

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

Qoyvolma 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 cellijn van ovariumcellen van Chinese hamsters (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 26 ml oplossing bevat 10,37 mg polysorbaat 80 (E433), overeenkomend met 0,40 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

De oplossing is helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel, en geformuleerd bij pH 5,7 $\pm$ 0,2. De osmolaliteit van de oplossing is 230 - 270 mmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ziekte van Crohn bij volwassenen

Qoyvolma 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

Qoyvolma 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.

Colitis ulcerosa

Qoyvolma is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een biologisch geneesmiddel of deze behandelingen niet verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Qoyvolma 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 of colitis ulcerosa. Qoyvolma concentraat voor oplossing voor infusie dient uitsluitend te worden gebruikt voor de intraveneuze dosis voor inductietherapie.

Dosering

Volwassenen

Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa

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

Tabel 1 Aanvankelijke intraveneuze toediening van Qoyvolma

Lichaamsgewicht van de patiënt op het moment van toediening	Aanbevolen dosis ^a	Aantal injectieflacons van Qoyvolma 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 Qoyvolma oplossing voor injectie (injectieflacon) en Qoyvolma oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of de SmPC voor Qoyvolma oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

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

Tabel 2 Aanvankelijke intraveneuze toediening van Qoyvolma

Lichaamsgewicht van de patiënt op het moment van toediening	Aanbevolen dosis ^a	Aantal injectieflacons van Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 of colitis ulcerosa bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Qoyvolma 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 naam 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 Qoyvolma wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie (zie rubriek 4.3).

Alvorens een behandeling met Qoyvolma te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. Qoyvolma mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose (zie rubriek 4.3). Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vooraleer Qoyvolma wordt toegediend. Tuberculostaticabehandeling dient ook te worden overwogen alvorens Qoyvolma te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd. Patiënten die Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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. Qoyvolma 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

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

Qoyvolma 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).

Polysorbaat 80

Qoyvolma bevat 10,37 mg polysorbaat 80 (E433) in elke doseringseenheid. Dit komt overeen met 0,40 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende vaccins mogen niet tegelijk met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma stop te zetten, waarbij de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de Qoyvolma-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

Qoyvolma 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 licht 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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 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: Overgevoelighedsreacties (waaronder rash, urticaria) Zelden: Ernstige overgevoelighedsreacties (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, overgevoelighedsvasculitis Zeer zelden: Bulleus pemfigoïd, cutaneuze lupus erythematosus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	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 overgevoelighedsreacties.

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).

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

Qoyvolma 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 antigeen presenterende 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, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Door aan p40, de gemeenschappelijke subeenheid van IL-12 en IL-23, te binden, kan ustekinumab zijn klinische effecten bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa 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.

Bij patiënten met colitis ulcerosa resulteerde behandeling met ustekinumab in een verlaging van ontstekingsmarkers, waaronder CRP en fecaal calprotectine, in de inductiefase. Dit effect hield aan gedurende de onderhoudsfase en de studieverlenging tot en met week 200.

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 de Qoyvolma oplossing voor injectie (injectieflacon) en Qoyvolma oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of de SmPC voor Qoyvolma oplossing voor injectie in een voorgevulde pen, 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*	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.

Colitis ulcerosa

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde multicentrische studies bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12; Endoscopie-subscore ≥ 2). Het klinisch ontwikkelingsprogramma bestond uit één intraveneuze inductie studie (UNIFI-I genoemd) met behandeling tot maximaal 16 weken, gevolgd door een studie met subcutane onderhoudsbehandeling van 44 weken met gerandomiseerde terugtrekking (UNIFI-M genoemd), die samen minstens 52 weken therapie besloegen.

De werkzaamheidsresultaten weergegeven voor UNIFI-I en UNIFI-M zijn gebaseerd op centrale review van endoscopieën.

In UNIFI-I werden 961 patiënten geïncludeerd. Het primaire eindpunt voor de inductiestudie was het percentage proefpersonen dat op week 8 in klinische remissie was. Patiënten werden gerandomiseerd om in week 0 een eenmalige intraveneuze toediening te ontvangen van ofwel de aanbevolen op gewicht gebaseerde dosis ustekinumab van ongeveer 6 mg/kg (zie tabel 1, rubriek 4.2), ofwel een vastgestelde dosis van 130 mg ustekinumab, of placebo.

Gelijktijdige toedieningen van orale corticosteroïden, immunomodulatoren en aminosalicylaten waren toegestaan en 90% van de patiënten bleef minstens een van deze medicamenten ontvangen. Bij de ingesloten patiënten moesten conventionele therapie (corticosteroïden of immunomodulatoren) of minstens één biologisch geneesmiddel (een TNF α -remmer en/of vedolizumab) hebben gefaald. Bij 49% van de patiënten had conventionele therapie gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet (van deze patiënten had 94% geen biologisch geneesmiddel gehad). Bij 51% van de patiënten had een biologisch geneesmiddel gefaald of kon men het niet verdragen. Bij ongeveer 50% van de patiënten had minstens één eerdere anti-TNF α -therapie gefaald (van wie 48% primaire non-responder was) en bij 17% hadden zowel minstens één anti-TNF α -therapie als vedolizumab gefaald.

