre reazioni di ipersensibilità gravi, deve essere istituita una terapia adeguata e deve essere interrotta la somministrazione di IMULDOSA (vedere paragrafo 4.8).

Respiratoria

Durante l'uso post-approvazione di ustekinumab sono stati riportati casi di alveolite allergica, polmonite eosinofila e polmonite organizzata non infettiva. In seguito alla somministrazione da una a tre dosi, le manifestazioni cliniche includevano tosse, dispnea e infiltrati interstiziali. Esiti gravi hanno incluso insufficienza respiratoria e ospedalizzazione prolungata. Sono stati riportati miglioramenti dopo l'interruzione di ustekinumab e anche, in alcuni casi, dopo la somministrazione di corticosteroidi.

Se è stata esclusa un'infezione e la diagnosi è confermata, interrompere l'uso di ustekinumab e istituire un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.8).

Eventi cardiovascolari

In uno studio osservazionale post-marketing sono stati osservati eventi cardiovascolari compresi infarto miocardico e accidente cerebrovascolare in pazienti affetti da psoriasi esposti a ustekinumab. I fattori di rischio per le malattie cardiovascolari devono essere valutati regolarmente durante il trattamento con ustekinumab.

Vaccinazioni

Si raccomanda di non somministrare vaccini virali o batterici vivi (come il bacillo di Calmette e Guérin, BCG) in concomitanza con il trattamento con IMULDOSA. Non sono stati condotti studi clinici specifici in pazienti cui siano stati somministrati recentemente vaccini virali o batterici vivi. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezioni da vaccini vivi in pazienti in trattamento con ustekinumab. Prima di somministrare un vaccino virale o batterico vivo, il trattamento con IMULDOSA deve essere interrotto per almeno 15 settimane dopo l'ultima somministrazione e può essere ripreso non prima di 2 settimane dopo la vaccinazione. Il medico che prescrive la terapia, è tenuto a consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del vaccino, per avvalersi di ulteriori dati e indicazioni in merito all'uso concomitante di agenti immunosoppressivi post-vaccinazione.

La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per dodici mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

I pazienti in terapia con IMULDOSA possono essere trattati contemporaneamente con vaccini inattivati o non vivi.

Il trattamento a lungo termine con ustekinumab non sopprime la risposta immunitaria umorale al polisaccaride pneumococcico o al vaccino contro il tetano (vedere paragrafo 5.1).

Terapia immunosoppressiva concomitante

La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab in associazione ad altri immunosoppressori, compresi gli agenti biologici o la fototerapia, non sono state valutate negli studi sulla psoriasi. Negli studi clinici sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non ha dimostrato influenzare la sicurezza o l'efficacia di ustekinumab. Negli studi sulla malattia di Crohn, l'uso concomitante di immunosoppressori o di corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di ustekinumab. È necessario usare cautela quando si prende in considerazione l'uso concomitante di altri immunosoppressori e IMULDOSA, o quando si proviene da un trattamento con altri immunosoppressori biologici (vedere paragrafo 4.5).

Immunoterapia

Ustekinumab non è stato valutato in pazienti che sono stati sottoposti a immunoterapia per le allergie. Non è noto se ustekinumab possa avere effetti sull'immunoterapia per le allergie.

Gravi condizioni della pelle

Nei pazienti con psoriasi, la dermatite esfoliativa è stata riportata dopo il trattamento con ustekinumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con psoriasi a placche possono sviluppare psoriasi eritrodermica, con sintomi che possono essere clinicamente indistinguibili dalla dermatite esfoliativa, come decorso naturale della malattia. Come parte del monitoraggio dei pazienti con psoriasi, i medici devono prestare attenzione ai sintomi della psoriasi eritrodermica o della dermatite esfoliativa. Se si verificano questi sintomi, deve essere istituita una terapia appropriata. IMULDOSA deve essere interrotto se si sospetta una reazione al farmaco.

Condizioni correlate al lupus

In pazienti trattati con ustekinumab sono stati riportati casi di condizioni correlate al lupus, inclusi lupus eritematoso cutaneo e sindrome simil-lupoide. In caso di lesioni, specialmente in aree della pelle

esposte al sole o in presenza di artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente a un medico. Se viene confermata la diagnosi di condizione correlata al lupus, ustekinumab deve essere interrotto, e deve essere avviato un trattamento adeguato.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)

Complessivamente non sono state osservate differenze nell'efficacia o sicurezza di ustekinumab in pazienti con età superiore o uguale a 65 anni rispetto ai pazienti più giovani nell'ambito di studi clinici nelle indicazioni approvate, tuttavia, il numero di pazienti di età superiore o uguale a 65 anni non è sufficiente per determinare se essi rispondono in maniera differente rispetto ai pazienti più giovani. A causa della maggiore incidenza di infezioni nella popolazione anziana in generale, deve essere usata cautela nel trattamento di pazienti anziani.

Polisorbato 80

IMULDOSA contiene 0,02 mg di polisorbato 80 (E433) in ciascun volume unitario, equivalente a 0,02 mg per dose da 45 mg.

IMULDOSA contiene 0,05 mg di polisorbato 80 (E433) in ciascun volume unitario, equivalente a 0,04 mg per dose da 90 mg.

I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a IMULDOSA.

La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per dodici mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

Non sono stati effettuati studi di interazione nell'uomo. Nelle analisi di farmacocinetica nella popolazione di pazienti degli studi di Fase 3, è stato esaminato l'effetto dei medicinali concomitanti più comunemente usati nei pazienti affetti da psoriasi (compresi paracetamolo, ibuprofene, acido acetilsalicilico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sul profilo farmacocinetico di ustekinumab. Non è stata riscontrata alcuna interazione con questi medicinali somministrati in concomitanza. La base di questa analisi è stata la presenza di almeno 100 pazienti ($> 5\%$ della popolazione in studio), trattati in concomitanza con questi medicinali per almeno il 90% del periodo dello studio. La farmacocinetica di ustekinumab non è stata influenzata dall'uso concomitante di MTX, FANS, 6-mercaptopurina, azatioprina e corticosteroidi orali nei pazienti con artrite psoriasica, malattia di Crohn, né da una precedente esposizione ad agenti anti-TNF α nei pazienti con artrite psoriasica o malattia di Crohn.

I risultati di uno studio *in vitro* non indicano la necessità di un aggiustamento della dose in pazienti che assumono in concomitanza substrati del CYP450 (vedere paragrafo 5.2).

Negli studi sulla psoriasi, non sono stati valutati i profili di sicurezza e di efficacia di Ustekinumab, somministrato in associazione ad immunosoppressori, compresi agenti biologici o fototerapia. Negli studi sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non sembra influenzare la sicurezza e l'efficacia di ustekinumab. Negli studi sulla malattia di Crohn, l'uso concomitante di immunosoppressori o di corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di ustekinumab (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 15 settimane dopo la sospensione dello stesso.

Gravidanza

I dati raccolti in modo prospettico, provenienti da un numero moderato di gravidanze, in seguito all'esposizione a ustekinumab con esiti noti, tra cui più di 450 gravidanze esposte durante il primo trimestre, non indicano un aumento del rischio di malformazioni congenite nel neonato.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Tuttavia, l'esperienza clinica è limitata. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di IMULDOSA in gravidanza.

Ustekinumab attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero di bambini nati da pazienti trattate con ustekinumab durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo fenomeno non è noto, tuttavia il rischio di infezione nei bambini esposti a ustekinumab in utero potrebbe essere maggiore dopo la nascita.

La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per dodici mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

Allattamento

Dati limitati provenienti dalla letteratura pubblicata suggeriscono che ustekinumab sia escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Non è noto se ustekinumab sia assorbito a livello sistemico dopo l'ingestione. Data la capacità di ustekinumab di scatenare reazioni avverse nei lattanti, la decisione se interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento e fino a 15 settimane dopo la sua sospensione, o la somministrazione della terapia con IMULDOSA deve essere presa prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio del trattamento con IMULDOSA per la madre.

Fertilità

Gli effetti di ustekinumab sulla fertilità umana non sono stati valutati (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IMULDOSA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni con ustekinumab (> 5%) nelle fasi controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn negli adulti sono state nasofaringite e mal di testa. La maggior parte è stata ritenuta lieve e non è stato necessario interrompere la terapia oggetto di studio. Le reazioni avverse più gravi che sono state riportate con ustekinumab sono reazioni di ipersensibilità gravi inclusa l'anafilassi (vedere paragrafo 4.4). Il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile per i pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I dati di sicurezza di seguito riportati riflettono l'esposizione ad ustekinumab negli adulti in 14 studi clinici di fase II e fase III, che hanno coinvolto 6.710 pazienti (4.135 con psoriasi e/o artrite psoriasica e 1.749 con malattia di Crohn). Questo include l'esposizione a ustekinumab nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici in pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn per almeno 6 mesi (4 577 pazienti) o almeno 1 anno (3 648 pazienti). 2 194 pazienti con psoriasi, malattia di Crohn o colite ulcerosa sono stati esposti per almeno 4 anni mentre 1 148 pazienti con psoriasi o malattia di Crohn sono stati esposti per almeno 5 anni.

La Tabella 2 riporta una lista delle reazioni avverse riscontrate negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica e sulla malattia di Crohn negli adulti, così come le reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse al farmaco sono state elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Lista delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza: reazione avversa
Infezioni e infestazioni	Comune: infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, sinusite Non comune: cellulite, infezioni dentali, herpes zoster, infezione delle vie respiratorie inferiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori, infezione micotica vulvovaginale
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: reazioni di ipersensibilità (inclusi eruzione cutanea, orticaria) Raro: reazioni di ipersensibilità gravi (inclusi anafilassi, angioedema)
Disturbi psichiatrici	Non comune: depressione
Patologie del sistema nervoso	Comune: capogiro, cefalea Non comune: paralisi facciale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune: dolore orofaringeo Non comune: congestione nasale Raro: alveolite allergica e polmonite eosinofila Molto raro: polmonite in via di organizzazione*
Patologie gastrointestinali	Comune: diarrea, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: prurito Non comune: psoriasi pustolosa, esfoliazione cutanea, acne Raro: dermatite esfoliativa, vasculite da ipersensibilità Molto raro: pemfigoide bolloso, lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: dolore dorsale, mialgia, artralgia Molto raro: sindrome simil-lupoida
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: stanchezza, eritema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione Non comune: reazioni in sede di iniezione (compresi emorragia, ematoma, indurimento, tumefazione e prurito), astenia

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni

In alcuni studi controllati con placebo, condotti in pazienti affetti da psoriasi, artrite psoriasica e malattia di Crohn, la frequenza di infezione o di infezione grave è stata analoga fra i pazienti trattati con ustekinumab e quelli trattati con placebo. Nella fase di trattamento con placebo in questi studi clinici, la frequenza di infezione è stata 1,36 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti in terapia con ustekinumab e 1,34 in quelli che hanno ricevuto placebo. Casi di infezioni gravi si sono verificati nella misura di 0,03 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti trattati con ustekinumab (30 infezioni gravi in 930 anni-paziente di *follow-up*) e in 0,03 in pazienti trattati con placebo (15 infezioni gravi in 434 anni-paziente di *follow-up*) (vedere paragrafo 4.4).

Nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica e sulla malattia di Crohn che rappresentano 15.227 anni-paziente di esposizione a ustekinumab in 6.710 pazienti, il follow-up mediano era 1,2 anni; 1,7 anni per gli studi sulla malattia psoriasica, 0,6 anni per gli studi sulla malattia di Crohn. La frequenza di infezione è stata 0,85 per anno-paziente di follow-up nei pazienti trattati con Ustekinumab e la frequenza delle infezioni gravi è stata 0,02 per anno-paziente di follow-up nei pazienti in terapia con Ustekinumab (289 infezioni gravi in 15.227 anni-paziente di follow-up) e le infezioni gravi riportate comprendevano polmonite, ascesso anale, cellulite, diverticolite, gastroenterite e infezioni virali.

Negli studi clinici, i pazienti con tubercolosi latente che sono stati trattati contemporaneamente con isoniazide non hanno sviluppato tubercolosi.

Neoplasie

Nelle fasi controllate con placebo degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica e sulla malattia di Crohn, l'incidenza delle neoplasie, escluso il carcinoma cutaneo non melanoma, è stata 0,11 per 100 anni-paziente di *follow-up* per quanto riguarda i pazienti trattati con ustekinumab (1 paziente su 929 anni-paziente di *follow-up*) rispetto a 0,23 per i pazienti trattati con placebo (1 paziente su 434 anni-paziente di *follow-up*). L'incidenza del carcinoma cutaneo non melanoma è stata 0,43 per 100 anni-paziente di *follow-up* per i pazienti in terapia con ustekinumab (4 pazienti su 929 anni-paziente di *follow-up*) rispetto a 0,46 per i pazienti trattati con placebo (2 pazienti su 433 anni-paziente di *follow-up*).

Nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, che rappresentano 15.205 anni-paziente di esposizione a ustekinumab in 6.710 pazienti, il follow-up mediano era 1,2 anni; 1,7 anni per gli studi sulla malattia psoriasica e 0,6 anni per gli studi sulla malattia di Crohn. Sono state riportate neoplasie, escluso il carcinoma cutaneo non melanoma, in 76 pazienti su 15 205 anni-paziente di follow-up (incidenza dello 0,50 per 100 anni-paziente di follow-up per pazienti trattati con ustekinumab). L'incidenza di neoplasie riportata in pazienti trattati con ustekinumab è paragonabile all'incidenza attesa nella popolazione generale (tasso di incidenza standardizzato = 0,94 [intervallo di confidenza al 95%: 0,73, 1,18], corretto per età, sesso e razza). Le neoplasie, diverse dal carcinoma cutaneo non-melanoma, osservate con maggiore frequenza sono state cancro della prostata, melanoma, cancro del colon-retto, e carcinoma mammario. L'incidenza del carcinoma cutaneo nonmelanoma è stata 0,46 per 100 anni-paziente di follow-up per i pazienti trattati con ustekinumab (69 pazienti su 15 165 anni-paziente di follow-up). Il rapporto tra i pazienti con tumori della pelle a cellule basali rispetto a cellule squamose (3:1) è comparabile con il rapporto atteso nella popolazione generale (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni di ipersensibilità

Durante le fasi controllate degli studi clinici con ustekinumab sulla psoriasi e sulla artrite psoriasica, eruzione cutanea e orticaria sono stati osservati in < 1% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici a partire dai 6 anni di età con psoriasi a placche

La sicurezza di ustekinumab è stata studiata in due studi di fase 3 su pazienti pediatrici con psoriasi a

placche da moderata a severa. Il primo studio ha interessato 110 pazienti con età compresa tra i 12 e 17 anni trattati fino a 60 settimane, mentre il secondo studio ha interessato 44 pazienti con età compresa tra i 6 e gli 11 anni trattati fino a 56 settimane. In generale, gli eventi avversi riportati in questi due studi relativi ai dati sulla sicurezza fino a 1 anno erano simili a quelli osservati negli studi precedenti condotti sugli adulti con psoriasi a placche.

Pazienti pediatrici di almeno 40 kg di peso con malattia di Crohn

La sicurezza di ustekinumab è stata studiata in uno studio di fase 1 ed in uno studio di fase 3 su pazienti pediatrici con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo. Il periodo di osservazione è stato rispettivamente fino alla settimana 240 e alla settimana 52. Complessivamente, il profilo di sicurezza in questa coorte (n = 71) è stato simile a quello osservato in studi precedenti condotti sugli adulti con malattia di Crohn.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole del medicinale fino a 6 mg/kg sono state somministrate per via endovenosa in studi clinici, senza osservare la comparsa di tossicità limitante la dose. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per riscontrare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di istituire immediatamente una terapia sintomatica adeguata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori dell'interleukina, codice ATC: L04AC05.

IMULDOSA è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Meccanismo d'azione

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ interamente umano che lega con specificità la proteina p40, subunità condivisa delle interleuchine (IL)-12 e IL-23, citochine umane. Ustekinumab inibisce l'attività biologica di IL-12 e di IL-23 umane, impedendo il legame di p40 con la proteina recettoriale IL-12Rβ1 espressa sulla superficie delle cellule immunitarie. Ustekinumab non può legarsi a IL-12 o a IL-23 che sono già legate ai recettori IL-12Rβ1 presenti sulla superficie cellulare. Quindi, è improbabile che ustekinumab contribuisca alla citotossicità complemento-mediata o anticorpo-mediata delle cellule con i recettori di IL-12 e/o IL-23. IL-12 e IL-23 sono citochine eterodimeri secrete da cellule attivate presentanti l'antigene, come macrofagi e cellule dendritiche ed entrambe le citochine partecipano all'attività immunitaria; IL-12 stimola le cellule *natural killer* (NK) e conduce la differenziazione delle cellule T CD4+ verso il fenotipo T *helper* 1 (Th1), IL-23 induce il *pathway* del T *helper* 17 (Th17). Tuttavia, la regolazione anomala di IL-12 e IL-23 è stata associata a patologie immuno-mediate, come la psoriasi, l'artrite psoriasica, la malattia di Crohn.

Attraverso il legame alla subunità p40 condivisa di IL-12 e IL-23, ustekinumab può esercitare i suoi effetti clinici nella psoriasi, nell'artrite psoriasica, nella malattia di Crohn, interrompendo i pathway citochinici di Th1 e Th17, che sono cruciali per la patologia di queste malattie.

Nei pazienti con malattia di Crohn, il trattamento con ustekinumab ha comportato una diminuzione degli indici infiammatori tra cui la proteina C-reattiva (PCR) e la calprotectina fecale durante la fase di induzione; tale riduzione è stata poi mantenuta per tutta la fase di mantenimento. La PCR è stata

valutata durante lo studio di estensione e le riduzioni osservate durante il mantenimento sono state generalmente mantenute fino alla settimana 252.

