

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fymiskina 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 10,4 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon van 26 ml. Dit komt overeen met 0,4 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

De oplossing is helder en kleurloos tot enigszins bruineel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ziekte van Crohn bij volwassenen

Fymiskina is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een TNF α -remmer of deze behandelingen niet verdragen.

Ziekte van Crohn bij pediatrie patiënten

Fymiskina is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn bij pediatrie patiënten met een gewicht van ten minste 40 kg, die onvoldoende reageren op ofwel conventionele therapie ofwel biologische therapie of deze behandelingen niet verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Fymiskina concentraat voor oplossing voor infusie is bedoeld voor gebruik onder begeleiding en supervisie van artsen met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van de ziekte van Crohn. Fymiskina concentraat voor oplossing voor infusie dient uitsluitend te worden gebruikt voor de intraveneuze dosis voor inductietherapie.

Dosering

Volwassenen

Ziekte van Crohn

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

Tabel 1 Aanvankelijke intraveneuze toediening van Fymkina

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

^a Ongeveer 6 mg/kg

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

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

Nier- en leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten (patiënten met een gewicht van ten minste 40 kg)

De behandeling met Fymkina moet worden begonnen met een eenmalige intraveneuze dosis op basis van het lichaamsgewicht. De infusieoplossing moet worden samengesteld met het aantal injectieflacons van Fymkina 130 mg zoals vermeld in tabel 2 (zie rubriek 6.6 voor de bereiding).

Tabel 2 Aanvankelijke intraveneuze toediening van Fymkina

Lichaamsgewicht van de patiënt op het moment van toediening	Aanbevolen dosis ^a	Aantal injectieflacons van Fymkina 130 mg
≥ 40 kg tot ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg tot ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Ongeveer 6 mg/kg

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

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Infecties

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

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

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

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

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

Maligniteiten

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

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

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

Systemische en respiratoire overgevoelighedsreacties

Systemisch

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

Infusiegerelateerde reacties

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

Respiratoir

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

Cardiovasculaire voorvallen

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

Vaccinaties

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

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

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

Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva

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

veiligheid of werkzaamheid van ustekinumab. Men dient voorzichtig te zijn wanneer gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva en Fymkina wordt overwogen of bij het overschakelen van andere immunosuppressieve biologische geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Immunotherapie

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

Ernstige huidaandoeningen

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

Lupusgerelateerde aandoeningen

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

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

Natriumgehalte

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

Fymkina bevat polysorbaten

Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende vaccins mogen niet tegelijk met Fymkina toegediend worden.

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

In de populatie-farmacokinetische analyses van de fase 3-studies werd het effect nagegaan van de meest gebruikte concomitante geneesmiddelen bij patiënten met psoriasis (waaronder paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylzuur, metformine, atorvastatine, levothyroxine) op de farmacokinetiek van

ustekinumab. Er waren geen aanwijzingen voor een interactie met deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. De basis voor deze analyse was dat ten minste 100 patiënten (> 5% van de onderzochte populatie) gedurende ten minste 90% van de onderzoeksperiode gelijktijdig met deze geneesmiddelen waren behandeld. De farmacokinetiek van ustekinumab werd niet beïnvloed door gelijktijdig gebruik van MTX, NSAID's, 6 mercaptopurine, azathioprine en orale corticosteroïden bij patiënten met arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, of door eerdere blootstelling aan TNF α -remmers bij patiënten met arthritis psoriatica of de ziekte van Crohn, of door eerdere blootstelling aan biologische geneesmiddelen (TNF α -remmers en/of vedolizumab) bij patiënten met colitis ulcerosa.

De resultaten van een *in-vitro* studie en een fase 1-studie bij proefpersonen met actieve ziekte van Crohn suggereren niet dat dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten die gelijktijdig CYP450-substraten krijgen (zie rubriek 5.2).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

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

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

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

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

Borstvoeding

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

zetten, waarbij de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de Fymkina-behandeling voor de vrouw in aanmerking moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheidsgegevens die hieronder worden beschreven, zijn gebaseerd op blootstelling van volwassenen aan ustekinumab in 14 fase 2- en fase 3-studies bij 6.710 patiënten (4.135 met psoriasis en/of arthritis psoriatica, 1.749 met de ziekte van Crohn en 826 patiënten met colitis ulcerosa). Het gaat daarbij om blootstelling aan ustekinumab in de gecontroleerde en niet-gecontroleerde perioden van de klinische studies bij patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa gedurende minstens 6 maanden (4.577 patiënten) of minstens 1 jaar (3.648 patiënten). 2.194 patiënten met psoriasis, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa werden minstens 4 jaar blootgesteld, terwijl 1.148 patiënten met psoriasis of de ziekte van Crohn minstens 5 jaar werden blootgesteld.

Tabel 3 geeft een lijst van bijwerkingen weer uit de klinische studies bij volwassenen met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa en van bijwerkingen gemeld tijdens post-marketinggebruik. De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeem/orgaanklassen en geordend naar frequentie, met de volgende definities: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3 Lijst van bijwerkingen

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

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

* Zie rubriek 4.4, Systemische en respiratoire overgevoeligheidsreacties.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

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

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde periodes van klinische studies bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, met gegevens van blootstelling aan ustekinumab van 15.227 patiëntjaren bij 6.710 patiënten, was de mediane *follow-up* 1,2 jaar: 1,7 jaar voor studies bij psoriatische aandoeningen, 0,6 jaar voor studies bij de ziekte van Crohn en 2,3 jaar voor studies bij colitis ulcerosa. Het infectiecijfer was 0,85 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab, en het cijfer van ernstige infecties was 0,02 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab (289 ernstige infecties in 15.227 patiëntjaren in *follow-up*). De gemelde ernstige infecties waren pneumonie, anaal abces, cellulitis, diverticulitis, gastro-enteritis en virale infecties.

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

Maligniteiten

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

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde periodes van klinische studies bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, met gegevens van blootstelling aan ustekinumab van 15.205 patiëntjaren bij 6.170 patiënten, was de mediane *follow-up* 1,2 jaar: 1,7 jaar voor studies bij psoriatische aandoeningen, 0,6 jaar voor studies bij de ziekte van Crohn en 2,3 jaar voor studies bij colitis ulcerosa. Maligniteiten, uitgezonderd niet-melanome huidkankers, werden gemeld bij 76 patiënten in 15.205 patiëntjaren in *follow-up* (incidentie bij de patiënten behandeld met

ustekinumab: 0,50 per 100 patiëntjaren in *follow-up*). De incidentie van maligniteiten gemeld bij patiënten behandeld met ustekinumab was vergelijkbaar met de incidentie verwacht in de algemene bevolking (gestandaardiseerde incidentieratio = 0,94 [95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,73, 1,18], aangepast voor leeftijd, geslacht en ras).

De maligniteiten die het vaakst werden waargenomen, anders dan niet-melanome huidkanker, waren prostaat-, melanoma-, colorectaal- en borstkankers. De incidentie van niet-melanome huidkanker was voor patiënten behandeld met ustekinumab 0,46 per 100 patiëntjaren in *follow-up* (69 patiënten in 15.165 patiëntjaren in *follow-up*). De verhouding van patiënten met basaalcelhuidkankers ten opzichte van patiënten met plaveiselcelhuidkankers (3:1) is vergelijkbaar met de verhouding die verwacht kan worden bij de algemene bevolking (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheids- en infusiereacties

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

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met plaque psoriasis

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

Pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 40 kg met de ziekte van Crohn

De veiligheid van ustekinumab is onderzocht in één fase 1-studie en één fase 3-studie bij pediatrische patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn tot respectievelijk week 240 en week 52. In het algemeen was het veiligheidsprofiel in dit cohort (n = 71) vergelijkbaar met dat wat in eerdere studies bij volwassenen met de ziekte van Crohn werd gezien.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

Immunisatie

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

Klinische werkzaamheid

Ziekte van Crohn

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

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

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

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

In zowel de UNITI-1-studie als de UNITI-2-studie was het percentage patiënten met een klinische respons en remissie significant groter in de groep die met ustekinumab was behandeld dan in de groep die met placebo was behandeld (tabel 4). De klinische respons en remissie bij de patiënten die met ustekinumab waren behandeld waren in week 3 al significant en bleven toenemen tot en met week 8. In deze studies voor de inductietherapie was de werkzaamheid in de groep met de op het lichaamsgewicht afgestemde dosering beter en langduriger dan in de groep met de vaste dosering van 130 mg. De op het lichaamsgewicht afgestemde dosering is daarom de aanbevolen dosering voor de intraveneuze inductietherapie.