In UNIFI-I was op week 8 een significant hoger percentage patiënten in klinische remissie in de groep behandeld met ustekinumab in vergelijking met placebo (tabel 6). Al in week 2, het vroegste geplande studiebezoek, en bij elk daaropvolgend bezoek, had een hoger percentage ustekinumab-patiënten geen rectale bloeding of bereikte een normale ontlastingsfrequentie in vergelijking met placebo-patiënten. Al in week 2 werden er significante verschillen waargenomen tussen ustekinumab en placebo in de partiële Mayo-score en in symptomatische remissie.

De werkzaamheid was op geselecteerde eindpunten hoger in de groep met op gewicht gebaseerde dosis (6 mg/kg) dan bij de groep met de dosis van 130 mg. Daarom wordt de op gewicht gebaseerde dosis de aanbevolen dosis voor intraveneuze inductie.

Tabel 6: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsresultaten in UNIFI-I (week 8)

	Placebo N = 319	Aanbevolen dosis ustekinumab[‡] N = 322
Klinische remissie*	5%	16% ^a
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Bij patiënten bij wie zowel een TNF α -remmer als vedolizumab hadden gefaald	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klinische respons[§]	31%	62% ^a
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Bij patiënten bij wie zowel een TNF α -remmer als vedolizumab hadden gefaald	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Genezing van de mucosa[†]	14%	27% ^a
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Symptomatische remissie[‡]	23%	45% ^b
Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa[‡]	8%	21% ^b

- £ Infusiedosis van ustekinumab gebruikmakend van het op gewicht gebaseerde doseringsregime zoals gespecificeerd in tabel 1.
- * Klinische remissie is gedefinieerd als een Mayo-score ≤ 2 punten, waarbij geen individuele subscore hoger is dan 1.
- § Klinische respons is gedefinieerd als een afname in de Mayo-score met $\geq 30\%$ en ≥ 3 punten t.o.v. *baseline*, met ofwel een afname t.o.v. *baseline* in de subscore rectale bloeding van ≥ 1 of een subscore rectale bloeding van 0 of 1.
- ¥ Een TNF α -remmer en/of vedolizumab.
- † Genezing van de mucosa is gedefinieerd als een Mayo-endoscopiescore van 0 of 1.
- ‡ Symptomatische remissie is gedefinieerd als een Mayo-subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1 en een subscore rectale bloeding van 0.
- ↓ Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa is gedefinieerd als een subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1, een subscore rectale bloeding van 0 en een endoscopie-subscore van 0 of 1.
- a $p < 0,001$
- b Nominaal significant ($p < 0,001$)
- c Nominaal significant ($p < 0,05$)

In UNIFI-M werden 523 patiënten geëvalueerd die een klinische respons bereikten met een eenmalige intraveneuze toediening van ustekinumab in UNIFI-I. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar een subcutane onderhoudsbehandeling volgens een doseringsschema van of 90 mg ustekinumab om de 8 weken, of 90 mg ustekinumab om de 12 weken, of naar behandeling met placebo gedurende 44 weken (zie rubriek 4.2 van de SmPC voor Qooyvolma oplossing voor injectie (injectieflacon) en Qooyvolma oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of de SmPC voor Qooyvolma oplossing voor injectie in een voorgevulde pen, 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 dan in de groep met placebo (zie tabel 7).

Tabel 7: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsmaten in UNIFI-M (week 44; 52 weken na instelling van de inductiedosis)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumab om de 8 weken N = 176	90 mg ustekinumab om de 12 weken N = 172
Klinische remissie**	24%	44% ^a	38% ^b
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Bij patiënten bij wie zowel een TNF α -remmer als vedolizumab hadden gefaald	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
Aanhouden van klinische respons t/m week 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
Bij patiënten bij wie zowel een TNF α -remmer als vedolizumab hadden gefaald	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Genezing van de mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Aanhouden van klinische remissie t/m week 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c

Klinische remissie zonder corticosteroïden ^e	23%	42% ^a	38% ^b
Aanhoudende remissie ^l	35%	57% ^c	48% ^d
Symptomatische remissie [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Na respons op ustekinumab i.v.

** Klinische remissie is gedefinieerd als een Mayo-score ≤ 2 punten, waarbij geen individuele subscore hoger is dan 1.

§ Klinische respons is gedefinieerd als een afname in de Mayo-score met $\geq 30\%$ en ≥ 3 punten t.o.v. *baseline*, met ofwel een afname t.o.v. *baseline* in de subscore rectale bloeding van ≥ 1 of een subscore rectale bloeding van 0 of 1.

¥ Een TNF α -remmer en/of vedolizumab.

† Genezing van de mucosa is gedefinieerd als een Mayo-endoscopiescore van 0 of 1.

£ Aanhouden van klinische remissie t/m week 44 is gedefinieerd als patiënten in klinische remissie t/m week 44 onder patiënten in klinische remissie aan het begin van de onderhoudsbehandeling.

^e Klinische remissie zonder corticosteroïden is gedefinieerd als patiënten in klinische remissie in week 44 die geen corticosteroïden ontvangen.

^l Aanhoudende remissie is gedefinieerd als gedeeltelijke Mayo-remissie bij $\geq 80\%$ van alle bezoeken voor week 44 en in partiële Mayo-remissie op het laatste bezoek (week 44).

[‡] Symptomatische remissie is gedefinieerd als een Mayo-subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1 en een subscore rectale bloeding van 0.