Immunizzazione

Durante l'estensione a lungo termine dello Studio 2 sulla psoriasi (PHOENIX 2), i pazienti adulti trattati con ustekinumab per almeno 3,5 anni hanno mostrato risposte anticorpali simili sia per il polisaccaride pneumococcico che per il vaccino contro il tetano come un gruppo di controllo di pazienti psoriasici trattati con farmaci non sistemici. Una simile proporzione di pazienti adulti ha sviluppato livelli protettivi di anticorpi anti-pneumococco e antitetano e i titoli anticorpali erano simili tra i pazienti trattati con ustekinumab e i pazienti del gruppo di controllo.

Efficacia clinica

Psoriasi a placche (Adulti)

I profili di efficacia e di sicurezza di ustekinumab sono stati valutati in 1.996 pazienti in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in pazienti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo, che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica. Inoltre, uno studio clinico controllato verso trattamento attivo, randomizzato ed in cieco per il valutatore, ha confrontato ustekinumab e etanercept in pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a severo che hanno risposto in modo inadeguato o che erano intolleranti o che presentavano controindicazioni a ciclosporina, MTX o PUVA.

Lo Studio 1 sulla psoriasi (PHOENIX 1) ha valutato 766 pazienti. Di questi il 53% non aveva risposto, era intollerante o presentava controindicazioni ad un'altra terapia sistemica. I pazienti assegnati per randomizzazione a ustekinumab sono stati trattati con dosi di 45 mg o di 90 mg alle settimane 0 e 4 e successivamente con la stessa dose ogni 12 settimane. I pazienti, che sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con placebo alle settimane 0 e 4, sono passati al trattamento con ustekinumab (45 mg o 90 mg) alle settimane 12 e 16, seguito dalla somministrazione di una dose ogni 12 settimane. I pazienti originariamente randomizzati a ustekinumab, che hanno ottenuto una risposta di 75 dell'indice *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) (miglioramento del PASI di almeno il 75% rispetto al valore basale) alle settimane 28 e 40, sono stati nuovamente randomizzati e assegnati al gruppo di trattamento con ustekinumab, somministrato ogni 12 settimane o al gruppo con placebo (vale a dire, sospensione della terapia). I pazienti nuovamente assegnati per randomizzazione al gruppo placebo alla settimana 40 hanno ricominciato l'assunzione di ustekinumab con lo schema posologico originale, qualora avessero presentato una perdita di almeno il 50% del miglioramento del PASI ottenuto alla settimana 40. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un totale di 76 settimane dopo la prima somministrazione del farmaco in studio.

Lo Studio 2 sulla psoriasi (PHOENIX 2) ha valutato 1.230 pazienti. Di questi il 61% non aveva risposto, era intollerante o presentava controindicazioni ad un'altra terapia sistemica. I pazienti assegnati per randomizzazione a ustekinumab sono stati trattati con dosi di 45 mg o di 90 mg alle settimane 0 e 4 e successivamente con una dose aggiuntiva alla settimana 16. I pazienti, che sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con placebo alle settimane 0 e 4, sono passati al trattamento con ustekinumab (45 mg o 90 mg) alle settimane 12 e 16. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un totale di 52 settimane dopo la prima somministrazione del trattamento in studio.

Lo Studio 3 sulla psoriasi (ACCEPT) ha valutato 903 pazienti con psoriasi di grado da moderato a severo che hanno risposto in modo inadeguato o che erano intolleranti o che presentavano controindicazioni ad altre terapie sistemiche, confrontando l'efficacia di ustekinumab verso etanercept e valutando la sicurezza dei due farmaci biologici nei pazienti. Durante il periodo di 12 settimane di controllo attivo dello studio, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere etanercept (50 mg due volte alla settimana), ustekinumab 45 mg alle settimane 0 e 4, o ustekinumab 90 mg alle settimane 0 e 4.

Negli studi clinici 1 e 2 sulla psoriasi, le caratteristiche al basale della patologia erano generalmente sovrapponibili tra tutti i gruppi di trattamento con un punteggio PASI mediano al basale compreso fra 17 e 18, un'area psoriasica della superficie corporea (*Body Surface Area*, BSA) mediana ≥ 20 e un punteggio mediano dell'indice dermatologico della qualità di vita (*Dermatology Life Quality Index*,

DLQI) compreso fra 10 e 12. Circa un terzo (Studio 1 sulla psoriasi) e un quarto (Studio 2 sulla psoriasi) dei pazienti presentava artrite psoriasica (PsA). Una simile gravità della patologia è stata vista anche nello studio 3 sulla psoriasi.

L'endpoint primario in questi studi è stata la percentuale di pazienti che alla settimana 12 hanno ottenuto una risposta PASI 75 rispetto al basale (vedere Tabelle 3 e 4).

Tabella 3: Sintesi della risposta clinica nello Studio 1 (PHOENIX 1) e nello Studio 2 (PHOENIX 2) sulla psoriasi

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

^a p < 0,001 per ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto a placebo (PBO).

^b PGA = (Physician Global Assessment) valutazione globale del medico

Tabella 4: Sintesi della risposta clinica alla settimana 12 nello Studio 3 (ACCEPT) sulla psoriasi

	Studio 3 sulla psoriasi		
	Etanercept 24 dosi (50 mg due volte alla settimana)	Ustekinumab 2 dosi (Settimana 0 e Settimana 4)	
		45 mg	90 mg
Numero di pazienti randomizzati	347	209	347
Risposta PASI 50, N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Risposta PASI 75, N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Risposta PASI 90, N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA sul grado di pelle integra o con psoriasi minima, N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a

Numero di pazienti ≤ 100 kg	251	151	244
Risposta PASI 75 N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Numero di pazienti > 100 kg	96	58	103
Risposta PASI 75 N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a $p < 0,001$ per ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto a etanercept.

^b $p = 0,012$ per ustekinumab 45 mg rispetto a etanercept.

Nello Studio 1 sulla psoriasi, il mantenimento di un punteggio PASI 75 è stato significativamente superiore con il trattamento continuo, rispetto alla sospensione del trattamento ($p < 0,001$). Risultati sovrapponibili sono stati osservati con ciascuna dose di ustekinumab. All'anno 1 (Settimana 52), l'89% dei pazienti riassegnati per randomizzazione al trattamento di mantenimento, era ancora rispondente alla terapia, continuando a mostrare un PASI 75 rispetto al 63% dei pazienti riassegnati al placebo (sospensione della terapia) ($p < 0,001$). A 18 mesi (Settimana 76), l'84% dei pazienti riassegnati al trattamento di mantenimento continuava a rispondere alla terapia, mostrando un PASI 75 rispetto al 19% dei pazienti nuovamente assegnati al trattamento con placebo (sospensione della terapia). A 3 anni (Settimana 148), l'82% dei pazienti riassegnati al trattamento di mantenimento per randomizzazione hanno mostrato PASI 75. A 5 anni (Settimana 244), l'80% dei pazienti ri-randomizzati al gruppo di mantenimento hanno ottenuto la risposta PASI 75.

Nei pazienti nuovamente randomizzati al placebo, che hanno ricominciato l'assunzione di ustekinumab con lo schema posologico originale dopo una perdita $\geq 50\%$ del miglioramento PASI, l'85% ha riottenuto una risposta PASI 75 entro 12 settimane dalla reintroduzione della terapia.

Nello Studio 1 sulla psoriasi, alla settimana 2 e alla settimana 12, sono stati osservati significativi miglioramenti del DLQI basale in ciascun gruppo di trattamento con ustekinumab rispetto al gruppo di confronto, trattato con placebo. Il miglioramento è stato mantenuto fino alla Settimana 28.

Analogamente, miglioramenti significativi sono stati osservati nello Studio 2 sulla psoriasi alle settimane 4 e 12, che sono stati mantenuti fino alla settimana 24. Nello Studio 1 sulla psoriasi, sono risultati significativi anche i miglioramenti della psoriasi ungueale (indice NAPSI, *Nail Psoriasis Severity Index*), dei punteggi complessivi della componente mentale e fisica dell'SF-36 e della scala analogica visiva (*Visual Analogue Scale*, VAS) per il prurito, in ogni gruppo di trattamento con ustekinumab rispetto a quelli con placebo. Nello Studio 2 sulla psoriasi, sono migliorati in modo significativo anche la scala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) e il questionario WLQ (*Work Limitations Questionnaire*) in ciascun gruppo di trattamento con ustekinumab rispetto a quello con placebo.

Artrite psoriasica (PsA) (Adulti)

Ustekinumab ha mostrato di migliorare i segni ed i sintomi, funzionalità fisica e qualità della vita correlata alla salute e ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico nei pazienti adulti con PsA attiva.

La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab sono state valutate in 927 pazienti in due studi clinici, randomizzati, in doppio cieco controllati con placebo in pazienti con PsA attiva (≥ 5 articolazioni tumefatte e ≥ 5 articolazioni dolenti) nonostante la terapia antiinfiammatoria non steroidea (FANS) o la terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). I pazienti in questi studi avevano una diagnosi di PsA da almeno 6 mesi. Sono stati arruolati i pazienti con ogni sottotipo di PsA, con inclusi artrite poliarticolare senza evidenza di noduli reumatoidi (39%), spondilite con artrite periferica (28%), artrite periferica asimmetrica (21%), coinvolgimento delle articolazioni interfalangee distali (12%) e artrite mutilante (0,5%). Oltre il 70% ed il 40% dei pazienti in entrambi gli studi aveva, rispettivamente, entesite e dattilite al basale. I pazienti erano randomizzati per ricevere il trattamento con ustekinumab 45 mg, 90 mg o placebo per via sottocutanea alle settimane 0 e 4 seguite da una somministrazione ogni 12 settimane (q12w). Circa il 50% dei pazienti ha continuato con dosi stabili di MTX (≤ 25 mg/settimana).

Nello Studio 1 della PsA (PSUMMIT I) e nello Studio 2 della PsA (PSUMMIT II), 80% e 86% dei pazienti, rispettivamente, erano stati trattati precedentemente con i DMARD. Nello Studio 1 non è stato consentito un precedente trattamento con agenti anti-fattore di necrosi tumorale (TNF) α . Nello

Studio 2, la maggior parte dei pazienti (58%, n = 180) aveva ricevuto in precedenza uno o più trattamenti con un agente anti-TNF α , dei quali più del 70% aveva interrotto in qualsiasi momento il trattamento con anti-TNF α per perdita di efficacia o intolleranza.

Segni e sintomi

Alla settimana 24 il trattamento con ustekinumab ha portato a miglioramenti significativi rispetto al placebo nella valutazione dell'attività della malattia. L'endpoint primario era la percentuale dei pazienti che raggiungeva la risposta American College of Rheumatology (ACR) 20 alla Settimana 24. I risultati principali dell'efficacia sono mostrati nella seguente Tabella 5.

Tabella 5: Numero di pazienti che hanno raggiunto la risposta clinica nello Studio 1 sull'artrite psoriasica (PSUMMIT I) e Studio 2 (PSUMMIT II) alla settimana 24

	Studio 1 sull'artrite psoriasica			Studio 2 sull'artrite psoriasica		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Numero di pazienti randomizzati	206	205	204	104	103	105
Risposta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Risposta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Risposta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Numero di pazienti con BSA $\geq 3\%$^d</i>	146	145	149	80	80	81
Risposta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Risposta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Risposta combinata PASI 75 e ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Numero di pazienti ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Risposta ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Numero di pazienti con BSA $\geq 3\%$^d</i>	105	105	111	54	58	57
Risposta PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Numero di pazienti > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Risposta ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Numero di pazienti con BSA $\geq 3\%$^d</i>	41	40	38	26	22	24
Risposta PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Numero di pazienti con coinvolgimento della psoriasi cutanea al basale BSA $\geq 3\%$

Le risposte ACR 20, 50 e 70 sono continuamente migliorate o sono rimaste costanti fino alla Settimana 52 (Studio 1 e 2 sulla PsA) e Settimana 100 (Studio 1 sulla PsA). Nello Studio 1 sulla PsA,

le risposte ACR 20 alla Settimana 100 sono state raggiunte da 57% e 64%, per 45 mg e 90 mg, rispettivamente. Nello Studio 2 sulla PsA, le risposte ACR 20 alla Settimana 52 sono state raggiunte da 47% e 48%, per 45 mg e 90 mg, rispettivamente.

La percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta secondo i Criteri modificati di Risposta alla Artrite Psoriasica (PsARC) era inoltre significativamente maggiore nel gruppo ustekinumab rispetto al placebo alla settimana 24. Le risposte PsARC sono state mantenute fino alle Settimane 52 e 100. Una più alta percentuale di pazienti trattati con ustekinumab che aveva spondilite con artrite periferica come presentazione primaria, ha mostrato un miglioramento del 50 e 70 per cento nel punteggio del Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) rispetto al placebo alla settimana 24.

Le risposte osservate nel gruppo in trattamento con ustekinumab erano simili tra i pazienti che ricevevano in concomitanza MTX e quelli che non lo ricevevano e sono state mantenute fino alle Settimane 52 e 100. I pazienti precedentemente trattati con agenti anti-TNF α che hanno ricevuto ustekinumab hanno raggiunto una risposta maggiore alla Settimana 24 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo (risposta ACR 20 alla Settimana 24 per 45 mg e 90 mg era 37% e 34%, rispettivamente, confrontato con il placebo 15%; $p < 0,05$) e le risposte sono state mantenute fino alla Settimana 52.

Per i pazienti con entesite e/o dattilite al basale, nello Studio 1 sulla PsA è stato osservato un miglioramento significativo nel punteggio dell'entesite e dattilite nel gruppo ustekinumab rispetto al gruppo placebo alla Settimana 24. Nello Studio 2 sulla PsA è stato osservato un miglioramento significativo nel punteggio dell'entesite e un miglioramento numerico (non statisticamente significativo) nel punteggio relativo alla dattilite nel gruppo ustekinumab 90 mg ($p = \text{NS}$) rispetto al placebo alla Settimana 24. I miglioramenti nel punteggio dell'entesite e dattilite sono stati mantenuti fino alle Settimane 52 e 100.

Risposta radiografica

Il danno strutturale sia nelle mani che nei piedi è stato espresso come la modifica nel punteggio totale di van der Heijde-Sharp (vdH-S score), modificato per la PsA attraverso l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali della mano, rispetto al basale. È stata eseguita una analisi integrata pre-specifica che combina i dati provenienti da 927 soggetti provenienti sia dallo Studio 1 sulla PsA che dal 2. Ustekinumab ha dimostrato una diminuzione statisticamente significativa del tasso di progressione del danno strutturale rispetto al placebo, come misurato dal cambiamento dal basale alla Settimana 24 nel punteggio totale vdH-S score modificato (la media $\pm$ punteggio SD era $0,97 \pm 3,85$ nel gruppo placebo rispetto a $0,40 \pm 2,11$ e $0,39 \pm 2,40$ nei gruppi ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) e 90 mg ($p < 0,001$), rispettivamente). Questo effetto è stato guidato dallo Studio 1 sulla PsA. L'effetto è considerato dimostrato indipendente dall'uso concomitante di MTX ed è stato mantenuto fino alla Settimana 52 (analisi integrata) e 100 (Studio 1 sulla PsA).

Funzionalità fisica e qualità della vita correlata alla salute

I pazienti trattati con ustekinumab hanno mostrato un miglioramento significativo nella funzionalità fisica come valutato dal Disability Index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) alla Settimana 24. Anche la percentuale di pazienti che ha raggiunto un miglioramento clinicamente significativo $\geq 0,3$ nel punteggio dell'HAQ-DI dal basale era significativamente maggiore nel gruppo ustekinumab rispetto al gruppo trattato con placebo. Il miglioramento nel punteggio dell'HAQ-DI dal basale è stato mantenuto fino alle Settimane 52 e 100.

C'è stato un miglioramento significativo nel punteggio DLQI nel gruppo ustekinumab rispetto al placebo alla Settimana 24 che è stato mantenuto fino alle Settimane 52 e 100. Nello Studio 2 sulla PsA c'è stato un miglioramento significativo nel punteggio relativo al Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) nel gruppo ustekinumab quando confrontato con il gruppo placebo alla Settimana 24. Anche la percentuale di pazienti che ha raggiunto un miglioramento significativo nell'affaticamento (4 punti in FACIT-F) era significativamente maggiore nel gruppo ustekinumab rispetto al placebo. I miglioramenti nel punteggio FACIT sono stati mantenuti fino alla Settimana 52.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ustekinumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con artrite giovanile idiopatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Psoriasi a placche nei pazienti pediatrici

Ustekinumab ha mostrato di migliorare i segni ed i sintomi e qualità della vita correlata alla salute nei pazienti pediatrici a partire dai 6 anni di età con psoriasi a placche.

Pazienti adolescenti (12-17 anni)

L'efficacia di ustekinumab è stata studiata in 110 pazienti pediatrici con età dai 12 ai 17 anni con psoriasi a placche da moderata a severa in uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (CADMUS). I pazienti erano randomizzati per assumere il placebo (n = 37), o la dose raccomandata di ustekinumab (vedere paragrafo 4.2; n = 36) o metà della dose raccomandata di ustekinumab (n = 37) attraverso iniezione sottocutanea alle Settimane 0 e 4 e successivamente ogni 12 settimane (q12w). Alla Settimana 12, i pazienti trattati con placebo sono passati al trattamento con ustekinumab.

I pazienti con PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 e coinvolgimento BSA di almeno 10%, che erano candidati per una terapia sistemica o fototerapia, erano eleggibili per lo studio. All'incirca il 60% dei pazienti aveva precedente esposizione a terapia sistemica convenzionale o fototerapia. Circa l'11% dei pazienti aveva precedente esposizione ai medicinali biologici.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che alla Settimana 12 raggiungeva un indice di PGA *cleared* (0) o *minimal* (1). Gli endpoint secondari includevano PASI 75, PASI 90, modifica rispetto al basale nel *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), modifica rispetto al basale nel punteggio totale di PedsQL (*Paediatric Quality of Life Inventory*) alla Settimana 12. Alla Settimana 12, i soggetti trattati con ustekinumab hanno mostrato un miglioramento significativamente maggiore della loro psoriasi e della qualità della vita correlata alla salute rispetto ai soggetti trattati con il placebo (Tabella 6).