Tabel 4: Optreden van een klinische respons en remissie in UNITI-1 en UNITI-2

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

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

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

* Patiënten bij wie TNF α -remmers hebben gefaald

** Patiënten bij wie conventionele therapie heeft gefaald

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

In de met ustekinumab behandelde groepen was er in week 44 bij een significant hoger percentage van de patiënten nog steeds sprake van klinische remissie en klinische respons dan in de groep met placebo (zie tabel 5).

Tabel 5: Aanhouden van de klinische respons en remissie in IM-UNITI (week 44; 52 weken na de start van de inductiedosis)

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

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

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

[†] Patiënten met een klinische respons op ustekinumab van ≥ 100 punten bij de start van de onderhoudsbehandeling

[‡] Patiënten bij wie conventionele therapie heeft gefaald maar behandeling met TNF α -remmers niet

[§] Patiënten bij wie TNF α -remmers hebben gefaald/die TNF α -remmers niet verdroegen

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c nominaal significant ($p < 0,05$)

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

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

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

In de IM-UNITI-studie kwamen de patiënten die de studie tot en met week 44 hadden voltooid, in aanmerking voor voortzetting van behandeling in een verlenging van de studie. Bij de 567 patiënten die deelnamen aan en behandeld werden met ustekinumab in de verlenging van de studie bleven de

klinische remissie en respons in het algemeen gehandhaafd tot en met week 252, zowel bij patiënten bij wie TNF-therapieën hadden gefaald als bij patiënten bij wie conventionele therapieën hadden gefaald.

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

Endoscopie

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

Fistelrespons

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

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

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

Immunogeniciteit

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

Pediatrische patiënten

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

Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werden beoordeeld bij 48 pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 40 kg, in een interim-analyse van een multicentrische fase 3-studie (UNITI-Jr) bij pediatrische patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn (gedefinieerd als een score van > 30 op de *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI]) gedurende 52 weken behandeling (8 weken inductie en 44 weken onderhoudsbehandeling). Patiënten die in de studie werden ingesloten, hadden ofwel onvoldoende gereageerd op eerdere biologische therapie of

conventionele therapie voor de ziekte van Crohn of konden deze niet verdragen. In de studie was een open-label-inductiebehandeling opgenomen met een eenmalige intraveneuze dosis ustekinumab van ongeveer 6 mg/kg (zie rubriek 4.2), gevolgd door een gerandomiseerde dubbelblinde subcutane onderhoudsbehandeling volgens een doseringsschema van 90 mg ustekinumab toegediend om de 8 weken of om de 12 weken.

Werkzaamheidsresultaten

Het primaire eindpunt van de studie was klinische remissie in week 8 van de inductie (gedefinieerd als PCDAI-score ≤ 10). Het deel van de patiënten dat klinische remissie bereikte, was 52,1% (25/48) en is vergelijkbaar met dat wat is waargenomen in de fase 3-studies met ustekinumab bij volwassenen.

Klinische respons werd al in week 3 waargenomen. Het deel van de patiënten met klinische respons in week 8 (gedefinieerd als een afname t.o.v. *baseline* in de PCDAI-score van $> 12,5$ punt bij een totale PCDAI-score niet hoger dan 30) was 93,8% (45/48).

Tabel 6 toont de analyses voor de secundaire eindpunten t/m onderhoudsweek 44.

Tabel 6: Samenvatting van de secundaire eindpunten t/m onderhoudsweek 44

	90 mg ustekinumab om de 8 weken N = 23	90 mg ustekinumab om de 12 weken N = 25	Totaal aantal patiënten N = 48
Klinische remissie*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinische remissie zonder corticosteroiden [§]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinische remissie bij patiënten die in week 8 van de inductie in klinische remissie waren*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klinische respons [†]	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoscopische respons [£]	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Klinische remissie is gedefinieerd als een PCDAI-score ≤ 10 punten.

§ Klinische remissie zonder corticosteroiden is gedefinieerd als PCDAI-score van ≤ 10 punten en geen corticosteroiden gekregen hebben gedurende minimaal 90 dagen voorafgaand aan onderhoudsweek 44.

† Klinische respons is gedefinieerd als een afname t.o.v. *baseline* in de PCDAI-score van $\geq 12,5$ punt, met een totale PCDAI-score niet hoger dan 30.

£ Endoscopische respons is gedefinieerd als een afname in de SES-CD-score van $\geq 50\%$ of een SES-CD-score ≤ 2 , bij patiënten met een *baseline* SES-CD score van ≥ 3 .

Aanpassing van de doseringsfrequentie

Patiënten die met het onderhoudsregime waren gestart en verlies van respons (*loss of response*, LOR) hadden ervaren op basis van de PCDAI-score kwamen in aanmerking voor dosisaanpassing. Patiënten werden ofwel omgeschakeld van behandeling om de 12 weken naar om de 8 weken, of bleven op behandeling om de 8 weken (schijnaanpassing). 2 patiënten kregen een dosisaanpassing naar het kortere doseringsinterval. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt in 100% (2/2) van de patiënten 8 weken na de dosisaanpassing.

Het veiligheidsprofiel van het inductiedoseringsregime en beide onderhoudsdoseringsregimes in de pediatrie populatie met een gewicht van ten minste 40 kg is vergelijkbaar met dat vastgesteld in de volwassen populatie met de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.8).

Biomarkers voor ontsteking in serum en feces

De gemiddelde verandering t.o.v. *baseline* in onderhoudsweek 44 in *C-Reactive protein* (CRP) en fecale calprotectineconcentraties waren respectievelijk -11,17 mg/l (24,159) en -538,2 mg/kg (1.271,33).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

De totale IMPACT-III-scores en alle subdomeinen (darmsymptomen, vermoeidheidsgerelateerde systemische symptomen en welbevinden) toonden na 52 weken klinisch betekenisvolle verbeteringen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Distributie

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

Biotransformatie

De precieze metabole route voor ustekinumab is niet bekend.

Eliminatie

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

Dosislineariteit

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

Speciale populaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd met intraveneus toegediende ustekinumab bij oudere of pediatrie patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg.

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

Regulering van CYP450-enzymen

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

Een open-label fase 1-geneesmiddeleninteractiestudie, studie CNTO1275CRD1003, werd uitgevoerd om het effect van ustekinumab op de activiteiten van cytochroom P450-enzymen te evalueren na inductie- en onderhoudsdosering bij patiënten met actieve ziekte van Crohn ($n=18$). Er werden geen klinisch significante veranderingen waargenomen in de blootstelling aan cafeïne (CYP1A2-substraat), warfarine (CYP2C9-substraat), omeprazol (CYP2C19-substraat), dextromethorfan (CYP2D6-substraat) of midazolam (CYP3A-substraat) wanneer deze gelijktijdig werden gebruikt met ustekinumab in de goedgekeurde aanbevolen dosering bij patiënten met de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Concentraties van ustekinumab in serum bij pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn, met een gewicht van ten minste 40 kg, behandeld met de aanbevolen, op gewicht gebaseerde dosis, waren in het algemeen vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten met de ziekte van Crohn, behandeld met de op gewicht gebaseerde dosis voor volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

EDTA-dinatriumzoutdihydraat

L-histidine

L-histidinemonohydrochloridemonohydraat

L-methionine

Polysorbaat-80 (E433)

Sucrose

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Niet in de vriezer bewaren.

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

Na verdunning niet in de koelkast terugleggen.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico van microbiologische verontreiniging uitsluit. Indien het product niet

onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Verdunning

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

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

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

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Duitsland

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

EU/1/24/1862/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fymiskina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

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

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,02 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit. Dit komt overeen met 0,04 mg/ml.

Fymiskina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,04 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit. Dit komt overeen met 0,04 mg/ml.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Fymiskina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Oplossing voor injectie (injectie).

Fymiskina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot enigszins bruingeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Plaque psoriasis

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

Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten

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

Arthritis psoriatica (PsA)

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

Ziekte van Crohn bij volwassenen

Fymiskina is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een TNF α -remmer of deze behandelingen niet verdragen.

Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten

Fymiskina is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 40 kg, die onvoldoende reageren op ofwel conventionele therapie ofwel biologische therapie of deze behandelingen niet verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Plaque psoriasis

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

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

Patiënten met een lichaamsgewicht van > 100 kg

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

Arthritis psoriatica (PsA)

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

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

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

Nier- en leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten (6 jaar en ouder)

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

Tabel 1 Aanbevolen dosis van Fymkina voor psoriasis bij pediatrische patiënten

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

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

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

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

Volwassenen

Ziekte van Crohn

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

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

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

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

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

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

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

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

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

Nier- en leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten (patiënten met een gewicht van ten minste 40 kg)

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

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

Patiënten bij wie de respons bij toediening om de 12 weken verdwijnt, kunnen baat hebben bij een verhoging van de toedieningsfrequentie naar om de 8 weken (zie rubriek 5.1, rubriek 5.2).