[‡] Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa is gedefinieerd als een subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1, een subscore rectale bloeding van 0 en een endoscopie-subscore van 0 of 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominaal significant ($p < 0,001$)

^d Nominaal significant ($p < 0,05$)

^e Niet statistisch significant

Het gunstige effect van ustekinumab op de klinische respons, genezing van de mucosa en klinische remissie werd waargenomen bij inductie en bij onderhoudsbehandeling, zowel bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald maar een biologische therapie niet, als bij degenen bij wie minstens één eerdere behandeling met een TNF α -remmer had gefaald, waaronder patiënten met een primaire non-respons op therapie met een TNF α -remmer. Een gunstig effect werd ook waargenomen bij inductie bij patiënten bij wie minstens één eerdere behandeling met een TNF α -remmer en vedolizumab had gefaald, hoewel het aantal patiënten in deze subgroep te klein was om definitieve conclusies te trekken over het gunstige effect tijdens onderhoudstherapie in deze groep.

Responders in week 16 na inductie met ustekinumab

Met ustekinumab behandelde patiënten bij wie er in week 8 van UNIFI-I geen respons was, ontvingen een subcutane toediening van 90 mg ustekinumab in week 8 (36% van de patiënten). Van die patiënten bereikte 9% van de patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd tot de aanbevolen inductiedosis klinische remissie en bereikte 58% klinische respons in week 16.

Patiënten die in week 8 geen klinische respons vertoonden op inductie met ustekinumab in de UNIFI-I-studie, maar die wel respons vertoonden in week 16 (157 patiënten), kwamen in het niet-gerandomiseerde deel van UNIFI-M en bleven om de 8 weken een onderhoudsdosis ontvangen; een meerderheid van deze patiënten (62%) behield de respons en 30% bereikte remissie in week 44.

Studieverlenging

In UNIFI kwamen patiënten die de studie tot en met week 44 hadden afgerond in aanmerking voor voortzetting van de behandeling in een studieverlenging. Van de 400 patiënten die deelnamen aan en behandeld werden met ustekinumab elke 12 of 8 weken in de studieverlenging, werd de symptomatische remissie over het algemeen gehandhaafd tot en met week 200 voor patiënten bij wie conventionele therapie (maar niet biologische therapie) had gefaald en bij wie biologische therapie had gefaald, inclusief degenen bij wie zowel de anti-TNF- als de vedolizumab-therapie had gefaald. Van de patiënten die 4 jaar behandeling met ustekinumab kregen en werden beoordeeld met de volledige Mayo-score bij onderhoudsweek 200, behield 74,2% (69/93) en 68,3% (41/60) respectievelijk mucosale genezing en klinische remissie.

De veiligheidsanalyse waarin 457 patiënten (1.289,9 persoonsjaren) tot 220 weken werden gevolgd, toonde een veiligheidsprofiel tussen week 44 en 220 dat vergelijkbaar was met het veiligheidsprofiel dat tot week 44 werd waargenomen.

In deze studieverlenging met een behandeling tot 4 jaar bij patiënten met colitis ulcerosa werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

Endoscopische normalisatie

Endoscopische normalisatie was gedefinieerd als een Mayo endoscopie-subscore van 0 en werd al in week 8 van UNIFI-I waargenomen. In week 44 van UNIFI-M werd het bereikt bij respectievelijk 24% en 29% van de patiënten die om de 12 of om de 8 weken werden behandeld met ustekinumab, tegenover 18% van de patiënten in de placebogroep.

Histologische en histo-endoscopische genezing van de mucosa

Histologische genezing (gedefinieerd als infiltratie van neutrofielen in < 5% van de crypten, geen destructie van de crypten en geen erosies, ulceraties of granulatieweefsel) werd beoordeeld in week 8 van UNIFI-I en week 44 van UNIFI-M. In week 8, na een eenmalige intraveneuze inductiedosis, bereikte een significant groter deel van de patiënten in de groep met de aanbevolen dosering histologische genezing (36%) vergeleken met patiënten in de placebogroep (22%). In week 44 werd aanhouden van dit effect waargenomen bij significant meer patiënten met histologische genezing in de groep met ustekinumab om de 12 weken (54%) en om de 8 weken (59%) in vergelijking met placebo (33%).

Een gecombineerd eindpunt van histo-endoscopische genezing van de mucosa - gedefinieerd als proefpersonen met zowel genezing van de mucosa als histologische genezing - werd geëvalueerd in week 8 van UNIFI-I en in week 44 van UNIFI-M. Patiënten die ustekinumab kregen in de aanbevolen dosering vertoonden significante verbeteringen op het eindpunt van histo-endoscopische genezing van de mucosa in week 8 (18%) in vergelijking met de placebogroep (9%). In week 44 werd aanhouden van dit effect waargenomen bij significant meer patiënten met histo-endoscopische genezing van de mucosa in de groepen die ustekinumab kregen om de 12 weken (39%) en om de 8 weken (46%) vergeleken met placebo (24%).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld aan de hand van de Inflammatoire Darmziekten Vragenlijst (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ), de SF-36-vragenlijst en de EuroQoL-5D (EQ-5D)-vragenlijst.

In week 8 van UNIFI-I vertoonden patiënten die ustekinumab ontvingen significant grotere en klinisch relevante verbeteringen op de IBDQ-totaalscore, de EQ-5D en de EQ-5D VAS, en op de SF-36 samenvattingsscore van de psychische component en de SF-36 samenvattingsscore van de lichamelijke component in vergelijking met placebo. Deze verbeteringen bleven gehandhaafd bij patiënten behandeld met ustekinumab in UNIFI-M t/m week 44. De verbetering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten aan de hand van de IBDQ en SF-36, werd over het algemeen gehandhaafd tijdens de studieverlenging tot en met week 200.