Tutti i pazienti sono stati seguiti per l'efficacia fino a 52 settimane dopo la prima somministrazione dell'agente in studio. La percentuale di pazienti con un punteggio PGA *cleared* (0) o *minimal* (1) e la percentuale di pazienti che hanno raggiunto PASI 75 hanno mostrato un distacco tra il gruppo in trattamento con ustekinumab e quello trattato con placebo alla prima visita post-basale alla Settimana 4, raggiungendo il massimo alla Settimana 12. I miglioramenti in PGA, PASI, CDLQI e PedsQL sono stati mantenuti alla Settimana 52 (Tabella 6).

Tabella 6: Riassunto degli endpoint primari e secondari alla Settimana 12 e alla Settimana 52

Studio psoriasi pediatrica (CADMUS) (12-17 anni di età)			
	Settimana 12		Settimana 52
	Placebo	Dose raccomandata di ustekinumab	Dose raccomandata di ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Pazienti randomizzati	37	36	35
PGA			
PGA <i>cleared</i> (0) o <i>minimal</i> (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA <i>cleared</i> (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 responders	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 responders	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 responders	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI di 0 o 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)

PedsQL			
Cambiamenti rispetto al basale - Media (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI è uno strumento dermatologico per valutare l'effetto di un problema cutaneo sulla qualità della vita correlata alla salute nella popolazione pediatrica. Un CDLQI di 0 o 1 indicano nessun effetto sulla qualità della vita del bambino.

^c p = 0,002

^d PedsQL: PedsQL è una scala di misurazione generale sulla qualità della vita correlata alla salute sviluppata per l'uso in bambini e adolescenti.

^e p = 0,028

Durante il periodo controllato con placebo fino alla Settimana 12, l'efficacia in entrambi i gruppi, con la dose raccomandata e con metà della dose raccomandata, generalmente era confrontabile in relazione all'endpoint primario (rispettivamente 69,4% e 67,6%) sebbene vi fosse evidenza di una risposta correlata alla dose per i criteri di efficacia di livello superiore (ad es. PGA *cleared* (0), PASI 90). Oltre la Settimana 12, l'efficacia era generalmente più elevata e meglio sostenuta nel gruppo di trattamento che riceveva la dose raccomandata completa rispetto al gruppo che ne riceveva la metà, in cui era più frequente una modesta perdita dell'efficacia, osservata alla fine di ogni intervallo di dose di 12 settimane. Il profilo di sicurezza della dose raccomandata e della metà della dose raccomandata era confrontabile.

Pazienti pediatrici (6-11 anni)

L'efficacia di ustekinumab è stata studiata in 44 pazienti pediatrici con età dai 6 agli 11 anni con psoriasi a placche da moderata a severa in uno studio di fase 3, multicentrico, a braccio singolo, in aperto (CADMUS Jr.). I pazienti erano trattati con la dose raccomandata di ustekinumab (vedere paragrafo 4.2; n = 44) attraverso iniezione sottocutanea alla Settimana 0 e Settimana 4 e successivamente ogni 12 settimane (q12w).

Secondo i criteri di elegibilità, erano inclusi nello studio pazienti con PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 e coinvolgimento BSA di almeno il 10%, che erano candidati alla terapia sistemica o fototerapia. All'incirca il 43% dei pazienti aveva precedentemente ricevuto terapia sistemica convenzionale o fototerapia. Circa il 5% dei pazienti era stato precedentemente trattato con medicinali biologici.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che alla Settimana 12 raggiungeva un indice di PGA *cleared* (0) o *minimal* (1). Come endpoint secondari erano inclusi il PASI 75, PASI 90 e modifica rispetto al basale del Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) valutato alla Settimana 12. Alla Settimana 12, i soggetti trattati con ustekinumab hanno mostrato un miglioramento significativo della loro psoriasi e qualità di vita correlata alla salute (Tabella 7).

Tutti i pazienti sono stati seguiti per l'efficacia fino a 52 settimane dopo la prima somministrazione dell'agente in studio. La percentuale di pazienti con un punteggio PGA *cleared* (0) o *minimal* (1) alla Settimana 12 era pari al 77,3%. L'efficacia (definita come PGA 0 o 1) è stata osservata già alla prima visita post-basale alla Settimana 4 e la percentuale di pazienti che ha raggiunto un punteggio PGA di 0 o 1 è aumentata alla Settimana 16 rimanendo relativamente stabile alla Settimana 52. I miglioramenti in PGA, PASI e CDLQI sono stati mantenuti fino alla Settimana 52 (Tabella 7).

Tabella 7: Riassunto degli endpoint primari e secondari alla Settimana 12 e alla Settimana 52

Studio psoriasi pediatrica (CADMUS Jr.) (6-11 anni di età)		
	Settimana 12	Settimana 52
	Dose raccomandata di ustekinumab	Dose raccomandata di ustekinumab
	N (%)	N (%)
Pazienti arruolati	44	41
PGA		
PGA <i>cleared</i> (0) o <i>minimal</i> (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)

PGA cleared (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 responders	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 responders	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 responders	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Pazienti con CDLQI > 1 al basale	(N=39)	(N=36)
CDLQI di 0 o 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: CDLQI è uno strumento dermatologico per valutare l'effetto di un problema cutaneo sulla qualità della vita correlata alla salute nella popolazione pediatrica. Un CDLQI di 0 o 1 indica nessun effetto sulla qualità della vita del bambino.

Malattia di Crohn

La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab sono state valutate in tre studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] = indice di attività della malattia di Crohn ≥ 220 e ≤ 450). Il programma di sviluppo clinico consisteva in due studi di induzione endovenosa di 8 settimane (UNITI-1 e UNITI-2) seguito da uno studio di mantenimento randomizzato di 44 settimane per via sottocutanea (IM-UNITI) consistente in 52 settimane di terapia.

Gli studi di induzione hanno coinvolto 1.409 pazienti (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). L'endpoint primario di entrambi gli studi di induzione è stata la percentuale di soggetti in risposta clinica (definita come riduzione dell'indice CDAI di ≥ 100 punti) alla settimana 6. I dati di efficacia sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 8 per entrambi gli studi. Dosi concomitanti di corticosteroidi orali, immunomodulatori, aminosalicilati ed antibiotici sono stati consentiti e il 75% dei pazienti ha continuato a ricevere almeno uno di questi farmaci. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere una singola somministrazione endovenosa di una dose raccomandata variabile in base al peso di circa 6 mg/kg (vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di IMULDOSA 130 mg concentrato per soluzione per infusione), o di una dose fissa di 130 mg di ustekinumab, o di placebo alla settimana 0.

I pazienti in UNITI-1 non hanno risposto o erano intolleranti alla precedente terapia anti-TNF α . Circa il 48% dei pazienti non ha risposto ad una precedente terapia con un anti-TNF α e il 52% non ha risposto a precedenti terapie con 2 o 3 anti-TNF- α . In questo studio, il 29,1% dei pazienti ha avuto una iniziale risposta inadeguata (non-responders primari), il 69,4% ha risposto, ma "ha perso la risposta" (non-responders secondari), e il 36,4% erano intolleranti alle terapie anti-TNF α .

I pazienti in UNITI-2 hanno fallito almeno una terapia convenzionale, inclusi i corticosteroidi o gli immunomodulatori, ed erano o anti-TNF- α naïve (68,6%) o avevano ricevuto in precedenza, ma non fallito, la terapia anti-TNF α (31,4%).

Sia in UNITI-1 che in UNITI-2, una percentuale significativamente superiore di pazienti era in risposta clinica e in remissione nel gruppo trattato con ustekinumab rispetto al placebo (Tabella 8). Le risposte cliniche e le remissioni sono state significative fin dalla settimana 3 nei pazienti trattati con ustekinumab e hanno continuato a migliorare fino alla settimana 8. In questi studi di induzione, l'efficacia è stata maggiore e meglio mantenuta nel gruppo con la dose variabile rispetto al gruppo con la dose di 130 mg e il dosaggio variabile è quindi raccomandato per l'induzione endovenosa.

Tabella 8: Induzione della risposta clinica e di remissione in UNITI-1 e UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dose raccomandata di ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Dose raccomandata di ustekinumab N = 209
Remissione clinica, settimana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a

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

La remissione clinica è definita come indice CDAI < 150; La risposta clinica è definita come riduzione dell'indice CDAI di almeno 100 punti o dall'essere in remissione clinica

Risposta 70 punti è definita come riduzione dell'indice CDAI di almeno 70 punti

* fallimenti anti-TNF α

** fallimenti della terapia convenzionale

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Lo studio di mantenimento (IM-UNITI), ha valutato 388 pazienti che hanno raggiunto una risposta clinica di 100 punti alla settimana 8 di induzione con ustekinumab negli studi UNITI-1 ed UNITI-2. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un regime di mantenimento per via sottocutanea di 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane o di 90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane o placebo per 44 settimane (per la posologia di mantenimento raccomandata, vedere paragrafo 4.2).

Una più alta percentuale di pazienti ha mantenuto la remissione clinica e la risposta clinica nei gruppi trattati con ustekinumab rispetto al gruppo placebo alla settimana 44 (vedere Tabella 9).

Tabella 9: Mantenimento della risposta clinica e della remissione in IM-UNITI (Settimana 44; 52 settimane dall'inizio della dose di induzione)

	Placebo*	90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane	90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane
	N = 131[†]	N = 128[†]	N = 129[†]
Remissione clinica	36%	53% ^a	49% ^b
Risposta clinica	44%	59% ^b	58% ^b
Remissione clinica senza corticosteroidi	30%	47% ^a	43% ^c
Remissione clinica nei pazienti:			
in remissione all'inizio della terapia di mantenimento	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
che hanno partecipato (o partecipanti) allo studio CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
anti-TNF- α naive	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
che hanno partecipato (o partecipanti) allo studio CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La remissione clinica è definita come indice CDAI <150; La risposta clinica è definita come riduzione del CDAI di almeno 100 punti o dall'essere in remissione clinica

* Il gruppo placebo era costituito da pazienti che erano in risposta a ustekinumab e sono stati randomizzati a ricevere placebo all'inizio della terapia di mantenimento.

[†] I pazienti che erano in risposta clinica di 100 punti di ustekinumab all'inizio della terapia di mantenimento

[‡] I pazienti che hanno fallito la terapia convenzionale, ma non la terapia anti-TNF α

[§] I pazienti che sono refrattari/intolleranti agli anti-TNF α

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalmente significativa (p < 0,05)

Nel IM-UNITI, 29 di 129 pazienti non hanno mantenuto la risposta a ustekinumab quando trattati ogni 12 settimane e sono stati autorizzati ad aggiustare la dose per ricevere ustekinumab ogni 8 settimane. La perdita di risposta è stata definita con un indice CDAI $\geq$ 220 punti e un aumento di $\geq$ 100 punti

dell'indice CDAI dal basale. In questi pazienti, la remissione clinica è stata raggiunta nel 41,4% dei pazienti 16 settimane dopo l'aggiustamento della dose.

I pazienti che non hanno avuto una risposta clinica dopo induzione con ustekinumab alla settimana 8 negli studi di induzione UNITI-1 ed UNITI-2 (476 pazienti) sono entrati nella parte non-randomizzata dello studio di mantenimento (IM-UNITI) e hanno poi ricevuto una iniezione sottocutanea di 90 mg di ustekinumab. Otto settimane dopo, il 50,5% dei pazienti ha raggiunto una risposta clinica e ha continuato a ricevere la dose di mantenimento ogni 8 settimane; tra questi pazienti con dose di mantenimento continuata, la maggioranza ha mantenuto risposta (68,1%) e ha raggiunto la remissione (50,2%) alla settimana 44, in percentuali che erano simili ai pazienti che inizialmente hanno risposto all'induzione con ustekinumab.

Dei 131 pazienti che hanno risposto a ustekinumab nella fase di induzione, e che sono stati randomizzati nel gruppo placebo all'inizio dello studio di mantenimento, 51 successivamente non hanno risposto e hanno ricevuto 90 mg di ustekinumab per via sottocutanea ogni 8 settimane. La maggior parte dei pazienti che ha perso la risposta e ha ripreso ustekinumab, lo ha fatto entro 24 settimane dall'infusione di induzione. Di questi 51 pazienti, il 70,6% ha raggiunto la risposta clinica e il 39,2% ha raggiunto la remissione clinica 16 settimane dopo aver ricevuto la prima dose sottocutanea di ustekinumab.

In IM-UNITI, i pazienti che avevano completato lo studio fino alla settimana 44 erano idonei a continuare il trattamento in un'estensione dello studio. Tra i 567 pazienti che hanno preso parte all'estensione dello studio e che sono stati trattati con ustekinumab, la remissione e la risposta clinica sono state generalmente mantenute fino alla settimana 252 sia per i pazienti che avevano fallito le terapie con anti-TNF sia per coloro che avevano fallito le terapie convenzionali.

Non sono state riscontrate problematiche di sicurezza in questa estensione dello studio con un massimo di 5 anni di trattamento nei pazienti con malattia di Crohn.

Endoscopia

L'aspetto endoscopico della mucosa è stato valutato in un sottostudio in 252 pazienti eleggibili con attività di malattia endoscopica al basale. L'endpoint primario era la variazione dal valore basale del Simplified Endoscopic Disease Severity Score per la malattia di Crohn (SES-CD), un indice composito dei 5 segmenti ileo-colici di presenza / dimensioni delle ulcere, percentuale di superficie mucosa coperta da ulcere, percentuale di superficie mucosa affetta da eventuali altre lesioni e presenza / tipo di restringimento / stenosi. Alla settimana 8, dopo una singola dose di induzione per via endovenosa, il cambiamento dell'indice SES-CD è stato maggiore nel gruppo ustekinumab (n = 155, variazione media = -2,8) rispetto al gruppo placebo (n = 97, variazione media = -0,7, p = 0,012).

Risposta nella malattia fistolizzante

In un sottogruppo di pazienti con fistole drenanti al basale (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) dei pazienti trattati con ustekinumab ha ottenuto una risposta dopo 44 settimane (definita come $\geq$ riduzione del 50% rispetto al basale nello studio di induzione nel numero di fistole drenanti) rispetto a 5/11 (45,5%) esposto al placebo.

Qualità della vita correlata alla salute

La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante l'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) e il questionario SF-36. Alla settimana 8, i pazienti trattati con ustekinumab hanno mostrato miglioramenti clinici maggiori e statisticamente significativi dell'indice totale IBDQ e SF-36 Mental Component Summary Score sia in UNITI-1 ed UNITI-2, e SF-36 Physical Component Summary Score in UNITI-2, rispetto al placebo. Questi miglioramenti sono stati generalmente mantenuti meglio nei pazienti trattati con ustekinumab nello studio IM-UNITI fino alla settimana 44 rispetto al placebo. Il miglioramento della qualità della vita correlata alla salute è stato generalmente mantenuto durante l'estensione fino alla settimana 252.

Immunogenicità

Durante il trattamento con ustekinumab, possono svilupparsi anticorpi anti-ustekinumab, di cui la maggior parte è di tipo neutralizzante. La formazione di anticorpi anti-ustekinumab è associata sia a un

aumento della clearance sia a una riduzione dell'efficacia di ustekinumab, ad eccezione dei pazienti con malattia di Crohn, nei quali non è stata osservata alcuna riduzione dell'efficacia. Non esiste una correlazione apparente tra la presenza di anticorpi anti-ustekinumab e l'insorgenza di reazioni al sito di iniezione.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ustekinumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nella malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Malattia di Crohn nei pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab è stata valutata in 48 pazienti pediatrici di almeno 40 kg di peso attraverso un'analisi ad interim condotta nell'ambito di uno studio multicentrico di fase 3 (UNITI-Jr) per pazienti pediatrici con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo (definito sulla base di un punteggio dell'Indice di attività della malattia di Crohn nei pazienti pediatrici [PCDAI] > 30) per un periodo di trattamento di 52 settimane (8 settimane di induzione e 44 settimane di trattamento di mantenimento). I pazienti inclusi nello studio non avevano risposto in modo adeguato oppure erano risultati intolleranti a una precedente terapia biologica o convenzionale per la malattia di Crohn. Lo studio includeva un trattamento di induzione in aperto con una dose singola di ustekinumab per via endovenosa di circa 6 mg/kg (vedere paragrafo 4.2) seguita da un regime di mantenimento per via sottocutanea, randomizzato e in doppio cieco, di 90 mg di ustekinumab somministrato ogni 8 o ogni 12 settimane.

Risultati di efficacia

L'endpoint primario dello studio era la remissione clinica alla settimana 8 (definita come punteggio PCDAI ≤ 10). La percentuale di pazienti che ha raggiunto la remissione clinica è stata del 52,1% (25/48) ed è risultata paragonabile a quella osservata negli studi di fase 3 su ustekinumab condotti negli adulti.

La risposta clinica è stata osservata già alla settimana 3. La percentuale di pazienti in risposta clinica alla settimana 8 (definita come una riduzione dal basale del punteggio PCDAI >12,5 punti con un punteggio PCDAI totale non superiore a 30) è stata del 93,8% (45/48).

La Tabella 10 presenta le analisi per gli endpoint secondari fino alla settimana di mantenimento 44.

Tabella 10 Riassunto degli endpoint secondari fino alla settimana di mantenimento 44

	90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane N = 23	90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane N = 25	Numero totale di pazienti N = 48
Remissione clinica *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remissione clinica senza utilizzo di corticosteroidi §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remissione clinica per i pazienti che erano in remissione clinica alla settimana 8*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Risposta clinica †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Risposta endoscopica £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* La remissione clinica è definita come un punteggio PCDAI ≤10 punti.

§ La remissione senza corticosteroidi è definita come un punteggio PCDAI ≤10 punti e l'assenza di corticosteroidi per almeno 90 giorni prima della settimana M-44.

† La risposta clinica è definita come una riduzione, rispetto al basale, del punteggio PCDAI ≥12,5 punti con un punteggio PCDAI totale non superiore a 30.

£ La risposta endoscopica è definita come una riduzione dell'indice SES-CD ≥50% o come un indice SES-CD ≤2, in pazienti con un indice SES-CD al basale ≥3.