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

Bij patiënten die 16 weken na de intraveneuze inductiedosis of 16 weken na dosisaanpassing geen baat blijken te hebben bij de behandeling dient te worden overwogen om met de behandeling te stoppen.

Behandeling met immunomodulatoren, 5-aminosalicylaat (5-ASA)-verbindingen, antibiotica en/of corticosteroiden kan worden voortgezet tijdens de behandeling met Fymkina. Bij patiënten die naar tevredenheid reageren op de behandeling met Fymkina kan de dosering van deze geneesmiddelen, in overeenstemming met de zorgstandaard, worden verlaagd of gestopt.

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Infecties

Ustekinumab kan mogelijk het infectierisico vergroten en latente infecties reactiveren.

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

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

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

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

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

Maligniteiten

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

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

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

Systemische en respiratoire overgevoeligheidsreacties

Systemisch

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

Respiratoir

Tijdens gebruik van ustekinumab na de registratie zijn gevallen gemeld van allergische longblaasjesontsteking, eosinofiele pneumonie en niet-infectieuze organiserende pneumonie. De klinische presentatie hiervan omvatte hoesten, dyspnoe en interstitiële infiltraten na één tot drie doses. Tot de ernstige gevolgen behoorden respiratoir falen en verlengde hospitalisatie. Er is verbetering

gemeld na stopzetting van ustekinumab en ook, in enkele gevallen, toediening van corticosteroiden. Als infectie is uitgesloten en de diagnose is bevestigd, stop dan met ustekinumab en stel de gepaste behandeling in (zie rubriek 4.8).

Cardiovasculaire voorvallen

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

Vaccinaties

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

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

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

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

Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva

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

Immunotherapie

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

Ernstige huidaandoeningen

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

Lupusgerelateerde aandoeningen

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

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

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

Fymiskina bevat polysorbaten

Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende vaccins mogen niet tegelijk met Fymiskina toegediend worden.

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

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

De resultaten van een *in-vitro* studie en een fase 1-studie bij proefpersonen met actieve ziekte van Crohn suggereren niet dat dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten die gelijktijdig CYP450-substraten krijgen (zie rubriek 5.2).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

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

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheidsgegevens die hieronder worden beschreven, zijn gebaseerd op blootstelling van volwassenen aan ustekinumab in 14 fase 2- en fase 3-studies bij 6.710 patiënten (4.135 met psoriasis en/of arthritis psoriatica, 1.749 met de ziekte van Crohn en 826 patiënten met colitis ulcerosa). Het gaat daarbij om blootstelling aan ustekinumab in de gecontroleerde en niet-gecontroleerde perioden van de klinische studies bij patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa gedurende minstens 6 maanden (4.577 patiënten) of minstens 1 jaar (3.648 patiënten). 2.194 patiënten met psoriasis, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa werden minstens 4 jaar blootgesteld, terwijl 1.148 patiënten met psoriasis of de ziekte van Crohn minstens 5 jaar werden blootgesteld.

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

Tabel 2 Lijst van bijwerkingen

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

* Zie rubriek 4.4, Systemische en respiratoire overgevoeligheidsreacties.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In de placebogecontroleerde studies bij patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waren de percentages infecties of ernstige infecties bij patiënten behandeld met ustekinumab en degenen behandeld met placebo vergelijkbaar. In de placebogecontroleerde

periode van deze klinische studies was het infectiecijfer 1,36 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab, en 1,34 bij patiënten behandeld met placebo. De incidentie van ernstige infecties was 0,03 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab (30 ernstige infecties in 930 patiëntjaren in *follow-up*) en 0,03 bij patiënten behandeld met placebo (15 ernstige infecties in 434 patiëntjaren in *follow-up*) (zie rubriek 4.4).

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde periodes van klinische studies bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, met gegevens van blootstelling aan ustekinumab van 15.227 patiëntjaren bij 6.710 patiënten, was de mediane *follow-up* 1,2 jaar: 1,7 jaar voor studies bij psoriatische aandoeningen, 0,6 jaar voor studies bij de ziekte van Crohn en 2,3 jaar voor studies bij colitis ulcerosa. Het infectiecijfer was 0,85 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab, en het cijfer van ernstige infecties was 0,02 per patiëntjaar in *follow-up* bij patiënten behandeld met ustekinumab (289 ernstige infecties in 15.227 patiëntjaren in *follow-up*). De gemelde ernstige infecties waren pneumonie, anaal abces, cellulitis, diverticulitis, gastro-enteritis en virale infecties.

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

Maligniteiten

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

In de gecontroleerde en niet-gecontroleerde periodes van klinische studies bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, met gegevens van blootstelling aan ustekinumab van 15.205 patiëntjaren bij 6.710 patiënten, was de mediane *follow-up* 1,2 jaar: 1,7 jaar voor studies bij psoriatische aandoeningen, 0,6 jaar voor studies bij de ziekte van Crohn en 2,3 jaar voor studies bij colitis ulcerosa. Maligniteiten, uitgezonderd niet-melanome huidkankers, werden gemeld bij 76 patiënten in 15.205 patiëntjaren in *follow-up* (incidentie bij de patiënten behandeld met ustekinumab: 0,50 per 100 patiëntjaren in *follow-up*). De incidentie van maligniteiten gemeld bij patiënten behandeld met ustekinumab was vergelijkbaar met de incidentie verwacht in de algemene bevolking (gestandaardiseerde incidentieratio = 0,94 [95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,73, 1,18], aangepast voor leeftijd, geslacht en ras). De maligniteiten die het vaakst werden waargenomen, anders dan niet-melanome huidkanker, waren prostaat-, melanoma-, colorectal- en borstkankers. De incidentie van niet-melanome huidkanker was voor patiënten behandeld met ustekinumab 0,46 per 100 patiëntjaren in *follow-up* (69 patiënten in 15.165 patiëntjaren in *follow-up*). De verhouding van patiënten met basaalcelhuidkankers ten opzichte van patiënten met plaveiselcelhuidkankers (3:1) is vergelijkbaar met de verhouding die verwacht kan worden bij de algemene bevolking (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheidsreacties

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

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met plaque psoriasis

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

Pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 40 kg met de ziekte van Crohn

De veiligheid van ustekinumab is onderzocht in één fase 1-studie en één fase 3-studie bij pediatrische patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn tot respectievelijk week 240 en week 52. In het algemeen was het veiligheidsprofiel in dit cohort (n = 71) vergelijkbaar met dat wat in eerdere studies bij volwassenen met de ziekte van Crohn werd gezien.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

Immunisatie

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

Klinische werkzaamheid

Plaque psoriasis (volwassenen)

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

Psoriasis-studie 1 (PHOENIX 1) evalueerde 766 patiënten. 53% van deze patiënten was of niet-responsief, intolerant, of had een contra-indicatie voor andere systemische therapie. Patiënten die bij randomisatie in de ustekinumab-groep kwamen, kregen doses van 45 mg of 90 mg in de weken 0 en 4, gevolgd door dezelfde dosis elke 12 weken. Patiënten die bij randomisatie werden toegewezen aan de placebobehandeling in week 0 en 4, kregen door cross-over ustekinumab (45 mg of 90 mg) in week 12 en 16 en vervolgens elke 12 weken. Patiënten die bij randomisatie aanvankelijk aan de ustekinumab-behandeling waren toegewezen, die een respons vertoonden op de Psoriasis Area and Severity Index (PASI)-75 (verbetering op de PASI van minstens 75% ten opzichte van *baseline*) in zowel week 28 als week 40, werden opnieuw gerandomiseerd om ofwel iedere 12 weken ustekinumab te krijgen of placebo (d.w.z. staken van de therapie). Patiënten die bij de tweede randomisatie in week 40 in de placebogroep kwamen, begonnen weer met ustekinumab in hun aanvankelijke doseringsschema als ze ten minste 50% van de verbetering op de PASI van week 40 verloren. Alle patiënten werden na de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling tot 76 weken opgevolgd.

Psoriasis-studie 2 (PHOENIX 2) evalueerde 1.230 patiënten. 61% van deze patiënten was of niet-responsief, intolerant, of had een contra-indicatie voor andere systemische therapie. Patiënten die bij randomisatie in de ustekinumab-groep kwamen, kregen doses van 45 mg of 90 mg in de weken 0 en 4, gevolgd door een bijkomende dosis in week 16. Patiënten die bij randomisatie werden toegewezen aan de placebobehandeling in week 0 en 4, kregen door cross-over ustekinumab (45 mg of 90 mg) in week 12 en 16. Alle patiënten werden tot 52 weken na de eerste onderzoeksbehandeling opgevolgd.

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

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

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

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

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

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

^b PGA = Algehele beoordeling door de arts (Physician Global Assessment)

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

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

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

^b $p = 0,012$ voor ustekinumab 45 mg ten opzichte van etanercept.