Patiënten die ustekinumab ontvingen, ervaarden significant meer verbeteringen in arbeidsproductiviteit - zoals werd vastgesteld aan de hand van grotere afname in de algehele arbeidsbelemmering - en in belemmering van activiteiten - zoals vastgesteld met de WPAI-GH vragenlijst - dan patiënten die placebo kregen.

Hospitalisaties en colitis ulcerosa (CU)-gerelateerde chirurgie

Tot en met week 8 van UNIFI-I waren de percentages proefpersonen met CU-gerelateerde hospitalisaties significant lager voor proefpersonen in de groep met de aanbevolen dosis ustekinumab (1,6%, 5/322) vergeleken met proefpersonen in de placebogroep (4,4%, 14/319) en er waren geen proefpersonen die CU-gerelateerde chirurgie ondergingen in de groep van proefpersonen

die de aanbevolen inductiedosis ustekinumab ontvingen, vergeleken met 0,6% (2/319) proefpersonen in de placebogroep.

Tot en met week 44 van UNIFI-M werd een significant lager aantal CU-gerelateerde hospitalisaties waargenomen bij proefpersonen in de gecombineerde ustekinumab-groep (2,0%, 7/348) vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (5,7%, 10/175). Een numeriek lager aantal proefpersonen in de ustekinumab-groep (0,6%, 2/348) onderging CU-gerelateerde chirurgie vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (1,7%, 3/175) t/m week 44.

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 of colitis ulcerosa. 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 ustekinumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (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 8 toont de analyses voor de secundaire eindpunten t/m onderhoudsweek 44.

Tabel 8: 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

Na de aanbevolen intraveneuze dosis voor inductietherapie werd 1 uur na infusie een mediane ustekinumab piekserumconcentratie van 126,1 $\mu\text{g/ml}$ waargenomen bij patiënten met de ziekte van Crohn en van 127,0 $\mu\text{g/ml}$ bij patiënten met colitis ulcerosa.

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 colitis ulcerosa, 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 pediatrische patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg..

Bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa 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 immunomodulators 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 orgaan toxiciteit) 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 (E385)
L-histidine
L-histidinemonohydrochloridemonohydraat
L-methionine
Polysorbaat 80 (E433)
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. Qoyvolma mag alleen worden verdund met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing. Qoyvolma mag niet tegelijkertijd met andere geneesmiddelen door dezelfde intraveneuze lijn worden gegeven.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.
Niet in de vriezer bewaren.

Individuele injectieflacons kunnen eenmalig maximaal 31 dagen bewaard worden op kamertemperatuur tot 25 °C in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht. Noteer op de doos op de daarvoor bestemde plek de datum waarop de injectieflacon voor het eerst uit de koelkast wordt gehaald. Op elk moment vóór het einde van deze 31 dagen durende periode bij kamertemperatuur kan het product eenmaal opnieuw in de koelkast worden geplaatst en daar worden bewaard tot de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum. Gooi de injectieflacon weg indien deze niet is gebruikt binnen 31 dagen bewaring bij kamertemperatuur of voor de oorspronkelijke vervaldatum, afhankelijk van wat eerst komt.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 48 uur bij gekoelde condities of op kamertemperatuur tot 25 °C.

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.
Indien nodig kunnen individuele injectieflacons worden bewaard bij kamertemperatuur tot 25 °C (zie rubriek 6.3).

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 van coating voorziene butylrubberen stop. Qoyvolma is beschikbaar in verpakkingen met één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Verdunning

Qoyvolma 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 Qoyvolma injectieflacons op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2, tabel 1). Elke 26 ml Qoyvolma injectieflacon bevat 130 mg ustekinumab. Gebruik alleen hele Qoyvolma 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 Qoyvolma die moet worden toegevoegd en gooi deze hoeveelheid dan weg (gooi 26 ml natriumchloride weg voor elke benodigde Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 achtenveertig 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

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

EU/1/25/1925/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 juni 2025

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>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

▼ 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

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml.

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

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

Qoyvolma 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml.

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

Hulpstoffen met bekend effect

Qoyvolma bevat 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) of 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbaat 80 (E433) in elke doseringseenheid. Dit komt overeen met 0,04 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie

Oplossing voor injectie.

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Oplossing voor injectie.

Qoyvolma 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Oplossing voor injectie.

De oplossing is helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot bleekgeel, en geformuleerd bij pH $5,7 \pm 0,2$. De osmolaliteit van de oplossing is 275 - 355 mmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Plaque psoriasis

Qoyvolma 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 (psoraleen en ultraviolet A) (zie rubriek 5.1).

Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten

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

Arthritis psoriatica (PsA)

Qoyvolma 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 inadequaet is gebleken (zie rubriek 5.1).

Ziekte van Crohn bij volwassenen

Qoyvolma 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.

Ziekte van Crohn bij pediatrische patiënten

Qoyvolma 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.

Colitis ulcerosa

Qoyvolma is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een biologisch geneesmiddel of deze behandelingen niet verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Plaque psoriasis

De aanbevolen dosering van Qoyvolma 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 4).

Arthritis psoriatica (PsA)

De aanbevolen dosering van Qoyvolma 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 Qoyvolma op basis van het lichaamsgewicht is hieronder weergegeven (tabel 1 en 2). Qoyvolma dient subcutaan te worden toegediend in de weken 0 en 4, en vervolgens iedere 12 weken.