Aggiustamento della frequenza del dosaggio

I pazienti entrati nel regime di mantenimento, che hanno mostrato una perdita di risposta (LOR) secondo il punteggio PCDAI, sono stati ritenuti idonei ad un aggiustamento della frequenza del dosaggio. I pazienti sono passati da un trattamento ogni 12 settimane a uno ogni 8 settimane, oppure hanno continuato il trattamento ogni 8 settimane (regolazione fittizia). 2 pazienti sono passati a un aggiustamento della frequenza di dosaggio più breve. In questi pazienti, la remissione clinica è stata raggiunta nel 100% (2/2) dei casi 8 settimane dopo la variazione.

Il profilo di sicurezza relativo al regime di dosaggio di induzione e ad entrambi i regimi di dosaggio di mantenimento nella popolazione pediatrica con un peso di almeno 40 kg è comparabile a quello stabilito nella popolazione adulta affetta da malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.8).

Biomarcatori infiammatori sierici e fecali

Alla settimana di mantenimento 44 la variazione media rispetto al basale delle concentrazioni di proteina C-reattiva (CRP) e di calprotectina fecale è stata rispettivamente di -11,17 mg/L (24,159) e di -538,2 mg/kg (1 271,33).

Qualità della vita correlata allo stato di salute

I punteggi totali di IMPACT-III e tutti i sottodomini (sintomi intestinali, sintomi sistemici correlati alla stanchezza e al benessere) hanno dimostrato miglioramenti clinicamente significativi dopo 52 settimane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei soggetti sani il tempo mediano per raggiungere la concentrazione sierica massima (t_{max}) è stato 8,5 giorni dopo una singola somministrazione per via sottocutanea di 90 mg. I valori mediani del t_{max} di ustekinumab dopo un'unica somministrazione per via sottocutanea di 45 mg o 90 mg nei pazienti, affetti da psoriasi, sono paragonabili a quelli osservati nei soggetti sani.

La biodisponibilità assoluta di ustekinumab nei pazienti con psoriasi dopo un'unica somministrazione per via sottocutanea è stata stimata pari a 57,2%.

Distribuzione

Il volume mediano di distribuzione durante la fase terminale (V_z) in seguito ad un'unica somministrazione per via endovenosa in pazienti, affetti da psoriasi, era compreso fra 57 e 83 mL/kg.

Biotrasformazione

Non è noto il processo metabolico esatto di ustekinumab.

Eliminazione

La *clearance* (CL) sistemica mediana in pazienti con psoriasi dopo un'unica somministrazione per via endovenosa era compresa fra 1,99 e 2,34 mL/die/kg. L'emivita mediana ($t_{1/2}$) di ustekinumab è stata approssimativamente 3 settimane nei pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn, rimanendo compresa fra 15 e 32 giorni in tutti gli studi sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica.

In un'analisi sul profilo farmacocinetico di popolazione in pazienti con psoriasi, la *clearance* apparente (CL/F) e il volume di distribuzione apparente (V/F) sono stati rispettivamente 0,465 l/die e 15,7 l. La CL/F di ustekinumab non è stata influenzata dal sesso. L'analisi farmacocinetica della popolazione ha mostrato una tendenza all'aumento della clearance di ustekinumab in pazienti positivi agli anticorpi anti-ustekinumab.

Linearità della dose

L'esposizione sistemica di ustekinumab (C_{max} e AUC) è aumentata in misura abbastanza proporzionale alla dose dopo un'unica somministrazione per via endovenosa di dosi comprese fra 0,09 mg/kg e

4,5 mg/kg o dopo un'unica somministrazione per via sottocutanea di dosi comprese fra circa 24 mg e 240 mg in pazienti con psoriasi.

Dose unica verso dosi multiple

I profili sierici concentrazione-tempo di ustekinumab sono stati in linea di massima prevedibili, dopo somministrazioni di dosi uniche o multiple per via sottocutanea. Nei pazienti con psoriasi, le concentrazioni sieriche allo stato stazionario (*steady-state*) di ustekinumab sono state raggiunte a partire dalla settimana 28 dopo somministrazione sottocutanea alle settimane 0 e 4, seguite da somministrazioni ogni 12 settimane. La concentrazione minima mediana allo stato stazionario (*steady-state*) era compresa fra 0,21 µg/mL e 0,26 µg/mL (45 mg) e fra 0,47 µg/mL e 0,49 µg/mL (90 mg). Dopo la somministrazione sottocutanea ogni 12 settimane, non è stato osservato alcun accumulo apparente della concentrazione sierica di ustekinumab nel tempo.

Nei pazienti con malattia di Crohn, dopo una dose endovenosa di ~ 6 mg/kg, a partire dalla settimana 8 è stata somministrata una dose di mantenimento di 90 mg di ustekinumab per via sottocutanea ogni 8 o 12 settimane. La concentrazione allo stato stazionario (*steady-state*) di ustekinumab è stata raggiunta entro l'inizio della seconda dose di mantenimento. Nei pazienti con malattia di Crohn, la concentrazione minima mediana allo stato stazionario (*steady-state*) di ustekinumab variava da 1,97 mg/mL a 2,24 mg/mL e da 0,61 mg/mL a 0,76 mg/mL per 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane o ogni 12 settimane, rispettivamente.

Impatto del peso sul profilo farmacocinetico

In un'analisi sul profilo farmacocinetico della popolazione di pazienti che ha usato i dati derivanti dai pazienti con psoriasi, è stato riscontrato che il peso corporeo era la covariata che influenzava più significativamente la *clearance* di ustekinumab. La CL/F mediana dei pazienti con peso > 100 kg era più elevata di circa il 55% rispetto a quella dei pazienti con peso ≤ 100 kg. Il V/F mediano dei pazienti con peso > 100 kg era più elevato di circa il 37% rispetto a quello dei pazienti con peso ≤ 100 kg. Le concentrazioni sieriche mediane più basse di ustekinumab nei pazienti con peso più elevato (> 100 kg), appartenenti al gruppo trattato con la dose di 90 mg, erano paragonabili a quelle dei pazienti di peso inferiore (≤ 100 kg), appartenenti al gruppo trattato con la dose di 45 mg. Risultati simili sono stati ottenuti da una analisi di conferma della farmacocinetica di popolazione usando i dati derivanti dai pazienti con artrite psoriasica.

Aggiustamento della frequenza di somministrazione

Nei pazienti con malattia di Crohn, in base ai dati osservati e alle analisi PK di popolazione, i soggetti randomizzati che hanno perso la risposta al trattamento presentavano concentrazioni sieriche di ustekinumab nel tempo inferiori rispetto ai soggetti che non avevano perso la risposta. Nella malattia di Crohn, l'aggiustamento della dose da 90 mg ogni 12 settimane a 90 mg ogni 8 settimane era associato a un aumento delle concentrazioni sieriche minime di ustekinumab, accompagnato da un aumento dell'efficacia.

Popolazioni speciali

Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi a pazienti affetti da disfunzione renale o epatica. Non sono stati condotti studi clinici specifici nei pazienti anziani.

Il profilo farmacocinetico di ustekinumab era generalmente comparabile tra i pazienti Asiatici e non Asiatici affetti da psoriasi.

Nei pazienti con malattia di Crohn, la variabilità della *clearance* di ustekinumab era influenzata dal peso corporeo, dal livello di albumina sierica, dal sesso e dalla presenza di anticorpi anti ustekinumab, mentre il peso corporeo era la covariata principale che influenzava il volume di distribuzione. Inoltre, nella malattia di Crohn la *clearance* era influenzata dalla proteina C-reattiva, dallo stato di fallimento dell'antagonista del TNF e dalla razza (Asiatici vs non Asiatici). L'impatto di queste covariate era entro ±20% del valore tipico o di riferimento del rispettivo parametro PK, per cui non è necessario adeguare la dose a queste covariate. L'uso concomitante di immunomodulatori non ha avuto un impatto significativo sulla disposizione di ustekinumab.

Nell'analisi farmacocinetica della popolazione di pazienti, non sono state osservate indicazioni di un effetto del tabacco o dell'alcol sul profilo farmacocinetico di ustekinumab.

Le concentrazioni sieriche di ustekinumab nei pazienti pediatrici da 6 a 17 anni di età con psoriasi, trattati con la dose raccomandata sulla base del peso corporeo erano generalmente confrontabili con quelle della popolazione adulta con psoriasi trattata con la dose raccomandata per gli adulti. Le concentrazioni sieriche di ustekinumab nei pazienti pediatrici con psoriasi di età compresa tra i 12 e 17 anni (CADMUS) trattati con metà della dose raccomandata in base al peso corporeo erano generalmente più basse rispetto a quelle degli adulti.

Le concentrazioni sieriche allo stato stazionario nei pazienti pediatrici con malattia di Crohn di almeno 40 kg di peso erano paragonabili a quelle della popolazione adulta con malattia di Crohn.

Regolazione degli enzimi del CYP450

Gli effetti di IL-12 o IL-23 sulla regolazione degli enzimi del CYP450 sono stati valutati in uno studio *in vitro* usando epatociti umani, tale studio ha dimostrato che IL-12 e/o IL-23 a livelli di 10 ng/mL non alterano l'attività enzimatica del CYP450 umano (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4; vedere paragrafo 4.5). Lo studio CNTO1275CRD1003, studio di fase 1 in aperto volto a investigare le interazioni tra farmaci, è stato condotto per valutare l'effetto di ustekinumab sull'attività enzimatica del citocromo P450 dopo le dosi di induzione e di mantenimento nei pazienti con malattia di Crohn (n=18). Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente significativi sull'esposizione di caffeina (substrato del CYP1A2), warfarin (substrato del CYP2C9), omeprazolo (substrato del CYP2C19), destrometorfano (substrato del CYP2D6), o midazolam (substrato del CYP3A) quando usati in associazione a ustekinumab al dosaggio raccomandato approvato nei pazienti con malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo (es. tossicità per gli organi) sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute e di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, comprese valutazioni di *safety pharmacology*. Negli studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, condotti nelle scimmie cynomolgus, non sono stati osservati effetti avversi sugli indici di fertilità maschile, né difetti alla nascita o tossicità nello sviluppo. Non sono stati osservati effetti avversi sugli indici di fertilità femminile con l'impiego di un anticorpo analogo a IL-12/23 nei topi.

I livelli delle dosi negli studi condotti sugli animali erano fino a circa 45 volte più alti della dose equivalente più elevata che si intendeva somministrare a pazienti affetti da psoriasi. Nelle scimmie questi livelli si sono tradotti in concentrazioni sieriche di picco che erano superiori di 100 volte o più a quelle osservate nell'uomo.

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità di ustekinumab, a causa dell'assenza di modelli appropriati di anticorpo privo di reazione crociata a p40 di IL-12/23 nei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
Polisorbato 80 (E433)
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

IMULDOSA 45 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita
3 anni.

IMULDOSA 90 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita
3 anni.

Le singole siringhe preriempite possono essere conservate a temperatura ambiente fino a 30°C, per un unico periodo di massimo 30 giorni, nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce. Registrare la data in cui la siringa preriempita viene rimossa per la prima volta dal frigorifero e la data in cui va eliminata negli spazi previsti sulla confezione esterna. La data in cui va eliminata non deve superare la data di scadenza originale stampata sulla confezione. Una volta che una siringa è stata conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C), non deve essere rimessa in frigorifero. Gettare la siringa se non utilizzata entro 30 giorni a temperatura ambiente o entro la data di scadenza originale, a seconda di quale è precedente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Se necessario, le singole siringhe preriempite possono essere conservate a temperatura ambiente fino a 30°C (vedere paragrafo 6.3).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

IMULDOSA 45 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,5 mL di soluzione in una siringa da 1 mL in vetro di tipo I, con un ago in acciaio non rimovibile e protetto da cappuccio con un copriago in elastomero e un copriago rigido in plastica. La siringa è dotata di un dispositivo automatico di protezione dell'ago.

IMULDOSA 90 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 mL di soluzione in una siringa da 1 mL in vetro di tipo I, con un ago in acciaio non rimovibile e protetto da cappuccio con un copriago in elastomero e un copriago rigido in plastica. La siringa è dotata di un dispositivo automatico di protezione dell'ago.

IMULDOSA è disponibile in confezioni da 1 siringa preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione contenuta nella siringa preriempita di IMULDOSA non deve essere agitata. La soluzione deve essere ispezionata visivamente per individuare l'eventuale presenza di materiale particolato o decolorazione prima della somministrazione sottocutanea. La soluzione è da incolore a leggermente gialla e da chiara a leggermente opalescente. Questo aspetto non è insolito per le soluzioni proteiche. Il medicinale non deve essere utilizzato se la soluzione è discromica od opaca, o se è presente del materiale particolato estraneo. Prima della somministrazione, si deve aspettare che IMULDOSA raggiunga la temperatura ambiente (circa mezz'ora).

Istruzioni dettagliate per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

IMULDOSA non contiene conservanti, quindi il medicinale inutilizzato che resta nella siringa, non deve essere usato. IMULDOSA è fornito come siringa preriempita monouso sterile. La siringa e l'ago non devono essere mai riutilizzati. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 dicembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

STgen Bio Co., Ltd
45, Jisikgiban-ro, Yeonsu-gu,

Incheon-si, Repubblica di Corea

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Paesi Bassi

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche e pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo

beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DI CARTONE (130 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMULDOSA 130 mg concentrato per soluzione per infusione
ustekinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 130 mg di ustekinumab in 26 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: EDTA sale disodico diidrato, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
130 mg/26 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.
Per uso endovenoso dopo la diluizione.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1872/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI**ETICHETTA DEL FLACONCINO 130 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IMULDOSA 130 mg concentrato per soluzione per infusione
ustekinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 130 mg di ustekinumab in 26 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: EDTA sale disodico diidrato, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
130 mg/26 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. Monouso.
Per uso endovenoso dopo la diluizione.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1872/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE PER SIRINGA PRERIEMPITA (45 mg)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IMULDOSA 45 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
ustekinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 45 mg di ustekinumab in 0,5 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni, vedere il Foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita
45 mg/0,5 mL
1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.
Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Data di eliminazione, se conservato a temperatura ambiente: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C) per un unico periodo fino a 30 giorni, ma non oltre la data di scadenza originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1872/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

IMULDOSA 45 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (45 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

IMULDOSA 45 mg soluzione iniettabile
ustekinumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

45 mg/0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DELLA SIRINGA (45 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMULDOSA 45 mg soluzione iniettabile
ustekinumab
SC

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

45 mg/0,5 mL

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (90 mg)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IMULDOSA 90 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
ustekinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 90 mg di ustekinumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni, vedere il Foglio Illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita
90 mg/1 mL
1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.
Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Data di eliminazione, se conservato a temperatura ambiente: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C) per un unico periodo fino a 30 giorni, ma non oltre la data di scadenza originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1872/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

IMULDOSA 90 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (90 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

IMULDOSA 90 mg soluzione iniettabile
ustekinumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

90 mg/1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DELLA SIRINGA (90 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMULDOSA 90 mg soluzione iniettabile
ustekinumab
SC

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

90 mg/1 mL

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

IMULDOSA 130 mg concentrato per soluzione per infusione ustekinumab

- ▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Questo foglio è stato scritto per le persone che prendono questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è IMULDOSA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare IMULDOSA
3. Come sarà utilizzato IMULDOSA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IMULDOSA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è IMULDOSA e a cosa serve

Cos'è IMULDOSA

IMULDOSA contiene il principio attivo "ustekinumab", un anticorpo monoclonale.

Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e legano determinate proteine specifiche presenti nell'organismo.

IMULDOSA appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "immunosoppressori". Questi medicinali riducono in parte l'attività del sistema immunitario.

A cosa serve IMULDOSA

IMULDOSA è usato per trattare le seguenti malattie infiammatorie:

- malattia di Crohn da moderata a grave negli adulti e nei bambini di almeno 40 kg di peso

Malattia di Crohn

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se ha la malattia di Crohn, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato IMULDOSA per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare IMULDOSA

Non usi IMULDOSA

- Se è allergico a ustekinumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- Se è affetto da un'infezione attiva che il medico ritiene importante.

Se non è sicuro che una delle condizioni sopra riportate si riferisca a lei, ne parli con il medico o il farmacista, prima di usare IMULDOSA.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare IMULDOSA. Il medico controllerà il suo stato di salute prima del trattamento. Si assicuri di informare il medico, prima di ogni trattamento, in merito alle malattie da cui è affetto. Inoltre, informi il medico anche se è stato a contatto di recente con persone che avrebbero potuto avere la tubercolosi. Il medico la visiterà ed effettuerà degli esami per la tubercolosi, prima di somministrarle IMULDOSA. Se il medico ritiene che è a rischio tubercolosi è possibile che le somministri dei medicinali per curare la tubercolosi.

Attenzione agli effetti indesiderati gravi

IMULDOSA può causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve prestare attenzione a determinati segni della malattia mentre assume IMULDOSA. Vedere “Effetti indesiderati gravi” al paragrafo 4 per una lista completa di questi effetti indesiderati.

Prima di usare IMULDOSA contatti il medico

- Se ha mai avuto una reazione allergica a IMULDOSA. Chieda al medico se non è sicuro.
- Se ha mai avuto un qualsiasi tipo di cancro – questo perché gli immunosoppressori come IMULDOSA indeboliscono in parte il sistema immunitario. Questo può aumentare il rischio di cancro.
- Se è stato trattato per la psoriasi con altri medicinali biologici (un prodotto medicinale proveniente da una fonte biologica e solitamente somministrato mediante iniezione) – il rischio di cancro può essere più elevato.
- Se ha o ha avuto una recente infezione o se ha delle aperture anomale sulla pelle (fistole).
- Se ha mai avuto una qualsiasi lesione nuova o modificata entro l’area della psoriasi o sulla pelle normale.
- Se sta assumendo un qualsiasi altro tipo di trattamento per la psoriasi e/o artrite psoriasica – come un altro immunosoppressore o la fototerapia (quando il corpo è trattato con un tipo di luce ultravioletta (UV)). Anche questi trattamenti possono ridurre in parte l’attività del sistema immunitario. L’uso contemporaneo di queste terapie con IMULDOSA non è stato studiato. Tuttavia, è possibile che possa aumentare la possibilità di patologie correlate ad un indebolimento del sistema immunitario.
- Se sta usando o ha mai usato iniezioni per il trattamento delle allergie – non è noto se IMULDOSA può avere un effetto su di esse.
- Se ha un’età uguale o maggiore ai 65 anni – può avere una maggiore probabilità di contrarre infezioni.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di sottoporsi a un trattamento con IMULDOSA.