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

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

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

Arthritis psoriatica (PsA) (volwassenen)

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

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werd beoordeeld bij 927 patiënten in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij patiënten met actieve PsA (≥ 5 gezwollen gewrichten en ≥ 5 gevoelige gewrichten) ondanks niet-steroïde anti-inflammatoire (NSAID) of *disease-modifying anti-rheumatic drug* (DMARD) therapie. Patiënten in deze studies hadden minstens 6 maanden een diagnose van PsA. Patiënten met elk subtype van PsA werden opgenomen, waaronder polyarticulaire artritis zonder evidentie van reumatoïde nodules (39%), spondylitis met perifere artritis (28%), asymmetrische perifere artritis (21%), betrokkenheid van de gewrichten tussen de distale falangen (12%) en arthritis mutilans (0,5%). In de beide studies hadden op *baseline* respectievelijk meer dan 70% en 40% van de patiënten enthesitis en dactylitis. De patiënten werden gerandomiseerd om subcutane behandeling te ontvangen met ustekinumab 45 mg, 90 mg, of placebo in de weken 0 en 4, gevolgd door een toediening elke 12 weken (q12w). Ongeveer 50% van de patiënten ging door met een stabiele dosis MTX (≤ 25 mg/week).

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

Klachten en symptomen

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

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

	Arthritis psoriatica studie 1			Arthritis psoriatica studie 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Aantal gerandomiseerde patiënten	206	205	204	104	103	105
ACR-20-respons, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR-50-respons, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR-70-respons, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Aantal patiënten met BSA ≥ 3%^d</i>	146	145	149	80	80	81
PASI-75-respons, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI-90-respons, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Gecombineerde PASI-75- en ACR-20-respons, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Aantal patiënten ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR-20-respons, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Aantal patiënten met BSA ≥ 3%^d</i>	105	105	111	54	58	57
PASI-75-respons, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Aantal patiënten > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR-20-respons, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Aantal patiënten met BSA ≥ 3%^d</i>	41	40	38	26	22	24
PASI-75-respons, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Aantal patiënten met ≥ 3% BSA van de huid met psoriasis op *baseline*

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

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

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

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

Radiografische respons

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

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Patiënten behandeld met ustekinumab vertoonden een significante verbetering in lichamelijk functioneren, zoals gemeten met de *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI) in week 24. Het deel van de patiënten dat ten opzichte van *baseline* een klinisch betekenisvolle verbetering van $\geq 0,3$ bereikte op de HAQ-DI score was in de ustekinumab-groepen ook significant groter dan met placebo. Verbetering in HAQ-DI score ten opzichte van *baseline* bleef behouden tot weken 52 en 100.

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

Pediatrische patiënten

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

Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten

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

Adolescente patiënten (12-17 jaar)

De werkzaamheid van ustekinumab werd onderzocht bij 110 pediatrische patiënten met een leeftijd van 12 t/m 17 jaar, met matige tot ernstige plaque psoriasis in een gerandomiseerde, dubbelblinde,

placebogecontroleerde, multicentrische fase 3-studie (CADMUS). De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel placebo (n = 37), ofwel de aanbevolen dosis ustekinumab (zie rubriek 4.2; n = 36) ofwel de helft van de aanbevolen dosis ustekinumab (n = 37) te ontvangen door middel van een subcutane injectie in week 0 en 4, gevolgd door een toediening elke 12 weken (q12w). In week 12 vond er een cross-over plaats van placebo-behandelde patiënten naar ustekinumab.

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

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

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

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

Psoriasis-studie bij pediatrie patiënten (CADMUS) (leeftijd 12-17 jaar)			
	Week 12		Week 52
	Placebo	Aanbevolen dosis ustekinumab	Aanbevolen dosis ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Gerandomiseerde patiënten	37	36	35
PGA			
PGA ‘verdwenen’ (0) of ‘minimaal’ (1)	2 (5.4%)	25 (69.4%) ^a	20 (57.1%)
PGA ‘verdwenen’ (0)	1 (2.7%)	17 (47.2%) ^a	13 (37.1%)
PASI			
Responders met PASI 75	4 (10.8%)	29 (80.6%) ^a	28 (80.0%)
Responders met PASI 90	2 (5.4%)	29 (80.6%) ^a	23 (65.7%)
Responders met PASI 100	1 (2.7%)	14 (38.9%) ^a	13 (37.1%)
CDLQI			
CDLQI van 0 of 1 ^b	6 (16.2%)	18 (50.0%) ^c	20 (57.1%)
PedsQL			
Verandering t.o.v. baseline Gemiddelde (SD) ^d	3.35 (10.04)	8.03 (10.44) ^e	7.26 (10.92)

^a p < 0,001

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

^c p = 0,002

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

^e p = 0,028

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

Kinderen (6-11 jaar)

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

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

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

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

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

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

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

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

Ziekte van Crohn

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

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

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

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

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

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

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Aanbevolen dosis van ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Aanbevolen dosis van ustekinumab N = 209
Klinische remissie, week 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klinische respons (≥ 100 punten), week 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a

Klinische respons (≥ 100 punten), week 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Respons ≥ 70 punten, week 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Respons ≥ 70 punten, week 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

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

* Patiënten bij wie TNF α -remmers hebben gefaald

** Patiënten bij wie conventionele therapie heeft gefaald

a $p < 0,001$

b $p < 0,01$

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

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

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

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

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

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

[†] Patiënten met een klinische respons op ustekinumab van ≥ 100 punten bij de start van de onderhoudsbehandeling

[‡] Patiënten bij wie conventionele therapie heeft gefaald maar behandeling met TNF α -remmers niet

[§] Patiënten bij wie TNF α -remmers hebben gefaald/die TNF α -remmers niet verdroegen

a $p < 0,01$

b $p < 0,05$

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

In IM-UNITI hield bij behandeling om de 12 weken de klinische respons op ustekinumab bij 29 van de 129 patiënten geen stand, deze patiënten mochten overstappen op behandeling met ustekinumab om de 8 weken. Verlies van respons werd vastgesteld als een CDAI-score van ≥ 220 punten en een

stijging van ≥ 100 punten ten opzichte van de CDAI-score op *baseline*. Bij 41,4% van deze patiënten werd 16 weken na aanpassing van de dosis een klinische remissie bereikt.

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

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

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

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

Endoscopie

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

Fistelrespons

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

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven is beoordeeld aan de hand van de Inflammatoire Darmziekten Vragenlijst (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) en de SF-36-vragenlijst. In vergelijking met patiënten met placebo was er bij patiënten die met ustekinumab waren behandeld in week 8 sprake van een grotere statistisch significante, klinisch belangrijke verbetering van de totaalscore voor de IBDQ en de samenvattende score voor de mentale component van de SF-36, in zowel UNITI-1 als UNITI-2, en de samenvattende score voor de fysieke component van de SF-36 in

UNITI-2. In vergelijking met patiënten met placebo hield de verbetering van deze scores in het algemeen beter stand tot en met week 44 bij patiënten die in de IM-UNITI-studie met ustekinumab waren behandeld. Verbetering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bleef in het algemeen gehandhaafd tijdens de studieverlenging tot en met week 252.

Immunogeniciteit

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

Pediatrische patiënten

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

Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werden beoordeeld bij 48 pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 40 kg, in een interim-analyse van een multicentrische fase 3-studie (UNITI-Jr) bij pediatrische patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn (gedefinieerd als een score van > 30 op de *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI]) gedurende 52 weken behandeling (8 weken inductie en 44 weken onderhoudsbehandeling). Patiënten die in de studie werden ingesloten, hadden ofwel onvoldoende gereageerd op eerdere biologische therapie of conventionele therapie voor de ziekte van Crohn of konden deze niet verdragen. In de studie was een open-label-inductiebehandeling opgenomen met een eenmalige intraveneuze dosis ustekinumab van ongeveer 6 mg/kg (zie rubriek 4.2), gevolgd door een gerandomiseerde dubbelblinde subcutane onderhoudsbehandeling volgens een doseringsschema van 90 mg ustekinumab toegediend om de 8 weken of om de 12 weken.

Werkzaamheidsresultaten

Het primaire eindpunt van de studie was klinische remissie in week 8 van de inductie (gedefinieerd als PCDAI-score ≤ 10). Het deel van de patiënten dat klinische remissie bereikte, was 52,1% (25/48) en is vergelijkbaar met dat wat is waargenomen in de fase 3-studies met ustekinumab bij volwassenen.

Klinische respons werd al in week 3 waargenomen. Het deel van de patiënten met klinische respons in week 8 (gedefinieerd als een afname t.o.v. *baseline* in de PCDAI-score van $> 12,5$ punt bij een totale PCDAI-score niet hoger dan 30) was 93,8% (45/48).