Tabel 1 Aanbevolen dosis van Qoyvolma voor psoriasis bij pediatrische patiënten

Lichaamsgewicht op het moment van toediening	Aanbevolen dosis
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 kg tot ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Gebruik de volgende formule om het injectievolume (ml) voor patiënten van < 60 kg te berekenen: lichaamsgewicht (kg) × 0,0083 (ml/kg) of raadpleeg tabel 2. Het berekende volume dient te worden afgerond op de dichtstbijzijnde 0,01 ml en worden toegediend met een gegradueerde 1 ml-spuit. Voor pediatriche patiënten die met een lagere dosis moeten worden behandeld dan de volledige dosis van 45 mg is er een 45 mg-injectieflacon verkrijgbaar

Tabel 2 Injectievolumes van Qoyvolma bij pediatriche psoriasispatiënten < 60 kg

Lichaamsgewicht op het moment van toediening (kg)	Dosis (mg)	Injectievolume (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20

25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

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 en colitis ulcerosa

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

De eerste subcutane toediening van 90 mg Qoyvolma 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).

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 en 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 overschakeling op de 8-wekelijks 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 Qoyvolma. Bij patiënten die naar tevredenheid reageren op de behandeling met Qoyvolma kan de dosering van corticosteroïden, in overeenstemming met de zorgstandaard, worden verlaagd of gestopt.

Bij onderbreking van de behandeling van de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa 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 Qoyvolma intraveneus toegediend. Voor de dosering bij het intraveneuze doseringsschema, zie rubriek 4.2 van de SmPC voor Qoyvolma 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie.

De eerste subcutane toediening van 90 mg Qoyvolma 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 corticosteroïden kan worden voortgezet tijdens de behandeling met Qoyvolma. Bij patiënten die naar tevredenheid reageren op de behandeling met Qoyvolma 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 of colitis ulcerosa bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Qoyvolma 45 mg injectieflacons of 45 mg en 90 mg voorgevulde spuit zijn uitsluitend bedoeld voor subcutane injectie. Indien mogelijk dienen huidzones met verschijnselen van psoriasis te worden vermeden als injectieplaats.

Na een adequate training in de techniek van het subcutaan injecteren mogen patiënten of hun verzorgers Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 naam 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 Qoyvolma wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie (zie rubriek 4.3).

Alvorens een behandeling met Qoyvolma te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. Qoyvolma mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose (zie rubriek 4.3). Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vooraleer Qoyvolma wordt toegediend. Tuberculostaticabehandeling dient ook te worden overwogen alvorens Qoyvolma te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd. Patiënten die Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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. Qoyvolma 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.

Polysorbaat 80

Qoyvolma bevat 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) of 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbaat 80 (E433) in elke doseringseenheid. Dit komt overeen met 0,04 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende vaccins mogen niet tegelijk met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma stop te zetten, waarbij de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de Qoyvolma-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

Qoyvolma 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 licht en noodzakten 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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 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*
Maagdarmstelselaandoeningen	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 bindweefsel-aandoeningen	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 = 0,93 [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).

Overgevoelighedsreacties

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

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

Werkingmechanisme

Ustekinumab is een geheel humaan IgG1κ-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-12Rβ1-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-12Rβ1-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, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Door aan p40, de gemeenschappelijke subeenheid van IL-12 en IL-23, te binden, kan ustekinumab zijn klinische effecten bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa 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-reefief 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.

Bij patiënten met colitis ulcerosa resulteerde behandeling met ustekinumab in een verlaging van ontstekingsmarkers, waaronder CRP en fecaal calprotectine, in de inductiefase. Dit effect hield aan gedurende de onderhoudsfase en de studieverlenging tot en met week 200.

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 antilichaamtiters 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, geblindeerd 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 4 en 5).

Tabel 4 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%)
PGA ^b '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%)
PGA ^b '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 5 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

	Psoriasis-studie 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg 2x per week)	Ustekinumab 2 doses (week 0 en week 4)	
		45 mg	90 mg
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-behandelschema weer oppakten na verlies van ≥ 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 verschijnselen, het lichamelijk functioneren en de gezondheidsgerelateerde 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 arthritis zonder evidentie van reumatoïde nodules (39%), spondylitis met perifere arthritis (28%), asymmetrische perifere arthritis (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 verschijnselen

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 6.

Tabel 6 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 $\geq 3\%$ ^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 $\geq 3\%$ ^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

	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 (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Aantal patiënten met BSA $\geq 3\%$ ^d	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 $\geq 3\%$ 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 ustekinumab 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 klachten en verschijnselen 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 7).

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 7).

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

Psoriasis-studie bij pediatrische 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%)	22 (61,1%) ^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. <i>baseline</i> 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 pediatrische 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 verschijnselen 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 8).

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 8).

Tabel 8 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%)
CDLQI^a		
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 Qoyvolma 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 9). 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 9 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 Qoyvolma 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 10).

Tabel 10 Aanhouden van de klinische respons en remissie in IM-UNITI (week 44; 52 weken na de start van de inductiedosis)

	Placebo*	90 mg ustekinumab om de 8 weken	90 mg ustekinumab om de 12 weken
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	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.