Durante il trattamento con ustekinumab alcuni pazienti hanno manifestato reazioni simili al lupus, incluso lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (sindrome simil-lupoide). Consulti immediatamente il medico se manifesta un’eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa, talvolta con un margine più scuro, in aree della pelle esposte al sole o in presenza di dolore articolare.

Attacco cardiaco e ictus

In uno studio su pazienti affetti da psoriasi trattati con ustekinumab sono stati osservati attacco cardiaco e ictus. Il medico controllerà regolarmente i fattori di rischio per le malattie cardiache e l’ictus per assicurarsi che siano trattati in modo appropriato. Si rivolga immediatamente a un medico se sviluppa dolore toracico, debolezza o una sensazione anomala su un lato del corpo, flaccidità del volto, o anomalie del linguaggio o della vista.

Bambini e adolescenti

IMULDOSA non è raccomandato per il trattamento di bambini di peso inferiore a 40 kg con malattia di Crohn perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali, vaccini e IMULDOSA

Informi il medico o il farmacista:

- se sta assumendo, ha recentemente assunto oppure potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale
- se recentemente si è fatto vaccinare o sta per essere vaccinato. Alcuni tipi di vaccini (vaccini vivi) non devono essere somministrati mentre sta usando IMULDOSA.
- se ha ricevuto IMULDOSA durante la gravidanza, informi il pediatra del/la suo/a bambino/a del trattamento con IMULDOSA prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino, inclusi vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi). Se ha ricevuto IMULDOSA durante la gravidanza, i vaccini vivi non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi dodici mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra del/la suo/a bambino/a non raccomandi altrimenti.

Gravidanza e allattamento

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.
- Nei neonati esposti a Imuldosa nell'utero non è stato osservato un rischio maggiore di difetti congeniti. Tuttavia, vi è una limitata esperienza con Imuldosa nelle donne in gravidanza. Pertanto, è preferibile evitare l'uso di Imuldosa in gravidanza.
- Se è in età fertile, è consigliabile evitare di iniziare una gravidanza; deve usare un adeguato metodo contraccettivo durante l'uso di Imuldosa e per almeno 15 settimane dopo la sospensione del trattamento con Imuldosa.
- Imuldosa può raggiungere il nascituro attraverso la placenta. Se ha ricevuto Imuldosa durante la gravidanza, il/la suo/a bambino/a potrebbe avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- Se ha ricevuto Imuldosa durante la gravidanza, è importante che ne informi il pediatra e gli altri operatori sanitari prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino. Se ha ricevuto Imuldosa durante la gravidanza, i vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi) non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi dodici mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra non raccomandi altrimenti.
- Ustekinumab può essere escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Se sta allattando con latte materno o se prevede di allattare chiedi consiglio al medico. Lei e il medico deciderete se deve allattare o utilizzare Imuldosa. Non può fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

IMULDOSA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

IMULDOSA contiene Polisorbato 80

IMULDOSA contiene 11,1 mg di polisorbato 80 (E433) in ciascuna dose, equivalente a 10,40 mg per il dosaggio da 130 mg.

I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Se ha una qualsiasi allergia nota, si rivolga al suo medico.

IMULDOSA contiene sodio

IMULDOSA contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio". Tuttavia, prima che IMULDOSA venga somministrato, viene miscelato con una soluzione che contiene sodio. Parli con il suo medico se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sale.

3. Come sarà utilizzato IMULDOSA

IMULDOSA è destinato per l'uso sotto la guida e supervisione di un medico con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della malattia di Crohn.

IMULDOSA 130 mg concentrato per soluzione per infusione le sarà somministrato dal medico, attraverso una flebo nella vena del braccio (infusione endovenosa) per almeno un'ora. Discuta con il medico quando dovrà sottoporsi alle iniezioni e alle successive visite di controllo.

Quanto IMULDOSA viene somministrato

Sarà il medico a decidere di quanto IMULDOSA ha bisogno e per quanto tempo.

Adulti a partire dai 18 anni

- Il medico calcolerà la dose di infusione endovenosa raccomandata per lei in base al suo peso corporeo.

Il suo peso corporeo	Dose
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Dopo la dose endovenosa iniziale assumerà la dose successiva di 90 mg IMULDOSA con un'iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) 8 settimane dopo, e poi ogni 12 settimane.

Bambini con malattia di Crohn di almeno 40 kg di peso

- Il medico calcolerà la dose di infusione endovenosa raccomandata in base al peso corporeo.

Peso corporeo	Dose
≥ 40 to ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- 8 settimane dopo la dose endovenosa iniziale, assumerà la dose successiva di 90 mg di Imuldosa con un'iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) per poi proseguire ogni 12 settimane.

Come viene somministrato IMULDOSA

La prima dose di IMULDOSA per il trattamento della malattia di Crohn è somministrata dal medico mediante una flebo in vena fatta nel suo braccio (infusione endovenosa).

Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'utilizzo di IMULDOSA.

Se dimentica di usare IMULDOSA

Se dimentica o manca l'appuntamento per la somministrazione della dose, contatti il medico per fissare un nuovo appuntamento.

Se interrompe il trattamento con IMULDOSA

Non è pericoloso interrompere l'impiego di IMULDOSA. Tuttavia, se interrompe il trattamento i sintomi possono ripresentarsi.

Nel caso in cui abbia ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Alcuni pazienti possono presentare gravi effetti indesiderati che possono necessitare di un trattamento urgente.

Reazioni allergiche – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti il medico o richieda assistenza medica di urgenza se nota uno dei seguenti segni.

- Reazioni allergiche gravi (“anafilassi”) sono rare in pazienti che assumono IMULDOSA (interessano fino a 1 paziente su 1.000). I segni includono:
 - difficoltà a respirare o a deglutire
 - bassa pressione sanguigna, che può causare capogiri o sensazione di testa leggera
 - gonfiore della faccia, delle labbra, della bocca o della gola.
- I segni comuni di una reazione allergica includono eruzione cutanea ed orticaria (interessano fino a 1 paziente su 100).

Reazioni correlate all’infusione – Se è in trattamento per la malattia di Crohn, la prima dose di IMULDOSA viene somministrata attraverso una flebo (infusione endovenosa). Alcuni pazienti hanno manifestato reazioni allergiche gravi durante l’infusione.

In rari casi sono state riportate reazioni polmonari allergiche e infiammazione polmonare in pazienti che ricevono ustekinumab. Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi come tosse, mancanza di respiro e febbre.

Se presenta una reazione allergica grave, il medico può decidere che lei non deve usare IMULDOSA di nuovo.

Infezioni – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti subito il medico se nota uno dei seguenti segni.

- Le infezioni del naso e della gola e il raffreddore comune sono comuni (interessano fino a 1 paziente su 10).
- Le infezioni del torace sono non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)
- L’infiammazione del tessuto sottocutaneo (‘cellulite’) è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).
- Herpes zoster (un tipo di eruzione cutanea dolorosa con vesciche) è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).

IMULDOSA può diminuire la capacità di combattere le infezioni. Alcune infezioni possono diventare gravi e possono includere infezioni provocate da virus, funghi, batteri (incluso quello della tubercolosi) o parassiti, comprese infezioni che si verificano principalmente nelle persone con sistema immunitario indebolito (infezioni opportunistiche). In pazienti trattati con ustekinumab sono state segnalate infezioni opportunistiche del cervello (encefalite, meningite), dei polmoni e degli occhi.

Deve prestare attenzione ai segni di infezione mentre sta usando IMULDOSA. Questi includono:

- febbre, sintomi simil influenzali, sudorazione notturna, perdita di peso
- sensazione di stanchezza o di fiato corto, tosse persistente
- caldo, pelle arrossata e dolente, o una eruzione cutanea dolorosa e con vesciche
- bruciore quando urina
- diarrea
- disturbo visivo o perdita della vista
- cefalea, rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea o confusione

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi di questi segni di infezione. Questi possono essere segni di infezione come infezioni del torace, infezioni della cute, herpes zoster o infezioni opportunistiche che possono avere complicanze gravi. Si rivolga al medico se ha un qualsiasi tipo di infezione che persiste o continua a ripresentarsi. Il medico può decidere di interrompere IMULDOSA fino a quando l’infezione non si risolve. Inoltre, informi il medico se ha eventuali tagli o ferite aperte che possono infettarsi.

Desquamazione cutanea – aumento del rossore e desquamazione della cute su un’ampia superficie del corpo possono essere sintomi di psoriasi eritrodermica o dermatite esfoliativa, le quali sono gravi

condizioni della pelle. Se nota uno di questi segni deve informare immediatamente il medico.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni (interessano fino a 1 paziente su 10)

- Diarrea
- Nausea
- Vomito
- Sensazione di stanchezza
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Prurito
- Dolore alla schiena, muscolare o articolare
- Mal di gola
- Arrossamento e dolore nel sito dell'iniezione
- Sinusite

Effetti indesiderati non comuni (interessano fino a 1 paziente su 100)

- Infezione dentali
- Infezione micotica vaginale
- Depressione
- Naso chiuso o che cola
- Sanguinamento, lividi, rigidità, gonfiore e prurito nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- Sentirsi debole
- Palpebra cadente e rilassamento muscolare ad un lato del viso ("paralisi facciale" o "paralisi di Bell"), che solitamente è temporanea
- Un cambiamento della psoriasi con rossore e nuove bolle cutanee piccole, gialle o bianche, talvolta accompagnate da febbre (psoriasi pustolosa)
- Desquamazione della pelle (esfoliazione della pelle)
- Acne

Effetti indesiderati rari (interessano fino a 1 paziente su 1.000)

- Rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo, che possono essere pruriginosi o dolorosi (dermatite esfoliativa). Sintomi simili alcune volte si sviluppano come una naturale evoluzione nella tipologia dei sintomi della psoriasi (psoriasi eritrodermica)
- Infiammazione dei piccoli vasi sanguigni, che può portare a un'eruzione cutanea con piccoli bozzi rossi o viola, febbre o dolore articolare (vasculite)

Effetti indesiderati molto rari (interessano fino a 1 paziente su 10.000)

- Formazione di vesciche cutanee con possibile arrossamento, prurito e dolore (pemfigoide bolloso).
- Lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa su aree della pelle esposte al sole, talvolta in presenza di dolore articolare).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare IMULDOSA

- IMULDOSA 130 mg concentrato per soluzione per infusione viene somministrato in ospedale o in clinica e i pazienti non hanno bisogno di maneggiarlo o conservarlo.

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non agitare i flaconcini di IMULDOSA. Lo scuotimento energico prolungato può danneggiare il medicinale.

Non usi questo medicinale

- Dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'astuccio dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Se il liquido presenta alterazione del colore, è opaco o se si vedono particelle estranee che galleggiano (vedere il paragrafo 6 "Descrizione dell'aspetto di IMULDOSA e contenuto della confezione").
- Se sa o crede che il medicinale sia stato esposto a temperature estreme (ad esempio accidentalmente congelato o riscaldato).
- Se il prodotto è stato agitato energicamente.
- Se il sigillo è rotto.

IMULDOSA è monouso. La soluzione diluita per infusione inutilizzata che resta nel flaconcino e nella siringa deve essere eliminata in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene IMULDOSA

- Il principio attivo è ustekinumab. Ogni flaconcino contiene 130 mg di ustekinumab in 26 mL.
- Gli eccipienti sono: EDTA sale disodico diidrato (E385), L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, polisorbato 80 (E433), saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di IMULDOSA e contenuto della confezione

IMULDOSA è una soluzione per infusione da incolore a leggermente gialla e da limpida a leggermente opalescente. È fornito in una confezione di cartone contenente 1 dose unica, in flaconcino di vetro da 30 mL. Ogni flaconcino contiene 130 mg di ustekinumab in 26 mL di concentrato per soluzione per infusione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la diluizione.

IMULDOSA concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito, preparato e infuso da un operatore sanitario con tecnica asettica.

1. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di IMULDOSA necessari in base al peso del paziente (vedi paragrafo 3, Tabella 1, Tabella 2). Ogni flaconcino da 26 mL di IMULDOSA contiene 130 mg di ustekinumab.
2. Estrarre ed eliminare un volume di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) dalla sacca di infusione da 250 mL pari al volume di IMULDOSA da aggiungere (eliminare 26 mL di cloruro di sodio per ogni flaconcino di IMULDOSA necessario, per 2 flaconcini eliminare 52 mL, per 3 flaconcini eliminare 78 mL, per 4 flaconcini eliminare 104 mL).
3. Prelevare 26 mL di IMULDOSA da ogni flaconcino necessario e aggiungerlo alla sacca di infusione da 250 mL. Il volume finale nella sacca di infusione deve essere di 250 mL. Mescolare delicatamente.
4. Controllare visivamente la soluzione diluita prima dell'infusione. Non utilizzare se si osservano visibili particelle opache, cambiamento di colore o o particelle estranee.
5. Infondere la soluzione diluita per un periodo di almeno un'ora. Una volta diluita, l'infusione deve essere completata entro 24 ore dalla diluizione nella sacca da infusione.
6. Utilizzare un solo set per infusione con filtro in linea sterile, non pirogenico, a basso legame con le proteine (dimensione dei pori 0,2 micrometri).
7. Ogni flaconcino è monouso e il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

Conservazione

Se necessario, la soluzione per infusione diluita può essere conservata a temperatura ambiente. L'infusione deve essere completata entro 24 ore dalla diluizione nella sacca da infusione. Non congelare.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

IMULDOSA 45 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita ustekinumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Questo foglio è stato scritto per le persone che prendono questo medicinale. Se lei è il genitore o la persona che si prende cura di un bambino a cui deve essere somministrato IMULDOSA, legga attentamente queste informazioni prima della somministrazione.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è IMULDOSA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare IMULDOSA
3. Come usare IMULDOSA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IMULDOSA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è IMULDOSA e a cosa serve

Cos'è IMULDOSA

IMULDOSA contiene il principio attivo "ustekinumab", un anticorpo monoclonale.

Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e legano determinate proteine specifiche presenti nell'organismo.

IMULDOSA appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "immunosoppressori". Questi medicinali riducono in parte l'attività del sistema immunitario.

A cosa serve IMULDOSA

IMULDOSA è usato per trattare le seguenti malattie infiammatorie:

- psoriasi a placche (negli adulti e nei bambini a partire dai 6 anni)
- artrite psoriasica (negli adulti)
- malattia di Crohn da moderata a grave negli adulti e nei bambini di almeno 40 kg di peso

Psoriasi a placche

La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa infiammazione della pelle e delle unghie. IMULDOSA ridurrà l'infiammazione e altri segni della malattia.

IMULDOSA è usato negli adulti con psoriasi a placche da moderata a grave, che non possono usare ciclosporina, metotrexato o la fototerapia, o nei quali questi trattamenti non funzionano.

IMULDOSA è usato nei bambini e negli adolescenti a partire dai 6 anni con psoriasi a placche da moderata a grave, che non possono tollerare la fototerapia o altre terapie sistemiche o quando questi trattamenti non hanno funzionato.

Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, di solito accompagnata dalla psoriasi. Se ha una artrite psoriasica attiva lei sarà prima trattato con altri medicinali. Se non dovesse rispondere in maniera adeguata a questi medicinali, potrà prendere IMULDOSA per:

- ridurre i segni ed i sintomi della malattia
- migliorare la funzionalità fisica
- rallentare il danno alle articolazioni.

Malattia di Crohn

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se ha la malattia di Crohn, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato IMULDOSA per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare IMULDOSA

Non usi IMULDOSA

- Se è allergico a ustekinumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se è affetto da un'infezione attiva che il medico ritiene importante.

Se non è sicuro che una delle condizioni sopra riportate si riferisca a lei, ne parli con il medico o il farmacista, prima di usare IMULDOSA.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare IMULDOSA. Il medico controllerà il suo stato di salute prima di ogni trattamento. Si assicuri di informare il medico, prima di ogni trattamento, in merito alle malattie da cui è affetto. Inoltre, informi il medico anche se è stato a contatto di recente con persone che avrebbero potuto avere la tubercolosi. Il medico la visiterà ed effettuerà degli esami per la tubercolosi, prima di somministrarle IMULDOSA. Se il medico ritiene che è a rischio tubercolosi è possibile che le somministri dei medicinali per curare la tubercolosi.

Attenzione agli effetti indesiderati gravi

IMULDOSA può causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve prestare attenzione a determinati segni della malattia mentre assume IMULDOSA. Vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4 per una lista completa di questi effetti indesiderati.

Prima di usare IMULDOSA contatti il medico:

- Se ha mai avuto una reazione allergica a IMULDOSA. Chieda al medico se non è sicuro.
- Se ha mai avuto un qualsiasi tipo di cancro – questo perché gli immunosoppressori come IMULDOSA indeboliscono in parte il sistema immunitario. Questo può aumentare il rischio di cancro.
- Se è stato trattato per la psoriasi con altri medicinali biologici (un prodotto medicinale proveniente da una fonte biologica e solitamente somministrato mediante iniezione) – il rischio di cancro può essere più elevato.
- Se ha o ha avuto una recente infezione.
- Se ha mai avuto una qualsiasi lesione nuova o modificata entro l'area della psoriasi o sulla pelle normale.
- Se sta assumendo un qualsiasi altro tipo di trattamento per la psoriasi e/o artrite psoriasica – come un altro immunosoppressore o la fototerapia (quando il corpo è trattato con un tipo di luce ultravioletta (UV)). Anche questi trattamenti possono ridurre in parte l'attività del sistema immunitario. L'uso contemporaneo di queste terapie con IMULDOSA non è stato studiato. Tuttavia, è possibile che possa aumentare la possibilità di patologie correlate ad un

- indebolimento del sistema immunitario.
- Se sta usando o ha mai usato iniezioni per il trattamento delle allergie – non è noto se IMULDOSA può avere un effetto su di esse.
- Se ha un'età uguale o maggiore ai 65 anni – può avere una maggiore probabilità di contrarre infezioni.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di sottoporsi a un trattamento con IMULDOSA.