Tabel 10 toont de analyses voor de secundaire eindpunten t/m onderhoudsweek 44.

Tabel 10: Samenvatting van de secundaire eindpunten t/m onderhoudsweek 44

	90 mg ustekinumab om de 8 weken N = 23	90 mg ustekinumab om de 12 weken N = 25	Totaal aantal patiënten N = 48
Klinische remissie*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinische remissie zonder corticosteroiden [§]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinische remissie bij patiënten die in week 8 van de inductie in klinische remissie waren*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klinische respons [†]	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoscopische respons [‡]	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Klinische remissie is gedefinieerd als een PCDAI-score ≤ 10 punten.

-
- [§] Klinische remissie zonder corticosteroïden is gedefinieerd als PCDAI-score van ≤ 10 punten en geen corticosteroïden gekregen hebben gedurende minimaal 90 dagen voorafgaand aan onderhoudsweek 44.
- [†] Klinische respons is gedefinieerd als een afname t.o.v. *baseline* in de PCDAI-score van $\geq 12,5$ punt, met een totale PCDAI-score niet hoger dan 30.
- [£] Endoscopische respons is gedefinieerd als een afname in de SES-CD-score van $\geq 50\%$ of een SES-CD-score ≤ 2 , bij patiënten met een *baseline* SES-CD score van ≥ 3 .

Aanpassing van de doseringsfrequentie

Patiënten die met het onderhoudsregime waren gestart en verlies van respons (*loss of response*, LOR) hadden ervaren op basis van de PCDAI-score kwamen in aanmerking voor dosisaanpassing. Patiënten werden ofwel omgeschakeld van behandeling om de 12 weken naar om de 8 weken, of bleven op behandeling om de 8 weken (schijnaanpassing). 2 patiënten kregen een dosisaanpassing naar het kortere doseringsinterval. Bij deze patiënten werd klinische remissie bereikt in 100% (2/2) van de patiënten 8 weken na de dosisaanpassing.

Het veiligheidsprofiel van het inductiedoseringsregime en beide onderhoudsdoseringsregimes in de pediatrie met een gewicht van ten minste 40 kg is vergelijkbaar met dat vastgesteld in de volwassen populatie met de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.8).

Biomarkers voor ontsteking in serum en feces

De gemiddelde verandering t.o.v. *baseline* in onderhoudsweek 44 in *C-Reactive protein* (CRP) en fecale calprotectineconcentraties waren respectievelijk -11,17 mg/l (24,159) en -538,2 mg/kg (1.271,33).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

De totale IMPACT-III-scores en alle subdomeinen (darmsymptomen, vermoeidheidsgerelateerde systemische symptomen en welbevinden) toonden na 52 weken klinisch betekenisvolle verbeteringen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

De precieze metabole route voor ustekinumab is niet bekend.

Eliminatie

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

Dosislineariteit

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

Eenmalige dosis versus herhaalde doses

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

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

Effect van gewicht op de farmacokinetiek

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

Aanpassing van de doseringsfrequentie

Op basis van waargenomen gegevens en populatie-PK-analyses bij patiënten met de ziekte van Crohn hadden gerandomiseerde proefpersonen bij wie de respons verdween in de loop van de tijd lagere serumconcentraties van ustekinumab dan proefpersonen bij wie de respons niet verdween. Bij de ziekte van Crohn was een dosisaanpassing van 90 mg om de 12 weken naar 90 mg om de 8 weken geassocieerd met een stijging in de dal-serumconcentraties van ustekinumab en een daarmee gepaard gaande toename van werkzaamheid.

Speciale populaties

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

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij oudere patiënten.

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

Bij patiënten met de ziekte van Crohn werd de variabiliteit van de klaring van ustekinumab beïnvloed door het lichaamsgewicht, de serumalbuminespiegel, geslacht, en de aanwezigheid van antilichamen tegen ustekinumab, terwijl lichaamsgewicht de belangrijkste co-variabele was met invloed op het verdelingsvolume. Daarnaast werd de klaring bij de ziekte van Crohn beïnvloed door *C-reactive*

protein, een eerder falen van een TNF-antagonist en ras (Aziatisch versus niet-Aziatisch). De invloed van deze co-variabelen lag binnen $\pm 20\%$ van de typische waarden of de referentiewaarden van de respectievelijke PK-parameters. Daarom is dosisaanpassing bij deze co-variabelen niet vereist. Gelijktijdig gebruik van immunomodulatoren had geen significante invloed op de beschikbaarheid van ustekinumab.

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

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

De steady-state-serumconcentratie bij pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn met een gewicht van ten minste 40 kg waren vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten met de ziekte van Crohn.

Regulering van CYP450-enzymen

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

Een open-label fase 1-geneesmiddeleninteractiestudie, studie CNTO1275CRD1003, werd uitgevoerd om het effect van ustekinumab op de activiteiten van cytochroom P450-enzymen te evalueren na inductie- en onderhoudsdosering bij patiënten met actieve ziekte van Crohn (n=18). Er werden geen klinisch significante veranderingen waargenomen in de blootstelling aan cafeïne (CYP1A2-substraat), warfarine (CYP2C9-substraat), omeprazol (CYP2C19-substraat), dextromethorfan (CYP2D6-substraat) of midazolam (CYP3A-substraat) wanneer deze gelijktijdig werden gebruikt met ustekinumab in de goedgekeurde aanbevolen dosering bij patiënten met de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

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

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

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fymkina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

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

Fymkina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

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

Fymkina is beschikbaar in een verpakking met één voorgevulde spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing in de Fymiskina voorgevulde spuit mag niet worden geschud. De oplossing moet vóór subcutane toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes of verkleuring. De oplossing is helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot enigszins bruineel. Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de oplossing verkleurd of troebel is of als er vreemde deeltjes in aanwezig zijn. Voor toediening dient Fymiskina op kamertemperatuur te komen (ongeveer een half uur). Gedetailleerde instructies voor het gebruik staan vermeld in de bijsluiter.

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

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

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Duitsland

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

Fymiskina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EU/1/24/1862/001

Fymiskina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EU/1/24/1862/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

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

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

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Duitsland

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

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

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

- Periodieke veiligheidsverslagen

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

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

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

Fymiskina 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie
ustekinumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 130 mg ustekinumab in 26 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

130 mg/26 ml

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Intraveneus gebruik na verdunning.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

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

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

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Duitsland

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

EU/1/24/1862/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE INJECTIEFLACON (130 mg)

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

Fymiskina 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie
Ustekinumab

2. WIJZE VAN TOEDIENING

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

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

130 mg/26 ml

6. OVERIGE

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

Fymiskina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
ustekinumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Sucrose, L-histidine, polysorbaat-80, water voor injectie, zoutzuur.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
45 mg/0,5 ml
1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet schudden. Subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP
Weggooidatum, indien bewaard op kamertemperatuur: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

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

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

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Duitsland

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

EU/1/24/1862/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Fymiskina 45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE VOORGEVULDE SPIJTER (45 mg)

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

Fymiskina 45 mg injectie
ustekinumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

45 mg/0,5 ml

6. OVERIGE

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

Fymiskina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit ustekinumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Sucrose, L-histidine, polysorbaat-80, water voor injectie, zoutzuur.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

90 mg/1 ml

1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet schudden.

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

Weggooidatum, indien bewaard op kamertemperatuur: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

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

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

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

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

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Duitsland

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

EU/1/24/1862/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Fymiskina 90 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE VOORGEVULDE SPIJTER (90 mg)

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

Fymiskina 90 mg injectie
ustekinumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

90 mg/1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Fymiskina 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie ustekinumab

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

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Wat is Fymiskina?

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

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

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Fymiskina wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekte:

- matige tot ernstige ziekte van Crohn - bij volwassenen en bij kinderen die minstens 40 kg wegen

Ziekte van Crohn

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

Pas op voor ernstige bijwerkingen

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

Vertel uw arts voordat u Fymkina gebruikt:

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

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

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

Hartaanval en beroertes

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Fymkina wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen die minder dan 40 kg wegen met de ziekte van Crohn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Fymkina bevat natrium

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

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

Fymkina bevat polysorbaten

Dit middel bevat 10,4 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon van 26 ml. Dit komt overeen met 0,4 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

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

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

De aanbevolen dosering van Fymiskina

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

Volwassenen van 18 jaar en ouder

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

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

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

Kinderen met de ziekte van Crohn die minstens 40 kg wegen

- De arts berekent voor jou de aanbevolen intraveneuze dosis voor infusie op basis van jouw lichaamsgewicht.

Jouw lichaamsgewicht	Dosis
≥ 40 tot ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg tot ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

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

Hoe wordt dit middel toegediend?