Colitis ulcerosa

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde multicentrische studies bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12; Endoscopie-subscore ≥ 2). Het klinisch ontwikkelingsprogramma bestond uit één intraveneuze inductie studie (UNIFI-I genoemd) met behandeling tot maximaal 16 weken, gevolgd door een studie met subcutane onderhoudsbehandeling van 44 weken met gerandomiseerde terugtrekking (UNIFI-M genoemd), die samen minstens 52 weken therapie besloegen.

De werkzaamheidsresultaten weergegeven voor UNIFI-I en UNIFI-M zijn gebaseerd op centrale review van endoscopieën.

In UNIFI-I werden 961 patiënten geïnccludeerd. Het primaire eindpunt voor de inductiestudie was het percentage proefpersonen dat op week 8 in klinische remissie was. Patiënten werden gerandomiseerd om in week 0 een eenmalige intraveneuze toediening te ontvangen van ofwel de aanbevolen op gewicht gebaseerde dosis ustekinumab van ongeveer 6 mg/kg (zie tabel 1, rubriek 4.2), ofwel een vastgestelde dosis van 130 mg ustekinumab, of placebo.

Gelijktijdige toedieningen van orale corticosteroïden, immunomodulatoren en aminosalicylaten waren toegestaan en 90% van de patiënten bleef minstens een van deze medicamenten ontvangen. Bij de ingesloten patiënten moesten conventionele therapie (corticosteroïden of immunomodulatoren) of minstens één biologisch geneesmiddel (een TNF α -remmer en/of vedolizumab) hebben gefaald. Bij 49% van de patiënten had conventionele therapie gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet (van deze patiënten had 94% geen biologisch geneesmiddel gehad). Bij 51% van de patiënten had een biologisch geneesmiddel gefaald of kon men het niet verdragen. Bij ongeveer 50% van de patiënten had minstens één eerdere anti-TNF α -therapie gefaald (van wie 48% primaire non-responder was) en bij 17% hadden zowel minstens één anti-TNF α -therapie als vedolizumab gefaald.

In UNIFI-I was op week 8 een significant hoger percentage patiënten in klinische remissie in de groep behandeld met ustekinumab in vergelijking met placebo (tabel 11). Al in week 2, het vroegste geplande studiebezoek, en bij elk daaropvolgende bezoek, had een hoger percentage ustekinumab-patiënten geen rectale bloeding of bereikte een normale ontlastingsfrequentie in vergelijking met placebo-patiënten. Al in week 2 werden er significante verschillen waargenomen tussen ustekinumab en placebo in de partiële Mayo-score en in symptomatische remissie.

De werkzaamheid was op geselecteerde eindpunten hoger in de groep met op gewicht gebaseerde dosis (6 mg/kg) dan bij de groep met de dosis van 130 mg. Daarom wordt de op gewicht gebaseerde dosis de aanbevolen dosis voor intraveneuze inductie.

Tabel 11: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsresultaten in UNIFI-I (week 8)

	Placebo N = 319	Aanbevolen dosis ustekinumab[‡] N = 322
Klinische remissie*	5%	16% ^a
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Bij patiënten bij wie zowel een TNF α -remmer als vedolizumab hadden gefaald	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klinische respons [§]	31%	62% ^a
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Bij patiënten bij wie zowel een TNF α -remmer als vedolizumab hadden gefaald	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Genezing van de mucosa [†]	14%	27% ^a
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Symptomatische remissie [‡]	23%	45% ^b
Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa [†]	8%	21% ^b

- £ Infusiedosis van ustekinumab gebruikmakend van het op gewicht gebaseerde doseringsregime zoals gespecificeerd in tabel 1.
- * Klinische remissie is gedefinieerd als een Mayo-score ≤ 2 punten, waarbij geen individuele subscore hoger is dan 1.
- § Klinische respons is gedefinieerd als een afname in de Mayo-score met $\geq 30\%$ en ≥ 3 punten t.o.v. *baseline*, met ofwel een afname t.o.v. *baseline* in de subscore rectale bloeding van ≥ 1 of een subscore rectale bloeding van 0 of 1.
- ¥ Een TNF α -remmer en/of vedolizumab.
- † Genezing van de mucosa is gedefinieerd als een Mayo-endoscopiescore van 0 of 1.
- ‡ Symptomatische remissie is gedefinieerd als een Mayo-subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1 en een subscore rectale bloeding van 0.
- ↓ Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa is gedefinieerd als een subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1, een subscore rectale bloeding van 0 en een endoscopie-subscore van 0 of 1.
- a $p < 0,001$
- b Nominaal significant ($p < 0,001$)
- c Nominaal significant ($p < 0,05$)

In UNIFI-M werden 523 patiënten geëvalueerd die een klinische respons bereikten met een eenmalige intraveneuze toediening van ustekinumab in UNIFI-I. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar een subcutane onderhoudsbehandeling volgens een doseringsschema van of 90 mg ustekinumab om de 8 weken, of 90 mg ustekinumab om de 12 weken, of naar behandeling met placebo gedurende 44 weken (zie rubriek 4.2 van de SmPC voor Qooyvolma oplossing voor injectie (injectieflacon) en Qooyvolma oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of de SmPC voor Qooyvolma oplossing voor injectie in een voorgevulde pen, 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 dan in de groep met placebo (zie tabel 12).