Durante il trattamento con ustekinumab alcuni pazienti hanno manifestato reazioni simili al lupus, inclusi lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (sindrome simil-lupoide). Consulti immediatamente il medico se manifesta un'eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa, talvolta con un margine più scuro, in aree della pelle esposte al sole o in presenza di dolore articolare.

Attacco cardiaco e ictus

In uno studio su pazienti affetti da psoriasi trattati con ustekinumab sono stati osservati attacco cardiaco e ictus. Il medico controllerà regolarmente i fattori di rischio per le malattie cardiache e l'ictus per assicurarsi che siano trattati in modo appropriato. Si rivolga immediatamente a un medico se sviluppa dolore toracico, debolezza o una sensazione anomala su un lato del corpo, flaccidità del volto, o anomalie del linguaggio o della vista.

Bambini e adolescenti

IMULDOSA non è raccomandato per il trattamento di bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni, di bambini con malattia di Crohn di peso inferiore a 40 kg o per il trattamento di bambini di età inferiore ai 18 anni con artrite psoriasica e malattia di Crohn perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali, vaccini e IMULDOSA

Informi il medico o il farmacista:

- se sta assumendo, ha recentemente assunto oppure potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale
- se recentemente si è fatto vaccinare o sta per essere vaccinato. Alcuni tipi di vaccini (vaccini vivi) non devono essere somministrati mentre sta usando IMULDOSA.
- se ha ricevuto IMULDOSA durante la gravidanza, informi il pediatra del/la suo/a bambino/a del trattamento con IMULDOSA prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino, inclusi vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi). Se ha ricevuto IMULDOSA durante la gravidanza, i vaccini vivi non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi dodici mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra del/la suo/a bambino/a non raccomandi altrimenti.

Gravidanza e allattamento

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.
- Nei neonati esposti a IMULDOSA nell'utero non è stato osservato un rischio maggiore di difetti congeniti. Tuttavia, vi è una limitata esperienza con IMULDOSA nelle donne in gravidanza. Pertanto, è preferibile evitare l'uso di IMULDOSA in gravidanza.
- Se è in età fertile, è consigliabile evitare di iniziare una gravidanza; deve usare un adeguato metodo contraccettivo durante l'uso di IMULDOSA e per almeno 15 settimane dopo la sospensione del trattamento con IMULDOSA.
- IMULDOSA può raggiungere il nascituro attraverso la placenta. Se ha ricevuto IMULDOSA durante la gravidanza, il/la suo/a bambino/a potrebbe avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- Se ha ricevuto IMULDOSA durante la gravidanza, è importante che ne informi il pediatra e gli altri operatori sanitari prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino. Se ha ricevuto IMULDOSA durante la gravidanza, i vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi) non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi dodici mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra non raccomandi altrimenti.
- Ustekinumab può essere escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Se sta allattando con

latte materno o se prevede di allattare chiedi consiglio al medico. Lei e il medico deciderete se deve allattare o utilizzare IMULDOSA. Non può fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

IMULDOSA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

IMULDOSA contiene Polisorbato 80

IMULDOSA contiene 0,02 di polisorbato 80 (E433) in ciascuna dose unitaria, equivalente a 0,04 mg/ml.

I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Se ha una qualsiasi allergia nota, consulti il suo medico.

3. Come usare IMULDOSA

IMULDOSA è destinato per l'uso sotto la guida e supervisione di un medico con esperienza nel trattamento delle condizioni per cui è indicato IMULDOSA.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico. Discuta con il medico quando dovrà sottoporsi alle iniezioni e alle successive visite di controllo.

Quanto IMULDOSA viene somministrato

Sarà il medico a decidere di quanto IMULDOSA ha bisogno e per quanto tempo.

Adulti a partire dai 18 anni

Psoriasi e artrite psoriasica

- La dose iniziale raccomandata è 45 mg di IMULDOSA. I pazienti con un peso maggiore di 100 chilogrammi (kg) possono iniziare con una dose di 90 mg invece di 45 mg.
- Dopo la dose iniziale assumerà la dose successiva 4 settimane dopo, e poi ogni 12 settimane. Le dosi successive sono solitamente le stesse della dose iniziale.

Malattia di Crohn

- Durante il trattamento, la prima dose di circa 6 mg / kg di IMULDOSA le è somministrata dal medico mediante una flebo in vena fatta nel suo braccio (infusione endovenosa). Dopo la dose iniziale, riceverà la dose successiva di 90 mg di IMULDOSA dopo 8 settimane, poi ogni 12 settimane con un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea).
- In alcuni pazienti, dopo la prima iniezione sottocute, la dose di 90 mg di IMULDOSA può essere somministrata ogni 8 settimane. Il medico deciderà quando dovrà ricevere la dose successiva.

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni

Psoriasi

- Il medico calcolerà la dose giusta, incluso la quantità (volume) di IMULDOSA che deve essere iniettata per garantire la somministrazione della dose corretta. La dose corretta dipenderà dal peso corporeo del bambino al momento della somministrazione di ogni dose.
- Non esiste una formulazione di IMULDOSA per bambini con peso corporeo inferiore ai 60 kg, , pertanto se il peso corporeo è inferiore ai 60 kg, è necessario utilizzare altri medicinali a base di ustekinumab.
- Se il peso corporeo è compreso tra 60 kg e 100 kg, la dose raccomandata è di 45 mg di IMULDOSA.
- Se il peso supera i 100 kg, la dose raccomandata è di 90 mg di IMULDOSA.
- Dopo la dose iniziale, dovrà ricevere la dose successiva dopo 4 settimane, e successivamente ogni 12 settimane.

Bambini di almeno 40 kg di peso

Malattia di Crohn

- Durante il trattamento, la prima dose di circa 6 mg/kg di Imuldosa viene somministrata dal medico mediante una flebo in vena fatta nel braccio (infusione endovenosa). 8 settimane dopo la dose iniziale, riceverà la dose successiva di 90 mg di Imuldosa per poi proseguire ogni 12 settimane con un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea).
- In alcuni pazienti, dopo la prima iniezione sottocute, la dose di 90 mg di Imuldosa può essere somministrata ogni 8 settimane. Il medico deciderà quando occorrerà somministrare la dose successiva.

Come viene somministrato IMULDOSA

IMULDOSA è somministrato mediante un'iniezione sottocute ("per via sottocutanea"). All'inizio del trattamento, il personale medico o infermieristico può iniettarle IMULDOSA.

- Tuttavia, lei e il medico potete decidere se può iniettarsi IMULDOSA da solo. In questo caso, le verrà insegnato come iniettarsi IMULDOSA da solo.
- Per le istruzioni su come iniettare IMULDOSA, vedere "Istruzioni per la somministrazione" alla fine di questo foglio illustrativo.

Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'iniezione da praticare da solo.

Se usa più IMULDOSA di quanto deve

Se ha usato o ha ricevuto troppo IMULDOSA, informi immediatamente il medico o il farmacista. Porti sempre la confezione esterna del medicinale con sé, anche se è vuota.

Se dimentica di usare IMULDOSA

Se dimentica una dose, contatti il medico o il farmacista. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con IMULDOSA

Non è pericoloso interrompere l'impiego di IMULDOSA. Tuttavia, se interrompe il trattamento i sintomi possono ripresentarsi.

Nel caso in cui abbia ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Alcuni pazienti possono presentare gravi effetti indesiderati che possono necessitare di un trattamento urgente.

Reazioni allergiche – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti il medico o richieda assistenza medica di urgenza se nota uno dei seguenti segni.

- Reazioni allergiche gravi ("anafilassi") sono rare in pazienti che assumono IMULDOSA (interessano fino a 1 paziente su 1.000). I segni includono:
 - difficoltà a respirare o a deglutire
 - bassa pressione sanguigna, che può causare capogiri o sensazione di testa leggera
 - gonfiore della faccia, delle labbra, della bocca o della gola.
- I segni comuni di una reazione allergica includono eruzione cutanea ed orticaria (interessano fino a 1 paziente su 100).

In rari casi sono state riportate reazioni polmonari allergiche e infiammazione polmonare in pazienti che ricevono ustekinumab. Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi come tosse, mancanza di respiro e febbre.

Se presenta una reazione allergica grave, il medico può decidere che lei non deve usare IMULDOSA di nuovo.

Infezioni – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti subito il medico se nota uno dei seguenti segni.

- Le infezioni del naso e della gola e il raffreddore comune sono comuni (interessano fino a 1 paziente su 10).
- Le infezioni del torace sono non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)
- L'infiammazione del tessuto sottocutaneo ('cellulite') è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).
- Herpes zoster (un tipo di eruzione cutanea dolorosa con vesciche) è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).

IMULDOSA può diminuire la capacità di combattere le infezioni. Alcune infezioni possono diventare gravi e possono includere infezioni provocate da virus, funghi, batteri (incluso quello della tubercolosi) o parassiti, comprese infezioni che si verificano principalmente nelle persone con sistema immunitario indebolito (infezioni opportunistiche). In pazienti trattati con ustekinumab sono state segnalate infezioni opportunistiche del cervello (encefalite, meningite), dei polmoni e degli occhi.

Deve prestare attenzione ai segni di infezione mentre sta usando IMULDOSA. Questi includono:

- febbre, sintomi simil influenzali, sudorazione notturna, perdita di peso
- sensazione di stanchezza o di fiato corto, tosse persistente
- caldo, pelle arrossata e dolente, o una eruzione cutanea dolorosa e con vesciche
- bruciore quando urina
- diarrea
- disturbo visivo o perdita della vista
- cefalea, rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea o confusione

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi di questi segni di infezione. Questi possono essere segni di infezioni come infezioni del torace, infezioni della cute, herpes zoster o infezioni opportunistiche che possono avere complicanze gravi. Si rivolga al medico se ha un qualsiasi tipo di infezione che persiste o continua a ripresentarsi. Il medico può decidere di interrompere IMULDOSA fino a quando l'infezione non si risolve. Inoltre, informi il medico se ha eventuali tagli o ferite aperte che possono infettarsi.

Desquamazione cutanea – aumento del rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo possono essere sintomi di psoriasi eritrodermica o dermatite esfoliativa, le quali sono gravi condizioni della pelle. Se nota uno di questi segni deve informare immediatamente il suo medico.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni (interessano fino a 1 paziente su 10)

- Diarrea
- Nausea
- Vomito
- Sensazione di stanchezza
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Prurito
- Dolore alla schiena, muscolare o articolare
- Mal di gola
- Arrossamento e dolore nel sito dell'iniezione
- Sinusite

Effetti indesiderati non comuni (interessano fino a 1 paziente su 100)

- Infezione dentali
- Infezione micotica vaginale
- Depressione
- Naso chiuso o che cola
- Sanguinamento, lividi, rigidità, gonfiore e prurito nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- Sentirsi debole
- Palpebra cadente e rilassamento muscolare ad un lato del viso ("paralisi facciale" o "paralisi di Bell"), che solitamente è temporanea
- Un cambiamento della psoriasi con rossore e nuove bolle cutanee piccole, gialle o bianche, talvolta accompagnate da febbre (psoriasi pustolosa)
- Desquamazione della pelle (esfoliazione della pelle)
- Acne

Effetti indesiderati rari (interessano fino a 1 paziente su 1.000)

- Rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo, che possono essere pruriginosi o dolorosi (dermatite esfoliativa). Sintomi simili alcune volte si sviluppano come una naturale evoluzione nella tipologia dei sintomi della psoriasi (psoriasi eritrodermica)
- Infiammazione dei piccoli vasi sanguigni, che può portare a un'eruzione cutanea con piccoli bozzi rossi o viola, febbre o dolore articolare (vasculite)

Effetti indesiderati molto rari (interessano fino a 1 paziente su 10.000)

- Formazione di vesciche cutanee con possibile arrossamento, prurito e dolore (pemfigoide bolloso).
- Lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa su aree della pelle esposte al sole, talvolta in presenza di dolore articolare).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare IMULDOSA

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Se necessario, le siringhe preriempite singole di IMULDOSA possono essere conservate anche a temperatura ambiente fino a 30°C per un unico periodo di massimo 30 giorni, nell'imballaggio esterno al fine di proteggerle dalla luce. Registrare la data in cui la siringa preriempita viene rimossa per la prima volta dal frigorifero e la data in cui va eliminata nello spazio previsto sulla confezione esterna. La data in cui va eliminata non deve superare la data di scadenza originale stampata sulla confezione. Una volta che una siringa è stata conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C), non deve essere rimessa in frigorifero. Gettare la siringa se non utilizzata entro 30 giorni a temperatura ambiente o entro la data di scadenza originale, a seconda di quale è precedente. Non agitare le siringhe preriempite di IMULDOSA. Lo scuotimento energetico prolungato può danneggiare il medicinale.

Non usi questo medicinale

- Dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'astuccio dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

- Se il liquido presenta alterazione del colore, è opaco o se si vedono particelle estranee che galleggiano (vedere il paragrafo 6 “Descrizione dell’aspetto di IMULDOSA e contenuto della confezione”).
- Se sa o crede che il medicinale sia stato esposto a temperature estreme (ad esempio accidentalmente congelato o riscaldato).
- Se il prodotto è stato agitato energicamente.

IMULDOSA è monouso. Il prodotto inutilizzato che resta nel flaconcino e nella siringa deve essere eliminato. Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene IMULDOSA

- Il principio attivo è ustekinumab. Ogni siringa preriempita contiene 45 mg di ustekinumab in 0,5 mL.
- Gli eccipienti sono: L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80 (E433), saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell’aspetto di IMULDOSA e contenuto della confezione

IMULDOSA è una soluzione da incolore a leggermente gialla e da limpida a leggermente opalescente. È fornito in una confezione di cartone contenente 1 dose unica, in siringa preriempita di vetro da 1 mL. Ogni siringa preriempita contiene una dose di ustekinumab 45 mg in 0,5 mL di soluzione per iniezione.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Istruzioni per la somministrazione

All'inizio del trattamento, il medico la assisterà durante la prima iniezione. Tuttavia, lei ed il medico potete decidere che può iniettarsi IMULDOSA da solo. In questo caso, le verrà insegnato come iniettarsi da solo IMULDOSA. Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'iniezione da praticare da solo.

- Non mescolare IMULDOSA con altri liquidi per iniezione.
- Non agitare le siringhe preriempite di IMULDOSA, poiché agitandole energicamente è possibile danneggiare il medicinale. Non usare il medicinale, se è stato agitato energicamente.

La figura 1 mostra l'aspetto della siringa preriempita.

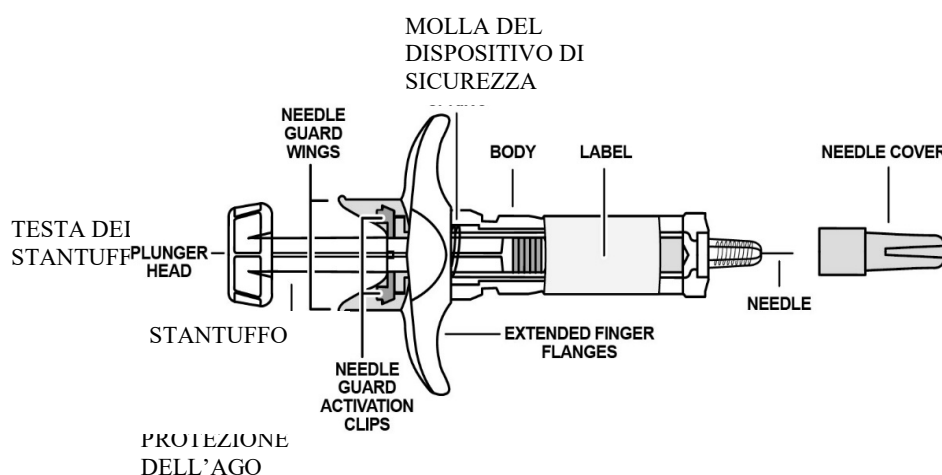


Figura 1

1. Controllare il numero di siringhe preriempite e preparare i materiali:

Prepararsi per l'utilizzo delle siringhe preriempite

- Tirare fuori dal frigorifero la siringa preriempita o più siringhe preriempite. Lasciare fuori dal frigorifero la siringa preriempita per circa mezz'ora. Questo consentirà al liquido di raggiungere una temperatura confortevole per l'iniezione (temperatura ambiente). Non rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago mentre si aspetta di raggiungere una temperatura ambiente
- Tenere la siringa preriempita per il corpo della stessa con l'ago coperto verso l'alto
- Non tenere per la testa dello stantuffo, lo stantuffo, le alette di protezione dell'ago o il cappuccio protettivo dell'ago
- Non tirare indietro lo stantuffo in nessun caso
- Non rimuovere il cappuccio dell'ago dalla siringa preriempita fino a quando non è necessario
- Non toccare le clip di attivazione della protezione per prevenire la prematura copertura dell'ago con l'aletta di protezione dell'ago.

Controllare la siringa preriempita per assicurarsi che:

- il numero delle siringhe preriempite e la dose siano corrette
 - se la sua dose è di 45 mg prenderà una siringa preriempita da 45 mg di IMULDOSA
 - se la sua dose è di 90 mg prenderà due siringhe preriempite da 45 mg di IMULDOSA e sarà necessario che effettui due iniezioni. Scegli due differenti siti corporei per queste iniezioni (ad es., un'iniezione sulla coscia destra e l'altra iniezione sulla coscia sinistra), e proceda con le iniezioni una dopo l'altra.
- il medicinale sia quello giusto
- il medicinale non sia scaduto
- la siringa preriempita non sia danneggiata
- la soluzione nella siringa preriempita sia da incolore a leggermente gialla e da limpida a leggermente opalescente

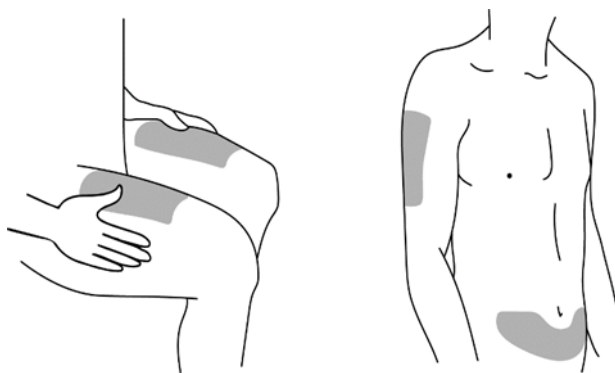
- il liquido nella siringa preriempita non presenti un colore alterato o opaco e che non contenga particelle estranee
- la soluzione nella siringa preriempita non sia congelata.