- De eerste dosis Fymiskina voor de behandeling van de ziekte van Crohn wordt door een arts toegediend in de vorm van een druppelinfuus in een ader van uw arm (intraveneuze infusie). Raadpleeg uw arts als u vragen heeft over de toediening van Fymiskina.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

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

Als u stopt met het gebruik van dit middel

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Andere bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

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

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

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

Gebruik dit geneesmiddel niet meer:

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

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

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

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Formycon AG
Tel/Tél/Тел./Τηλ/Τήλ/Σίμι/Puh: + 49 89 864 667 100

Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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

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

Traceerbaarheid

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

Instructies voor verdunning:

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

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

Bewaring

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Fymiskina 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit ustekinumab

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

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Wat is Fymiskina?

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

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

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Fymiskina wordt gebruikt om de volgende ontstekingsziekten te behandelen:

- plaque psoriasis - bij volwassenen en bij kinderen van 6 jaar en ouder
- arthritis psoriatica (gewrichtspsoriasis) - bij volwassenen
- matige tot ernstige ziekte van Crohn - bij volwassenen en bij kinderen die minstens 40 kg wegen

Plaque psoriasis

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

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

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

Arthritis psoriatica

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

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

Ziekte van Crohn

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

Pas op voor ernstige bijwerkingen

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

Vertel uw arts voordat u Fymiskina gebruikt:

- **of u ooit een allergische reactie** tegen ustekinumab heeft gehad. Als u niet zeker bent, vraag het dan aan uw arts.
- **of u ooit enige vorm van kanker heeft gehad** – dit moet omdat immunosuppressiva zoals Fymiskina een deel van het afweersysteem verzwakken. Dit kan het risico op kanker vergroten.
- **of u voor psoriasis bent behandeld met andere biologische geneesmiddelen (een geneesmiddel dat gemaakt is door een biologische bron en dat gewoonlijk met een injectie wordt gegeven)** – dan kan het risico op kanker groter zijn.
- **of u een infectie heeft of kortgeleden een infectie heeft gehad.**
- **of u nieuwe laesies of laesies heeft die veranderen** binnen de psoriasis zones of op de normale huid.
- **of u ooit een allergische reactie tegen een injectie met Fymiskina heeft gehad** – zie 'Pas op voor ernstige bijwerkingen' in rubriek 4 voor de symptomen van een allergische reactie.
- **of u een andere behandeling voor psoriasis en/of arthritis psoriatica krijgt** – zoals een ander immunosuppressivum of lichttherapie (als uw lichaam wordt behandeld met een soort ultraviolet (UV)-licht). Deze behandelingen kunnen ook een deel van het afweersysteem verzwakken. Het gelijktijdige gebruik van deze behandelingen met Fymiskina is niet onderzocht.

Het is echter mogelijk dat het de kans op ziektes die te maken hebben met een verzwakt afweersysteem vergroot.

- **of u injecties krijgt of heeft gehad voor de behandeling van allergieën** – het is niet bekend of Fymkina hier invloed op heeft.
- **of u 65 jaar of ouder bent** – dan kunt u makkelijker infecties krijgen.

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

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

Hartaanval en beroertes

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Fymkina wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen met psoriasis die jonger zijn dan 6 jaar, kinderen met de ziekte van Crohn die minder dan 40 kg wegen of voor gebruik bij kinderen met arthritis psoriatica die jonger zijn dan 18 jaar, omdat het bij deze leeftijdsgroepen niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Een hoger risico op aangeboren afwijkingen is niet waargenomen bij baby's die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan ustekinumab. De ervaring met het gebruik van ustekinumab bij zwangere vrouwen is echter beperkt. Daarom is het beter om het gebruik van Fymkina tijdens de zwangerschap te vermijden.
- Als u in verwachting kunt raken, wordt u geadviseerd om te voorkomen dat u in verwachting raakt en moet u effectieve anticonceptie gebruiken zolang u Fymkina gebruikt en minstens 15 weken na de laatste behandeling met Fymkina.
- Ustekinumab kan door de placenta heen bij de ongeboren baby komen. Heeft u Fymkina gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan kan uw baby een groter risico hebben om een infectie op te lopen.
- Heeft u Fymkina gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan is het belangrijk dat u dat tegen de arts en andere zorgverleners van uw baby zegt voordat de baby een vaccin krijgt. Als u Fymkina heeft gekregen tijdens uw zwangerschap, dan worden levende vaccins, zoals het

- BCG-vaccin (dat wordt gebruikt om tuberculose te voorkomen), bij uw baby niet aanbevolen in de eerste twaalf maanden na de geboorte, tenzij de arts van uw baby iets anders aanraadt.
- Dit medicijn kan in heel kleine hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen. Neem contact op met uw arts als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt gaan geven. U moet samen met uw arts beslissen of u borstvoeding zou moeten geven of Fymiskina zou moeten gebruiken. U mag niet én borstvoeding geven én Fymiskina gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Fymiskina bevat polysorbaten

Dit middel bevat 0,02 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit. Dit komt overeen met 0,04 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

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

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

De aanbevolen dosering van Fymiskina

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

Volwassenen van 18 jaar en ouder

Psoriasis of arthritis psoriatica

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

Ziekte van Crohn

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

Kinderen en jongeren van 6 jaar of ouder

Psoriasis

- De arts zal uitrekenen welke dosis voor jou geschikt is, evenals de hoeveelheid (het 'volume') van Fymiskina dat geïnjecteerd moet worden om de juiste dosis te geven. Wat de juiste dosis is, hangt af van je lichaamsgewicht op het moment dat je iedere injectie krijgt.
- Als je minder weegt dan 60 kg, is er geen doseringsvorm voor Fymiskina voor kinderen die minder dan 60 kg wegen. In dat geval moeten andere producten met ustekinumab worden gebruikt.
- Als je 60 kg tot 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Fymiskina 45 mg.
- Als je meer dan 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Fymiskina 90 mg.
- Na de 'begin dosis' krijg je de volgende dosis 4 weken later, en daarna elke 12 weken.

Kinderen die minstens 40 kg wegen

Ziekte van Crohn

- Bij de behandeling wordt de eerste dosis van ongeveer 6 mg/kg Fymkina door je arts aan jou toegediend door middel van een druppelinfuus in een ader van je arm (intraveneuze infusie). Na de eerste dosis krijg je na 8 weken door middel van een injectie onder de huid ('subcutaan') een volgende dosis van 90 mg Fymkina, daarna krijg je deze dosis om de 12 weken.
- Bij sommige patiënten kan na de eerste injectie onder de huid om de 8 weken 90 mg Fymkina worden gegeven. Je arts bepaalt wanneer bij jou de volgende dosis moet worden toegediend.

Hoe wordt dit middel toegediend?

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

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

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

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

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

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

Als u stopt met het gebruik van dit middel

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Andere bijwerkingen

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

- Diarree
- Misselijkheid
- Braken
- Zich vermoeid voelen
- Zich duizelig voelen
- Hoofdpijn
- Jeuk ('pruritus')
- Rug-, spier- of gewrichtspijn

- Pijnlijke keel
- Roodheid en pijn op de injectieplaats
- Ontsteking van de bijholten (sinusitis).

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

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

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

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

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

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

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

Gebruik dit geneesmiddel niet meer:

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

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

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

Hoe ziet Fymiskina eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Formycon AG
Tel/Tél/Тел./Τηλ/Τήλ/Σίμι/Puh: + 49 89 864 667 100

Duitsland

ratiopharm GmbH
Tel.: +49 731 402 02

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

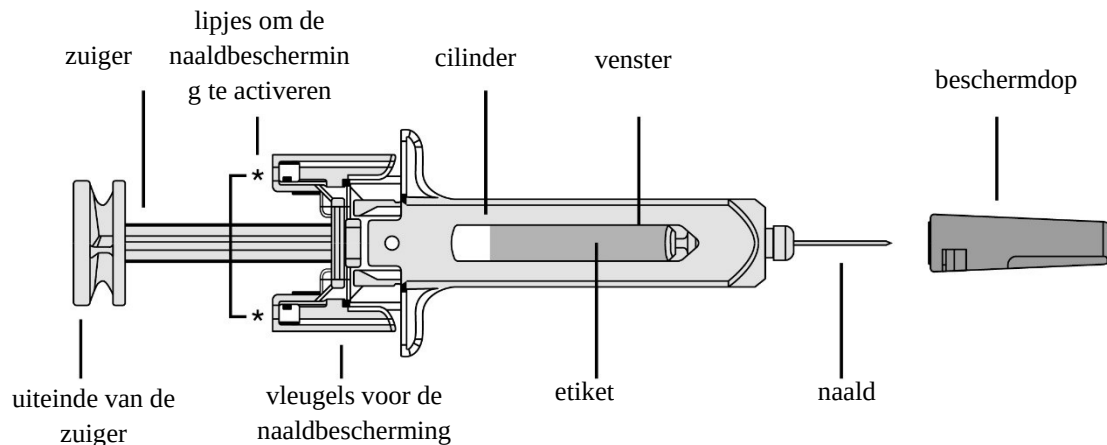
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Instructies voor toediening

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

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

Figuur 1 laat zien hoe de voorgevulde spuit eruit ziet.