Tabel 12: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsmaten in UNIFI-M (week 44; 52 weken na instelling van de inductiedosis)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumab om de 8 weken N = 176	90 mg ustekinumab om de 12 weken N = 172
Klinische remissie**	24%	44% ^a	38% ^b
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Bij patiënten bij wie zowel een TNF α -remmer als vedolizumab hadden gefaald	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
Aanhouden van klinische respons t/m week 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
Bij patiënten bij wie zowel een TNF α -remmer als vedolizumab hadden gefaald	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Genezing van de mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Aanhouden van klinische remissie t/m week 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c

Klinische remissie zonder corticosteroïden ^e	23%	42% ^a	38% ^b
Aanhoudende remissie ^l	35%	57% ^c	48% ^d
Symptomatische remissie [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Na respons op ustekinumab i.v.

** Klinische remissie is gedefinieerd als een Mayo-score ≤ 2 punten, waarbij geen individuele subscore hoger is dan 1.

§ Klinische respons is gedefinieerd als een afname in de Mayo-score met $\geq 30\%$ en ≥ 3 punten t.o.v. *baseline*, met ofwel een afname t.o.v. *baseline* in de subscore rectale bloeding van ≥ 1 of een subscore rectale bloeding van 0 of 1.

¥ Een TNF α -remmer en/of vedolizumab.

† Genezing van de mucosa is gedefinieerd als een Mayo-endoscopiescore van 0 of 1.

£ Aanhouden van klinische remissie t/m week 44 is gedefinieerd als patiënten in klinische remissie t/m week 44 onder patiënten in klinische remissie aan het begin van de onderhoudsbehandeling.

^e Klinische remissie zonder corticosteroïden is gedefinieerd als patiënten in klinische remissie in week 44 die geen corticosteroïden ontvangen.

^l Aanhoudende remissie is gedefinieerd als gedeeltelijke Mayo-remissie bij $\geq 80\%$ van alle bezoeken voor week 44 en in partiële Mayo-remissie op het laatste bezoek (week 44).

[‡] Symptomatische remissie is gedefinieerd als een Mayo-subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1 en een subscore rectale bloeding van 0.

[‡] Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa is gedefinieerd als een subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1, een subscore rectale bloeding van 0 en een endoscopie-subscore van 0 of 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominaal significant ($p < 0,001$)

^d Nominaal significant ($p < 0,05$)

^e Niet statistisch significant

Het gunstige effect van ustekinumab op de klinische respons, genezing van de mucosa en klinische remissie werd waargenomen bij inductie en bij onderhoudsbehandeling, zowel bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald maar een biologische therapie niet, als bij degenen bij wie minstens één eerdere behandeling met een TNF α -remmer had gefaald, waaronder patiënten met een primaire non-respons op therapie met een TNF α -remmer. Een gunstig effect werd ook waargenomen bij inductie bij patiënten bij wie minstens één eerdere behandeling met een TNF α -remmer en vedolizumab had gefaald, hoewel het aantal patiënten in deze subgroep te klein was om definitieve conclusies te trekken over het gunstige effect tijdens onderhoudstherapie in deze groep.

Responders in week 16 na inductie met ustekinumab

Met ustekinumab behandelde patiënten bij wie er in week 8 van UNIFI-I geen respons was, ontvingen een subcutane toediening van 90 mg ustekinumab in week 8 (36% van de patiënten). Van die patiënten bereikte 9% van de patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd tot de aanbevolen inductiedosis klinische remissie en bereikte 58% klinische respons in week 16.

Patiënten die in week 8 geen klinische respons vertoonden op inductie met ustekinumab in de UNIFI-I-studie, maar die wel respons vertoonden in week 16 (157 patiënten), kwamen in het niet-gerandomiseerde deel van UNIFI-M en bleven om de 8 weken een onderhoudsdosis ontvangen; een meerderheid van deze patiënten (62%) behield de respons en 30% bereikte remissie in week 44.

Studieverlenging

In UNIFI kwamen patiënten die de studie tot en met week 44 hadden afgerond in aanmerking voor voortzetting van de behandeling in een studieverlenging. Van de 400 patiënten die deelnamen aan en behandeld werden met ustekinumab elke 12 of 8 weken in de studieverlenging, werd de symptomatische remissie over het algemeen gehandhaafd tot en met week 200 voor patiënten bij wie conventionele therapie (maar niet biologische therapie) had gefaald en bij wie biologische therapie had gefaald, inclusief degenen bij wie zowel de anti-TNF- als de vedolizumab-therapie had gefaald. Van de patiënten die 4 jaar behandeling met ustekinumab kregen en werden beoordeeld met de volledige Mayo-score bij onderhoudsweek 200, behield 74,2% (69/93) en 68,3% (41/60) respectievelijk mucosale genezing en klinische remissie.

De veiligheidsanalyse waarin 457 patiënten (1.289,9 persoonsjaren) tot 220 weken werden gevolgd, toonde een veiligheidsprofiel tussen week 44 en 220 dat vergelijkbaar was met het veiligheidsprofiel dat tot week 44 werd waargenomen.

In deze studieverlenging met een behandeling tot 4 jaar bij patiënten met colitis ulcerosa werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

Endoscopische normalisatie

Endoscopische normalisatie was gedefinieerd als een Mayo endoscopie-subscore van 0 en werd al in week 8 van UNIFI-I waargenomen. In week 44 van UNIFI-M werd het bereikt bij respectievelijk 24% en 29% van de patiënten die om de 12 of om de 8 weken werden behandeld met ustekinumab, tegenover 18% van de patiënten in de placebogroep.