Prendere tutto l'occorrente e riporlo su una superficie pulita. Dovranno esserci tamponi antisettici, un batuffolo di cotone o garza e un contenitore per materiale tagliente.

2. Scegliere il sito dell'iniezione e prepararlo

Scegliere un sito per l'iniezione (vedere Figura 2).

- IMULDOSA viene somministrato mediante iniezione sotto la cute (per via sottocutanea).
- Un buon posto per l'iniezione è la parte alta della coscia o attorno alla pancia (addome) ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico.
- Se possibile, non scegliere zone della cute con segni di psoriasi.
- Se qualcuno l'assiste durante l'iniezione, può scegliere anche la parte superiore delle braccia, come sito dell'iniezione.



*Le aree in grigio sono i siti raccomandati per l'iniezione.

Figura 2

Preparare il sito dell'iniezione

- Lavarsi le mani molto bene con sapone e acqua calda.
- Strofinare la pelle dove prevede di fare l'iniezione con un tampone antisettico.
- Non toccare di nuovo questa zona prima di effettuare l'iniezione.

3. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago (vedere Figura 3):

- Il cappuccio protettivo dell'ago non deve essere rimosso finché non si è pronti per iniettare la dose
- Prendere la siringa preriempita, tenere la siringa per il corpo della stessa con una mano
- Togliere il cappuccio protettivo dell'ago ed eliminarlo. Non toccare lo stantuffo mentre si esegue questa operazione

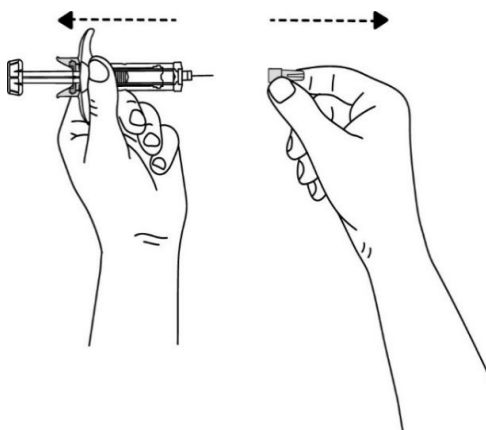


Figura 3

- Se dovesse notare una bolla d'aria nella siringa preriempita o una goccia di liquido sulla punta dell'ago, questo è normale. Non devono essere rimossi
- .
- Non toccare l'ago, né lasciare che l'ago tocchi una qualsiasi superficie
- Non usare la siringa preriempita se viene estratta senza il cappuccio protettivo dell'ago al suo posto. Se dovesse succedere, si rivolga al medico o al farmacista
- Iniettare immediatamente il contenuto dopo aver tolto il cappuccio protettivo dell'ago.

4. Iniettare la dose:

- Tenere la siringa preriempita con una mano tra il dito medio e l'indice e mettere il pollice sopra la testa dello stantuffo e usare l'altra mano per stringere delicatamente la porzione di cute pulita tenendola fra il pollice e l'indice. Non stringere troppo energicamente
- Non tirare indietro lo stantuffo in nessun caso
- Con un unico e rapido movimento, inserire l'ago nella cute fino a quando ciò sia possibile (vedere Figura 4)

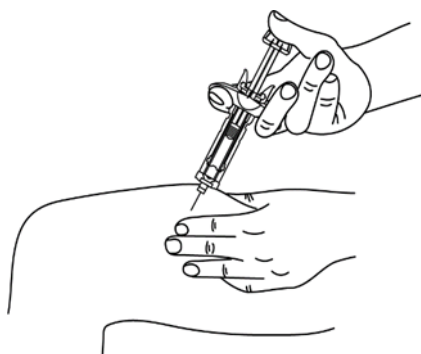


Figura 4

- Iniettare tutto il liquido spingendo lo stantuffo fino a quando la testa dello stantuffo sia completamente tra le alette di protezione dell'ago (vedere Figura 5)



Figura 5

- Spingere lo stantuffo raggiunge la fine della sua corsa e continuare a tenere premuta la testa dello stantuffo, mentre si estrae l'ago e si rilascia delicatamente la cute (vedere Figura 6).

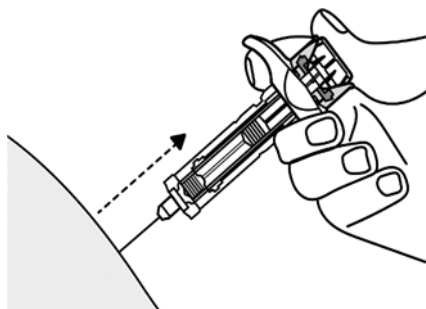


Figura 6

- Togliere lentamente il pollice dalla testa dello stantuffo in modo da permettere che la siringa vuota risalga verso l'alto e l'ago sia completamente coperto dalla protezione, come mostrato nella Figura 7:

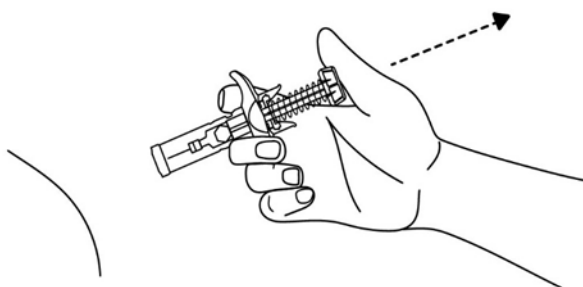


Figura 7

5. Dopo l'iniezione

- Premere un tampone antisettico sul sito dell'iniezione per qualche secondo dopo l'iniezione.
- Potrebbe vedere un leggero sanguinamento al sito di iniezione. È normale.
- È possibile premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione e tenerlo per 10 secondi.
- Non strofinare la pelle nel sito di iniezione: è possibile coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto, se necessario.

6. Smaltimento

- Le siringhe devono essere poste in un contenitore resistente alle forature, come un contenitore per materiale tagliente (vedere Figura 8). Per la sua salute e sicurezza e per la sicurezza di altri, non riutilizzi mai la siringa. Smaltisca il contenitore per materiale tagliente in accordo alla normativa locale.
- I tamponi antisettici e gli altri dispositivi possono essere smaltiti nei rifiuti.

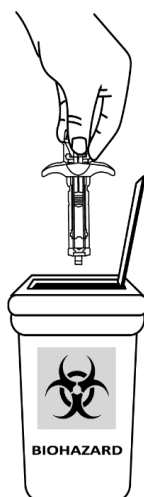


Figura 8

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

IMULDOSA 90 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita ustekinumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Questo foglio è stato scritto per le persone che prendono questo medicinale. Se lei è il genitore o la persona che si prende cura di un bambino a cui deve essere somministrato IMULDOSA, legga attentamente queste informazioni prima della somministrazione.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è IMULDOSA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare IMULDOSA
3. Come usare IMULDOSA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IMULDOSA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è IMULDOSA e a cosa serve

Cos'è IMULDOSA

IMULDOSA contiene il principio attivo "ustekinumab", un anticorpo monoclonale.

Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e legano determinate proteine specifiche presenti nell'organismo.

IMULDOSA appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "immunosoppressori". Questi medicinali riducono in parte l'attività del sistema immunitario.

A cosa serve IMULDOSA

IMULDOSA è usato per trattare le seguenti malattie infiammatorie:

- psoriasi a placche (negli adulti e nei bambini a partire dai 6 anni)
- artrite psoriasica (negli adulti)
- malattia di Crohn da moderata a grave negli adulti e nei bambini di almeno 40 kg di peso

Psoriasi a placche

La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa infiammazione della pelle e delle unghie. IMULDOSA ridurrà l'infiammazione e altri segni della malattia.

IMULDOSA è usato negli adulti con psoriasi a placche da moderata a grave, che non possono usare ciclosporina, metotrexato o la fototerapia, o nei quali questi trattamenti non funzionano.

IMULDOSA è usato nei bambini e negli adolescenti a partire dai 6 anni con psoriasi a placche da moderata a grave, che non possono tollerare la fototerapia o altre terapie sistemiche o quando questi trattamenti non hanno funzionato.

Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, di solito accompagnata dalla psoriasi. Se ha una artrite psoriasica attiva lei sarà prima trattato con altri medicinali. Se non dovesse rispondere in maniera adeguata a questi medicinali, potrà prendere IMULDOSA per:

- ridurre i segni ed i sintomi della malattia.
- migliorare la funzionalità fisica.
- rallentare il danno alle articolazioni.

Malattia di Crohn

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se ha la malattia di Crohn sarà trattato prima con altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato IMULDOSA per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare IMULDOSA

Non usi IMULDOSA

- **Se è allergico a ustekinumab** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- **Se è affetto da un'infezione attiva** che il medico ritiene importante.

Se non è sicuro che una delle condizioni sopra riportate si riferisca a lei, ne parli con il medico o il farmacista, prima di usare IMULDOSA.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare IMULDOSA. Il medico controllerà il suo stato di salute prima di ogni trattamento. Si assicuri di informare il medico, prima di ogni trattamento, in merito alle malattie da cui è affetto. Inoltre, informi il medico anche se è stato a contatto di recente con persone che avrebbero potuto avere la tubercolosi. Il medico la visiterà ed effettuerà degli esami per la tubercolosi, prima di somministrarle IMULDOSA. Se il medico ritiene che è a rischio tubercolosi è possibile che le somministri dei medicinali per curare la tubercolosi.

Attenzione agli effetti indesiderati gravi

IMULDOSA può causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve prestare attenzione a determinati segni della malattia mentre assume IMULDOSA. Vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4 per una lista completa di questi effetti indesiderati.

Prima di usare IMULDOSA contatti il medico

- **Se ha mai avuto una reazione allergica** a IMULDOSA. Chieda al medico se non è sicuro.
- **Se ha mai avuto un qualsiasi tipo di cancro** – questo perché gli immunosoppressori come IMULDOSA indeboliscono in parte il sistema immunitario. Questo può aumentare il rischio di cancro.
- **Se è stato trattato per la psoriasi con altri medicinali biologici (un prodotto medicinale proveniente da una fonte biologica e solitamente somministrato mediante iniezione)** – il rischio di cancro può essere più elevato.
- **Se ha o ha avuto una recente infezione.**
- **Se ha mai avuto una qualsiasi lesione nuova o modificata** entro l'area della psoriasi o sulla pelle normale.
- **Se sta assumendo un qualsiasi altro tipo di trattamento per la psoriasi e/o artrite psoriasica** – come un altro immunosoppressore o la fototerapia (quando il corpo è trattato con un tipo di luce ultravioletta (UV)). Anche questi trattamenti possono ridurre in parte l'attività del sistema immunitario. L'uso contemporaneo di queste terapie con IMULDOSA non è stato studiato. Tuttavia, è possibile che possa aumentare la possibilità di patologie correlate ad un

- indebolimento del sistema immunitario.
- **Se sta usando o ha mai usato iniezioni per il trattamento delle allergie** – non è noto se IMULDOSA può avere un effetto su di esse.
- **Se ha un'età uguale o maggiore ai 65 anni** – può avere una maggiore probabilità di contrarre infezioni.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di sottoporsi a un trattamento con IMULDOSA.

Durante il trattamento con ustekinumab alcuni pazienti hanno manifestato reazioni simili al lupus, incluso lupus cutaneo o sindrome simile a lupus (sindrome simil-lupoide). Consulti immediatamente il medico se manifesta un'eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa, talvolta con un margine più scuro, in aree della pelle esposte al sole o in presenza di dolore articolare.

Attacco cardiaco e ictus

In uno studio su pazienti affetti da psoriasi trattati con ustekinumab sono stati osservati attacco cardiaco e ictus. Il medico controllerà regolarmente i fattori di rischio per le malattie cardiache e l'ictus per assicurarsi che siano trattati in modo appropriato. Si rivolga immediatamente a un medico se sviluppa dolore toracico, debolezza o una sensazione anomala su un lato del corpo, flaccidità del volto, o anomalie del linguaggio o della vista.

Bambini e adolescenti

IMULDOSA non è raccomandato per il trattamento di bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni, di bambini con malattia di Crohn di peso inferiore a 40 kg o per il trattamento di bambini di età inferiore ai 18 anni con artrite psoriasica e malattia di Crohn perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali, vaccini e IMULDOSA

Informi il medico o il farmacista:

- se sta assumendo, ha recentemente assunto oppure potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale
- se recentemente si è fatto vaccinare o sta per essere vaccinato. Alcuni tipi di vaccini (vaccini vivi) non devono essere somministrati mentre sta usando IMULDOSA.
- se ha ricevuto IMULDOSA durante la gravidanza, informi il pediatra del/la suo/a bambino/a del trattamento con IMULDOSA prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino, inclusi vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi). Se ha ricevuto IMULDOSA durante la gravidanza, i vaccini vivi non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi dodici mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra del/la suo/a bambino/a non raccomandi altrimenti.

Gravidanza e allattamento

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.
- Nei neonati esposti a IMULDOSA nell'utero non è stato osservato un rischio maggiore di difetti congeniti. Tuttavia, vi è una limitata esperienza con IMULDOSA nelle donne in gravidanza. Pertanto, è preferibile evitare l'uso di IMULDOSA in gravidanza.
- Se è in età fertile, è consigliabile evitare di iniziare una gravidanza; deve usare un adeguato metodo contraccettivo durante l'uso di IMULDOSA e per almeno 15 settimane dopo la sospensione del trattamento con IMULDOSA.
- IMULDOSA può raggiungere il nascituro attraverso la placenta. Se ha ricevuto IMULDOSA durante la gravidanza, il/la suo/a bambino/a potrebbe avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- Se ha ricevuto IMULDOSA durante la gravidanza, è importante che ne informi il pediatra e gli altri operatori sanitari prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino. Se ha ricevuto IMULDOSA durante la gravidanza, i vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi) non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi dodici mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra non raccomandi altrimenti.
- Ustekinumab può essere escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Se sta allattando con

latte materno o se prevede di allattare chiedi consiglio al medico. Lei e il medico deciderete se deve allattare o utilizzare IMULDOSA. Non può fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

IMULDOSA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

IMULDOSA contiene Polisorbato 80

IMULDOSA contiene 0,04 mg di polisorbato 80 (E433) in ciascuna dose unitaria, equivalente a 0,04 mg/ml. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Se ha una qualsiasi allergia nota, si rivolga al suo medico.

3. Come usare IMULDOSA

IMULDOSA è destinato per l'uso sotto la guida e supervisione di un medico con esperienza nel trattamento delle condizioni per cui è indicato IMULDOSA.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico. Discuta con il medico quando dovrà sottoporsi alle iniezioni e alle successive visite di controllo.

Quanto IMULDOSA viene somministrato

Sarà il medico a decidere di quanto IMULDOSA ha bisogno e per quanto tempo.

Adulti a partire dai 18 anni

Psoriasi e artrite psoriasica

- La dose iniziale raccomandata è 45 mg di IMULDOSA. I pazienti con un peso maggiore di 100 chilogrammi (kg) possono iniziare con una dose di 90 mg invece di 45 mg.
- Dopo la dose iniziale assumerà la dose successiva 4 settimane dopo, e poi ogni 12 settimane. Le dosi successive sono solitamente le stesse della dose iniziale.

Malattia di Crohn

- Durante il trattamento, la prima dose di circa 6 mg/kg di IMULDOSA le è somministrata dal medico mediante una flebo in vena fatta nel suo braccio (infusione endovenosa). Dopo la dose iniziale, riceverà la dose successiva di 90 mg di IMULDOSA dopo 8 settimane, poi ogni 12 settimane con un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea).
- In alcuni pazienti, dopo la prima iniezione sottocute, la dose di 90 mg di IMULDOSA può essere somministrata ogni 8 settimane. Il medico deciderà quando si dovrà ricevere la dose successiva.

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni

Psoriasi

- Il medico calcolerà la dose giusta, incluso la quantità (volume) di IMULDOSA che deve essere iniettata per garantire la somministrazione della dose corretta. La dose corretta dipenderà dal peso corporeo del bambino al momento della somministrazione di ogni dose.
- Non esiste una formulazione di IMULDOSA per bambini con peso corporeo inferiore ai 60 kg, pertanto se il peso corporeo è inferiore ai 60 kg, è necessario utilizzare altri medicinali a base di ustekinumab.
- Se il peso corporeo è compreso tra 60 kg e 100 kg, la dose raccomandata è di 45 mg di IMULDOSA.
- Se il peso supera i 100 kg, la dose raccomandata è di 90 mg di IMULDOSA.
- Dopo la dose iniziale, dovrà ricevere la dose successiva dopo 4 settimane, e successivamente ogni 12 settimane.

Bambini di almeno 40 kg di peso

Malattia di Crohn

- Durante il trattamento, la prima dose di circa 6 mg/kg di Imuldosa viene somministrata dal medico mediante una flebo in vena fatta nel braccio (infusione endovenosa). 8 settimane dopo la dose iniziale, riceverà la dose successiva di 90 mg di Imuldosa per poi proseguire ogni 12 settimane con un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea).
- In alcuni pazienti, dopo la prima iniezione sottocute, la dose di 90 mg di Imuldosa può essere somministrata ogni 8 settimane. Il medico deciderà quando occorrerà somministrare la dose successiva.

Come viene somministrato IMULDOSA

IMULDOSA è somministrato mediante un'iniezione sottocute ("per via sottocutanea").

All'inizio del trattamento, il personale medico o infermieristico può iniettarle IMULDOSA.

- Tuttavia, lei e il medico potete decidere se può iniettarsi IMULDOSA da solo. In questo caso, le verrà insegnato come iniettarsi IMULDOSA da solo.
- Per le istruzioni su come iniettare IMULDOSA, vedere "Istruzioni per la somministrazione" alla fine di questo foglio illustrativo.

Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'iniezione da praticare da solo.

Se usa più IMULDOSA di quanto deve

Se ha usato o ha ricevuto troppo IMULDOSA, informi immediatamente il medico o il farmacista. Porti sempre la confezione esterna del medicinale con sé, anche se è vuota.

Se dimentica di usare IMULDOSA

Se dimentica una dose, contatti il medico o il farmacista. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con IMULDOSA

Non è pericoloso interrompere l'impiego di IMULDOSA. Tuttavia, se interrompe il trattamento i sintomi possono ripresentarsi.

Nel caso in cui abbia ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Alcuni pazienti possono presentare gravi effetti indesiderati che possono necessitare di un trattamento urgente.

Reazioni allergiche – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti il medico o richieda assistenza medica di urgenza se nota uno dei seguenti segni.

- Reazioni allergiche gravi ("anafilassi") sono rare in pazienti che assumono IMULDOSA (interessano fino a 1 paziente su 1.000). I segni includono:
 - difficoltà a respirare o a deglutire
 - bassa pressione sanguigna, che può causare capogiri o sensazione di testa leggera
 - gonfiore della faccia, delle labbra, della bocca o della gola.
- I segni comuni di una reazione allergica includono eruzione cutanea ed orticaria (interessano fino a 1 paziente su 100).

In rari casi sono state riportate reazioni polmonari allergiche e infiammazione polmonare in pazienti che ricevono ustekinumab. Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi come tosse, mancanza di respiro e febbre.

Se presenta una reazione allergica grave, il medico può decidere che lei non deve usare IMULDOSA di nuovo.

Infezioni – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti subito il medico se nota uno dei seguenti segni.

- Le infezioni del naso e della gola e il raffreddore comune sono comuni (interessano fino a 1 paziente su 10).
- Le infezioni del torace sono non comuni (possono interessare fino ad 1 paziente su 100)
- L'infiammazione del tessuto sottocutaneo ('cellulite') è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).
- Herpes zoster (un tipo di eruzione cutanea dolorosa con vesciche) è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).

IMULDOSA può diminuire la capacità di combattere le infezioni. Alcune infezioni possono diventare gravi e possono includere infezioni provocate da virus, funghi, batteri (inclusi quelli della tubercolosi) o parassiti, comprese infezioni che si verificano principalmente nelle persone con sistema immunitario indebolito (infezioni opportunistiche). In pazienti trattati con ustekinumab sono state segnalate infezioni opportunistiche del cervello (encefalite, meningite), dei polmoni e degli occhi.

Deve prestare attenzione ai segni di infezione mentre sta usando IMULDOSA. Questi includono:

- febbre, sintomi simil influenzali, sudorazione notturna, perdita di peso
- sensazione di stanchezza o di fiato corto, tosse persistente
- caldo, pelle arrossata e dolente, o una eruzione cutanea dolorosa e con vesciche
- bruciore quando urina
- diarrea
- disturbo visivo o perdita della vista
- cefalea, rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea o confusione

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi di questi segni di infezione. Questi possono essere segni di infezioni come infezioni del torace, infezioni della cute, herpes zoster o infezioni opportunistiche che possono avere complicanze gravi. Si rivolga al medico se ha un qualsiasi tipo di infezione che persiste o continua a ripresentarsi. Il medico può decidere di interrompere IMULDOSA fino a quando l'infezione non si risolve. Inoltre informi il medico se ha eventuali tagli o ferite aperte che possono infettarsi.

Desquamazione cutanea – aumento del rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo possono essere sintomi di psoriasi eritrodermica o dermatite esfoliativa, le quali sono gravi condizioni della pelle. Se nota uno di questi segni deve informare immediatamente il medico.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni (interessano fino a 1 paziente su 10)

- Diarrea
- Nausea
- Vomito
- Sensazione di stanchezza
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Prurito
- Dolore alla schiena, muscolare o articolare
- Mal di gola
- Arrossamento e dolore nel sito dell'iniezione
- Sinusite

Effetti indesiderati non comuni (interessano fino a 1 paziente su 100)

- Infezione dentali

- Infezione micotica vaginale
- Depressione
- Naso chiuso o che cola
- Sanguinamento, lividi, rigidità, gonfiore e prurito nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- Sentirsi debole
- Palpebra cadente e rilassamento muscolare ad un lato del viso ("paralisi facciale" o "paralisi di Bell"), che solitamente è temporanea
- Un cambiamento della psoriasi con rossore e nuove bolle cutanee piccole, gialle o bianche, talvolta accompagnate da febbre (psoriasi pustolosa)
- Desquamazione della pelle (esfoliazione della pelle)
- Acne

Effetti indesiderati rari (interessano fino a 1 paziente su 1.000)

- Rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo, che possono essere pruriginosi o dolorosi (dermatite esfoliativa). Sintomi simili alcune volte si sviluppano come una naturale evoluzione nella tipologia dei sintomi della psoriasi (psoriasi eritrodermica)
- Infiammazione dei piccoli vasi sanguigni, che può portare a un'eruzione cutanea con piccoli bozzi rossi o viola, febbre o dolore articolare (vasculite)

Effetti indesiderati molto rari (interessano fino a 1 paziente su 10.000)

- Formazione di vesciche cutanee con possibile arrossamento, prurito e dolore (pemfigoide bolloso).
- Lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa su aree della pelle esposte al sole, talvolta in presenza di dolore articolare).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare IMULDOSA

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Se necessario, le singole siringhe preriempite di IMULDOSA possono essere conservate anche a temperatura ambiente fino a 30°C, per un unico periodo di massimo 30 giorni, nell'imballaggio esterno al fine di proteggerle dalla luce. Registrare la data in cui la siringa preriempita viene rimossa per la prima volta dal frigorifero e la data in cui va eliminata nello spazio previsto sulla confezione esterna. La data in cui va eliminata non deve superare la data di scadenza originale stampata sulla confezione. Una volta che una siringa è stata conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C), non deve essere rimessa in frigorifero. Gettare la siringa se non utilizzata entro 30 giorni a temperatura ambiente o entro la data di scadenza originale, a seconda di quale è precedente.
- Non agitare le siringhe preriempite di IMULDOSA. Lo scuotimento energico prolungato può danneggiare il medicinale.

Non usi questo medicinale

- Dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'astuccio dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Se il liquido presenta alterazione del colore, è opaco o se si vedono particelle estranee che galleggiano (vedere il paragrafo 6 "Descrizione dell'aspetto di IMULDOSA e contenuto della confezione").
- Se sa o crede che il medicinale sia stato esposto a temperature estreme (ad esempio accidentalmente congelato o riscaldato).
- Se il prodotto è stato agitato energicamente.

IMULDOSA è monouso. Il prodotto inutilizzato che resta nella siringa deve essere eliminato. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene IMULDOSA

- Il principio attivo è ustekinumab. Ogni siringa preriempita contiene 90 mg di ustekinumab in 1 mL.
- Gli eccipienti sono: L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80 (E433), saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di IMULDOSA e contenuto della confezione

IMULDOSA è una soluzione per iniezione da incolore a leggermente gialla e limpida a leggermente opalescente. È fornito in una confezione di cartone contenente 1 dose unica, in siringa preriempita di vetro da 1 mL. Ogni siringa preriempita contiene una dose di ustekinumab 90 mg in 1 mL di soluzione per iniezione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Istruzioni per la somministrazione

All'inizio del trattamento, il medico la assisterà durante la prima iniezione. Tuttavia, lei ed il medico potete decidere che può iniettarsi IMULDOSA da solo. In questo caso, le verrà insegnato come iniettarsi da solo IMULDOSA. Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'iniezione da praticare da solo.

- Non mescolare IMULDOSA con altri liquidi per iniezione.
- Non agitare le siringhe preriempite di IMULDOSA, poiché agitandole energicamente è possibile danneggiare il medicinale. Non usare il medicinale, se è stato agitato energicamente.

La Figura 1 mostra l'aspetto della siringa preriempita

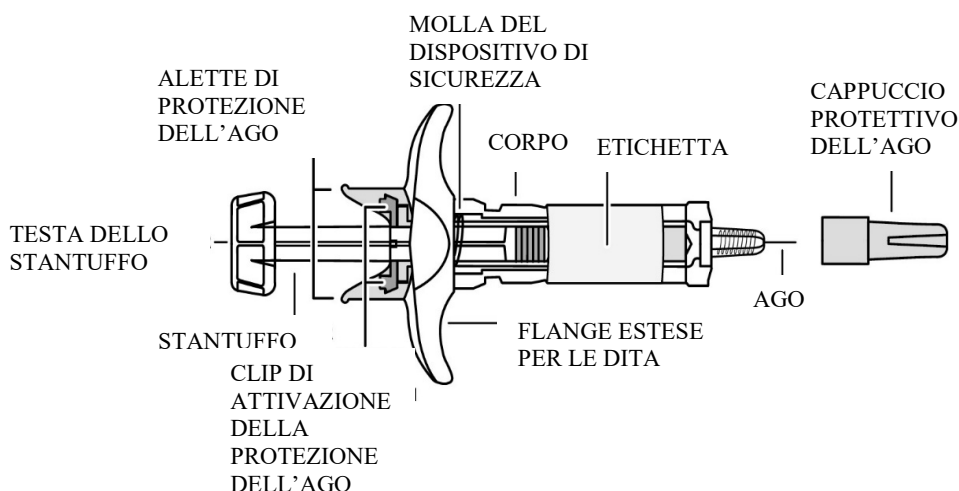


Figura 1

1. Controllare il numero di siringhe preriempite e preparare i materiali

Prepararsi per l'utilizzo delle siringhe preriempite.

- Tirare fuori dal frigorifero la siringa preriempita o più siringhe preriempite. Lasciare la siringa preriempita fuori dall'astuccio per circa mezz'ora. Questo consentirà al liquido di raggiungere una temperatura confortevole per l'iniezione (temperatura ambiente). Non rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago mentre si aspetta di raggiungere una temperatura ambiente.
- Tenere la siringa preriempita per il corpo della stessa con l'ago coperto verso l'alto.
- Non tenere per la testa dello stantuffo, lo stantuffo, l'aletta di protezione dell'ago o il cappuccio protettivo dell'ago.
- Non tirare indietro lo stantuffo in nessun caso.
- Non rimuovere il cappuccio dell'ago dalla siringa preriempita fino a quando non è necessario.
- Non toccare la clip di attivazione della protezione per prevenire la prematura copertura dell'ago con l'aletta di protezione dell'ago.

Controllare la siringa preriempita per assicurarsi che:

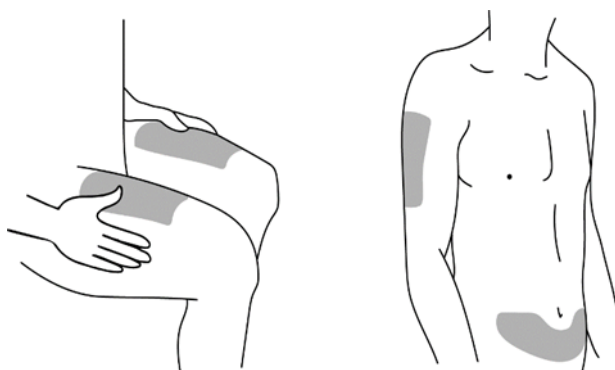
- il numero delle siringhe preriempite e la dose siano corretti
 - se la sua dose è di 90 mg prenderà una siringa preriempita da 90 mg di IMULDOSA
- il medicinale sia quello giusto
- il medicinale non sia scaduto
- la siringa preriempita non sia danneggiata
- la soluzione nella siringa preriempita sia da incolore a leggermente gialla e da limpida a leggermente opalescente
- il liquido nella siringa preriempita non presenti un colore alterato o opaco e che non contenga particelle estranee
- la soluzione nella siringa preriempita non sia congelata

Prendere tutto l'occorrente e riporlo su una superficie pulita. Dovranno esserci tamponi antisettici, un batuffolo di cotone o garza e un contenitore per materiale tagliente.

2. Scegliere il sito dell'iniezione e prepararlo

Scegliere un sito per l'iniezione (vedere Figura 2).

- IMULDOSA viene somministrato mediante iniezione sotto la cute (per via sottocutanea).
- Un buon posto per l'iniezione è la parte alta della coscia o attorno alla pancia (addome) ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico.
- Se possibile, non scegliere zone della cute con segni di psoriasi.
- Se qualcuno l'assiste durante l'iniezione, può scegliere anche la parte superiore delle braccia, come sito dell'iniezione.



*Le aree in grigio sono i siti raccomandati per l'iniezione.

Figura 2

Preparare il sito dell'iniezione

- Lavarsi le mani molto bene con sapone e acqua calda.
- Strofinare la pelle dove prevede di fare l'iniezione con un tampone antisettico.
- Non toccare di nuovo questa zona prima di effettuare l'iniezione.

3. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago (vedere Figura 3)

- Il cappuccio protettivo dell'ago **non** deve essere rimosso finché non si è pronti per iniettare la dose.
- Prendere la siringa preriempita, tenere la siringa per il corpo della stessa con una mano.
- Togliere il cappuccio protettivo dell'ago ed eliminarlo. Non toccare lo stantuffo mentre si esegue questa operazione.

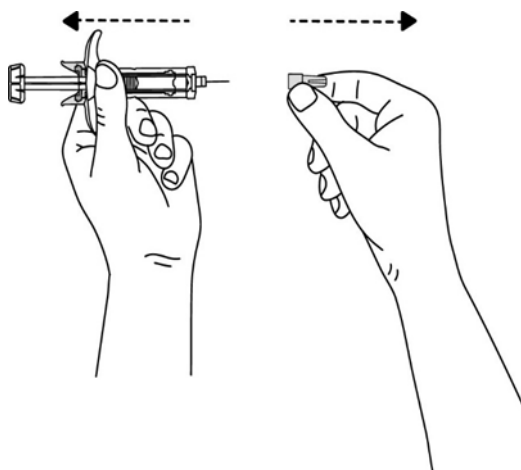


Figura 3

- Se dovesse notare una bolla d'aria nella siringa preriempita o una goccia di liquido sulla punta dell'ago, questo è normale. Non devono essere rimossi.
- Non toccare l'ago ed evitare che l'ago tocchi qualsiasi superficie
- Non usare la siringa preriempita se viene estratta senza il cappuccio protettivo dell'ago al suo posto. Se dovesse succedere, si rivolga al medico o al farmacista.
- Iniettare immediatamente il contenuto dopo aver tolto il cappuccio protettivo dell'ago.

4. Iniettare la dose

- Tenere la siringa preriempita con una mano tra il dito medio e l'indice e mettere il pollice sopra la testa dello stantuffo e usare l'altra mano per stringere delicatamente la porzione di cute pulita tenendola fra il pollice e l'indice. Non stringere troppo energicamente.
- Non tirare indietro lo stantuffo in nessun modo.
- Con un unico e rapido movimento, inserire l'ago nella cute fino a quando ciò sia possibile (vedere Figura 4).

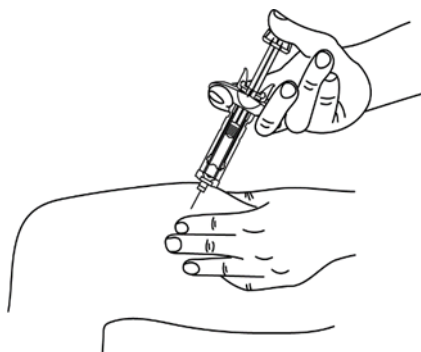


Figura 4

- Iniettare tutto il liquido spingendo lo stantuffo fino a quando la testa dello stantuffo sia completamente tra le alette di protezione dell'ago (vedere Figura 5).



Figura 5

- Spingere lo stantuffo fino a quando ha raggiunto la fine della sua corsa e continuare a tenere premuta la testa dello stantuffo mentre si estrae l'ago e si rilascia delicatamente la cute (vedere Figura 6).

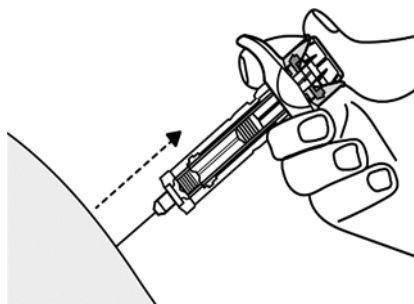


Figura 6

- Togliere lentamente il pollice dalla testa dello stantuffo in modo da permettere che la siringa vuota risalga verso l'alto e l'ago sia completamente coperto dalle alette di protezione, come mostrato in Figura 7.

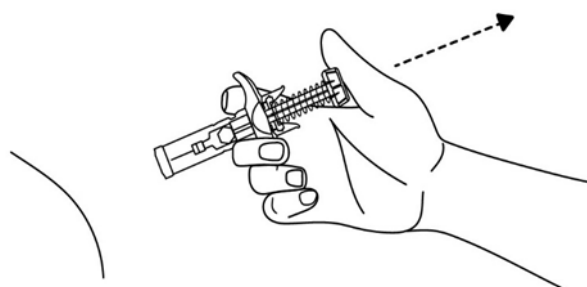


Figura 7

5. Dopo l'iniezione

- Premere un tampone antisettico sul sito dell'iniezione per qualche secondo dopo l'iniezione.
- Potrebbe vedere un leggero sanguinamento al sito di iniezione. È normale.
- È possibile premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione e tenerlo per 10 secondi.
- Non strofinare la pelle nel sito di iniezione: è possibile coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto, se necessario.

6. Smaltimento

- Le siringhe usate devono essere poste in un contenitore resistente alle forature, come un contenitore per materiale tagliente (vedere figura 8). Per la sua salute e sicurezza e per la sicurezza di altri, non riutilizzi mai la siringa. Smaltisca il contenitore per materiale tagliente in accordo alla normativa locale.
- I tamponi antisettici e gli altri dispositivi possono essere smaltiti nei rifiuti.

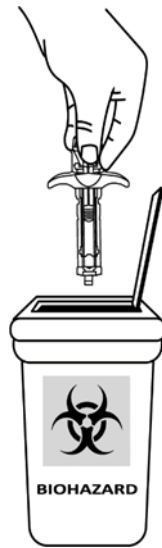


Figura 8