Figuur 1

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

Maak de voorgevulde spuit klaar voor gebruik.

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

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

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

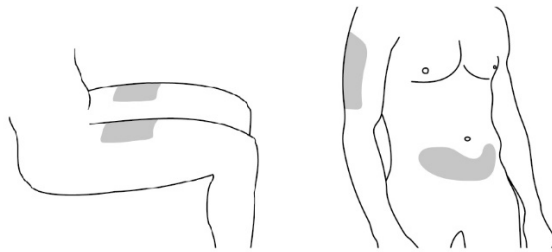
- dat de voorgevulde spuit niet is beschadigd
- dat de oplossing in de voorgevulde spuit helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot enigszins bruingeel is
- dat de oplossing in de voorgevulde spuit niet verkleurd of troebel is en geen vreemde deeltjes bevat
- dat de oplossing in de voorgevulde spuit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

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

2. Bepaal de injectieplaats en bereid die voor:

Bepaal de injectieplaats (zie figuur 2)

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



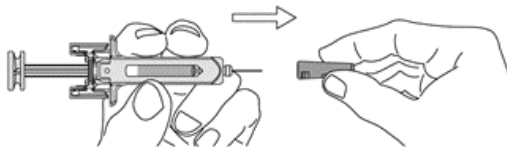
Figuur 2: Grize zones zijn aanbevolen injectieplaatsen

Voorbereiding van de injectieplaats

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

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

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



Figuur 3

- Het kan zijn dat u wat luchtbelletjes in de voorgevulde spuit ziet of een druppeltje vloeistof aan het uiteinde van de naald. Dit is normaal en hoeft niet te worden verwijderd.
- Raak de naald niet aan en zorg dat de naald nergens mee in contact komt.

- Gebruik de voorgevulde spuit niet als hij is gevallen terwijl de beschermdop er al af was. Als dit is gebeurd, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Injecteer de dosis direct nadat u de beschermdop heeft verwijderd.

4. Injecteer de dosis:

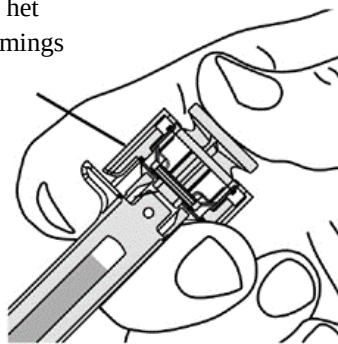
- Houd de voorgevulde spuit in één hand tussen uw middelvinger en wijsvinger en zet uw duim op het uiteinde van de zuiger. Neem met uw andere hand een stukje schoongemaakte huid zachtjes tussen uw duim en wijsvinger. Knijp niet te hard.
- Trek de zuiger nooit terug.
- Steek de naald in één vloeiende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



Figuur 4

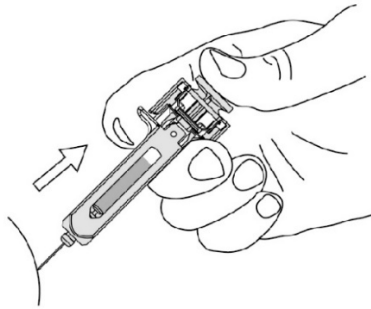
- Spuit de hele inhoud in door de zuiger in te duwen tot het uiteinde van de zuiger helemaal tussen de vleugels van het naaldbeschermingsmechanisme zit (zie figuur 5).

Vleugels van het
naaldbeschermings
mechanisme



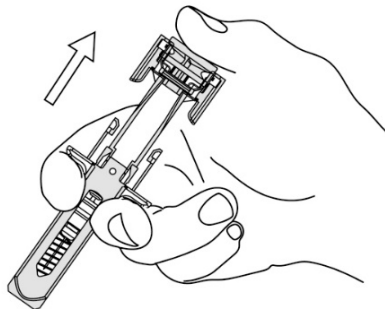
Figuur 5

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



Figuur 6

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



Figuur 7

5. Na de injectie:

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

6. Verwijderen:

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



Figuur 8

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Fymiskina 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit ustekinumab

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

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

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

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

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

Wat is Fymiskina?

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

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

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Fymiskina wordt gebruikt om de volgende ontstekingsziekten te behandelen:

- plaque psoriasis - bij volwassenen en bij kinderen van 6 jaar en ouder
- arthritis psoriatica (gewrichtspsoriasis) - bij volwassenen
- matige tot ernstige ziekte van Crohn - bij volwassenen en bij kinderen die minstens 40 kg wegen

Plaque psoriasis

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

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

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

Arthritis psoriatica

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

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

Ziekte van Crohn

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

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

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

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

Pas op voor ernstige bijwerkingen

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

Vertel uw arts voordat u Fymiskina gebruikt:

- **of u ooit een allergische reactie** tegen ustekinumab heeft gehad. Als u niet zeker bent, vraag het dan aan uw arts.
- **of u ooit enige vorm van kanker heeft gehad** – dit moet omdat immunosuppressiva zoals Fymiskina een deel van het afweersysteem verzwakken. Dit kan het risico op kanker vergroten.
- **of u voor psoriasis bent behandeld met andere biologische geneesmiddelen (een geneesmiddel dat gemaakt is door een biologische bron en dat gewoonlijk met een injectie wordt gegeven)** – dan kan het risico op kanker groter zijn.
- **of u een infectie heeft of kortgeleden een infectie heeft gehad.**
- **of u nieuwe laesies of laesies heeft die veranderen** binnen de psoriasis zones of op de normale huid.
- **of u ooit een allergische reactie tegen een injectie met Fymiskina heeft gehad** – zie 'Pas op voor ernstige bijwerkingen' in rubriek 4 voor de symptomen van een allergische reactie.
- **of u een andere behandeling voor psoriasis en/of arthritis psoriatica krijgt** – zoals een ander immunosuppressivum of lichttherapie (als uw lichaam wordt behandeld met een soort ultraviolet (UV)-licht). Deze behandelingen kunnen ook een deel van het afweersysteem verzwakken. Het gelijktijdige gebruik van deze behandelingen met Fymiskina is niet onderzocht.

Het is echter mogelijk dat het de kans op ziektes die te maken hebben met een verzwakt afweersysteem vergroot.

- **of u injecties krijgt of heeft gehad voor de behandeling van allergieën** – het is niet bekend of Fymkina hier invloed op heeft.
- **of u 65 jaar of ouder bent** – dan kunt u makkelijker infecties krijgen.

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

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

Hartaanval en beroertes

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

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Fymkina wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen met psoriasis die jonger zijn dan 6 jaar, kinderen met de ziekte van Crohn die minder dan 40 kg wegen of voor gebruik bij kinderen met arthritis psoriatica die jonger zijn dan 18 jaar, omdat het bij deze leeftijdsgroepen niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Een hoger risico op aangeboren afwijkingen is niet waargenomen bij baby's die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan ustekinumab. De ervaring met het gebruik van ustekinumab bij zwangere vrouwen is echter beperkt. Daarom is het beter om het gebruik van Fymkina tijdens de zwangerschap te vermijden.
- Als u in verwachting kunt raken, wordt u geadviseerd om te voorkomen dat u in verwachting raakt en moet u effectieve anticonceptie gebruiken zolang u Fymkina gebruikt en minstens 15 weken na de laatste behandeling met Fymkina.
- Ustekinumab kan door de placenta heen bij de ongeboren baby komen. Heeft u Fymkina gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan kan uw baby een groter risico hebben om een infectie op te lopen.
- Heeft u Fymkina gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan is het belangrijk dat u dat tegen de arts en andere zorgverleners van uw baby zegt voordat de baby een vaccin krijgt. Als u Fymkina heeft gekregen tijdens uw zwangerschap, dan worden levende vaccins, zoals het

BCG-vaccin (dat wordt gebruikt om tuberculose te voorkomen), bij uw baby niet aanbevolen in de eerste twaalf maanden na de geboorte, tenzij de arts van uw baby iets anders aanraadt.

- Dit medicijn kan in heel kleine hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen. Neem contact op met uw arts als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt gaan geven. U moet samen met uw arts beslissen of u borstvoeding zou moeten geven of Fymiskina zou moeten gebruiken. U mag niet én borstvoeding geven én Fymiskina gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Fymiskina bevat polysorbaten

Dit middel bevat 0,04 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit. Dit komt overeen met 0,04 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

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

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

De aanbevolen dosering van Fymiskina

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

Volwassenen van 18 jaar en ouder

Psoriasis of arthritis psoriatica

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

Ziekte van Crohn

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

Kinderen en jongeren van 6 jaar of ouder

Psoriasis

- De arts zal uitrekenen welke dosis voor jou geschikt is, evenals de hoeveelheid (het 'volume') van Fymiskina dat geïnjecteerd moet worden om de juiste dosis te geven. Wat de juiste dosis is, hangt af van je lichaamsgewicht op het moment dat je iedere injectie krijgt.
- Als je minder weegt dan 60 kg, is er geen doseringsvorm voor Fymiskina voor kinderen die minder dan 60 kg wegen. In dat geval moeten andere producten met ustekinumab worden gebruikt.
- Als je 60 kg tot 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Fymiskina 45 mg.
- Als je meer dan 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Fymiskina 90 mg.
- Na de 'begin dosis' krijg je de volgende dosis 4 weken later, en daarna elke 12 weken.

Kinderen die minstens 40 kg wegen
Ziekte van Crohn

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

Hoe wordt dit middel toegediend?

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

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

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

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

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

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

Als u stopt met het gebruik van dit middel

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

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Andere bijwerkingen

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

- Diarree
- Misselijkheid
- Braken
- Zich vermoeid voelen
- Zich duizelig voelen
- Hoofdpijn
- Jeuk ('pruritus')
- Rug-, spier- of gewrichtspijn

- Pijnlijke keel
- Roodheid en pijn op de injectieplaats
- Ontsteking van de bijholten (sinusitis).

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

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

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

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

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

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

Het melden van bijwerkingen

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

5. Hoe bewaart u dit middel?

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

Gebruik dit geneesmiddel niet meer:

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

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

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

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is ustekinumab. Iedere voorgevulde spuit bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, polysorbaat-80 (E433), sucrose, water voor injectie en zoutzuur (om de pH aan te passen).

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

Fymkina is een heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze tot enigszins bruine oplossing voor injectie. Het wordt geleverd als kartonnen doos met daarin 1 glazen voorgevulde spuit van 1 ml voor eenmalig gebruik. Iedere voorgevulde spuit bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml oplossing voor injectie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Formycon AG
Tel/Tél/Тел./Τηλ/Τήλ/Σίμι/Puh: + 49 89 864 667 100

Duitsland

ratiopharm GmbH
Tel.: +49 731 402 02

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

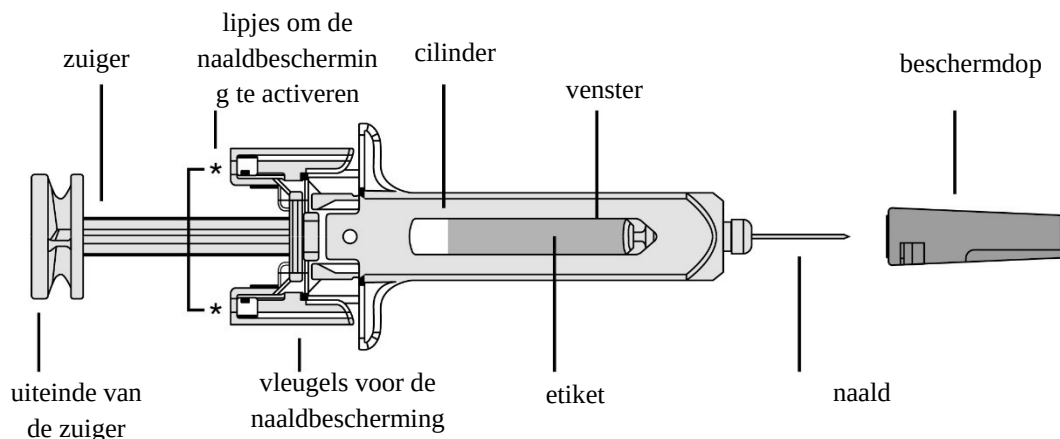
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Instructies voor toediening

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

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

Figuur 1 laat zien hoe de voorgevulde spuit eruit ziet.



Figuur 1

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

Maak de voorgevulde spuit klaar voor gebruik.

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

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

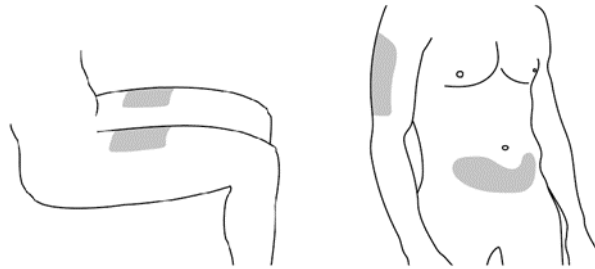
- dat het aantal voorgevulde spuiten en de sterkte juist zijn
 - o Als uw dosis 90 mg bedraagt, krijgt u één voorgevulde spuit Fymkina met 90 mg.
- dat het juiste geneesmiddel is
- dat de houdbaarheidsdatum niet is verstreken
- dat de voorgevulde spuit niet is beschadigd
- dat de oplossing in de voorgevulde spuit helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot enigszins bruineel is

- dat de oplossing in de voorgevulde spuit niet verkleurd of troebel is en geen vreemde deeltjes bevat
- dat de oplossing in de voorgevulde spuit niet is bevroren.
- Leg alles wat u nodig heeft bij elkaar op een schoon oppervlak. Dat zijn: ontsmettingsdoekjes, een watje of katoenen gaasje en een naaldenbox.

2. Bepaal de injectieplaats en bereid die voor:

Bepaal de injectieplaats (zie figuur 2)

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



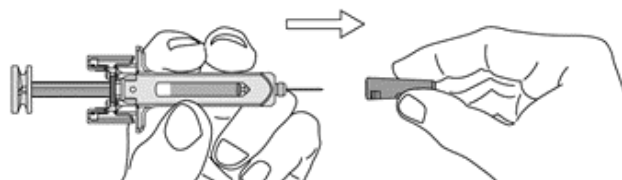
Figuur 2: Grijs zones zijn aanbevolen injectieplaatsen

Vorbereiding van de injectieplaats

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

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

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



Figuur 3

- Het kan zijn dat u wat luchtbelletjes in de voorgevulde spuit ziet of een druppeltje vloeistof aan het uiteinde van de naald. Dit is normaal en hoeft niet te worden verwijderd.

- Raak de naald niet aan en zorg dat de naald nergens mee in contact komt.
- Gebruik de voorgevulde spuit niet als hij is gevallen terwijl de beschermdop er al af was. Als dit is gebeurd, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Injecteer de dosis direct nadat u de beschermdop heeft verwijderd.

4. Injecteer de dosis:

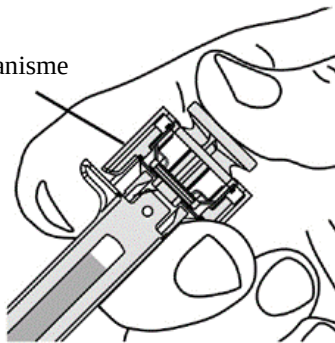
- Houd de voorgevulde spuit in één hand tussen uw middelvinger en wijsvinger en zet uw duim op het uiteinde van de zuiger. Neem met uw andere hand een stukje schoongemaakte huid zachtjes tussen uw duim en wijsvinger. Knijp niet te hard.
- Trek de zuiger nooit terug.
- Steek de naald in één vloeiende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



Figuur 4

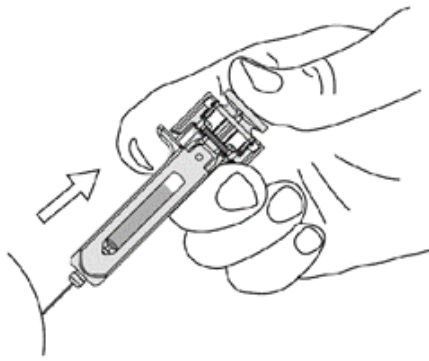
- Spuit de hele inhoud in door de zuiger in te duwen tot het uiteinde van de zuiger helemaal tussen de vleugels van het naaldbeschermingsmechanisme zit (zie figuur 5).

Vleugels van het
naaldbeschermingsmechanisme



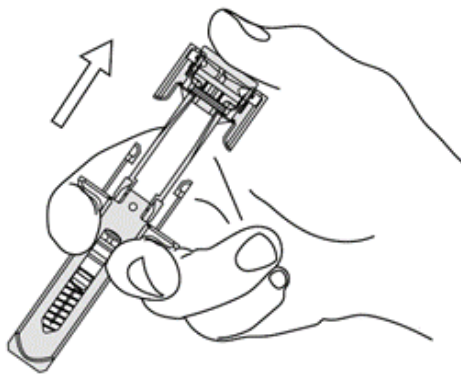
Figuur 5

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



Figuur 6

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



Figuur 7

5. Na de injectie:

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

6. Verwijderen:

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



Figuur 8