Histologische en histo-endoscopische genezing van de mucosa

Histologische genezing (gedefinieerd als infiltratie van neutrofielen in < 5% van de crypten, geen destructie van de crypten en geen erosies, ulceraties of granulatieweefsel) werd beoordeeld in week 8 van UNIFI-I en week 44 van UNIFI-M. In week 8, na een eenmalige intraveneuze inductiedosis, bereikte een significant groter deel van de patiënten in de groep met de aanbevolen dosering histologische genezing (36%) vergeleken met patiënten in de placebogroep (22%). In week 44 werd aanhouden van dit effect waargenomen bij significant meer patiënten met histologische genezing in de groep met ustekinumab om de 12 weken (54%) en om de 8 weken (59%) in vergelijking met placebo (33%).

Een gecombineerd eindpunt van histo-endoscopische genezing van de mucosa - gedefinieerd als proefpersonen met zowel genezing van de mucosa als histologische genezing - werd geëvalueerd in week 8 van UNIFI-I en in week 44 van UNIFI-M. Patiënten die ustekinumab kregen in de aanbevolen dosering vertoonden significante verbeteringen op het eindpunt van histo-endoscopische genezing van de mucosa in week 8 (18%) in vergelijking met de placebogroep (9%). In week 44 werd aanhouden van dit effect waargenomen bij significant meer patiënten met histo-endoscopische genezing van de mucosa in de groepen die ustekinumab kregen om de 12 weken (39%) en om de 8 weken (46%) vergeleken met placebo (24%).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld aan de hand van de Inflammatoire Darmziekten Vragenlijst (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ), de SF-36-vragenlijst en de EuroQoL-5D (EQ-5D)-vragenlijst.

In week 8 van UNIFI-I vertoonden patiënten die ustekinumab ontvingen significant grotere en klinisch relevante verbeteringen op de IBDQ-totaalscore, de EQ-5D en de EQ-5D VAS, en op de SF-36 samenvattingsscore van de psychische component en de SF-36 samenvattingsscore van de lichamelijke component in vergelijking met placebo. Deze verbeteringen bleven gehandhaafd bij patiënten behandeld met ustekinumab in UNIFI-M t/m week 44. De verbetering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten door IBDQ en SF-36, werd over het algemeen gehandhaafd tijdens de studieverlenging tot en met week 200.

Patiënten die ustekinumab ontvingen, ervaarden significant meer verbeteringen in arbeidsproductiviteit - zoals werd vastgesteld aan de hand van grotere afname in de algehele arbeidsbelemmering - en in belemmering van activiteiten - zoals vastgesteld met de WPAI-GH vragenlijst - dan patiënten die placebo kregen.

Hospitalisaties en colitis ulcerosa (CU)-gerelateerde chirurgie

Tot en met week 8 van UNIFI-I waren de percentages proefpersonen met CU-gerelateerde hospitalisaties significant lager voor proefpersonen in de groep met de aanbevolen dosis ustekinumab (1,6%, 5/322) vergeleken met proefpersonen in de placebogroep (4,4%, 14/319) en er waren geen proefpersonen die CU-gerelateerde chirurgie ondergingen in de groep van proefpersonen

die de aanbevolen inductiedosis ustekinumab ontvingen, vergeleken met 0,6% (2/319) proefpersonen in de placebogroep.

Tot en met week 44 van UNIFI-M werd een significant lager aantal CU-gerelateerde hospitalisaties waargenomen bij proefpersonen in de gecombineerde ustekinumab-groep (2,0%, 7/348) vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (5,7%, 10/175). Een numeriek lager aantal proefpersonen in de ustekinumab-groep (0,6%, 2/348) onderging CU-gerelateerde chirurgie vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (1,7%, 3/175) t/m week 44.

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 of colitis ulcerosa. 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 ustekinumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (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 13 toont de analyses voor de secundaire eindpunten t/m onderhoudsweek 44.

Tabel 13: 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 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

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, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa ongeveer 3 weken, variërend van 15 tot 32 dagen over alle studies bij psoriasis en arthritis 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 en colitis ulcerosa 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 patiënten met colitis ulcerosa varieerden de mediane steady-state-dalconcentraties van 2,69 µg/ml tot 3,09 µg/ml en van 0,92 µg/ml tot 1,19 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 en colitis ulcerosa 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. Bij colitis ulcerosa lieten simulaties op basis van populatie-PK-modelling zien dat een dosisaanpassing van 90 mg om de 12 weken naar 90 mg om de 8 weken naar verwachting zou resulteren in een verdrievoudiging van de steady-state-dalconcentraties van ustekinumab. Daarnaast werd op basis van gegevens uit klinische studies bij patiënten met colitis ulcerosa een positieve blootstellings-responsrelatie vastgesteld tussen dalconcentraties enerzijds en klinische remissie en genezing van de mucosa anderzijds.

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 en colitis ulcerosa.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa 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 immunomodulators 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 biologische beschikbaarheid van ustekinumab was vergelijkbaar na toediening via een spuit of een voorgevulde pen.

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
L-histidinemonohydrochloridemonohydraat
Polysorbaat 80 (E433)
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie

2 jaar

Individuele injectieflacons kunnen eenmalig maximaal 15 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 injectieflacon voor het eerst uit de koelkast wordt gehaald en de datum waarop de injectieflacon weggegooid zou moeten worden. De datum waarop de injectieflacon weggegooid zou moeten worden, mag de oorspronkelijke gedrukte vervaldatum die op de doos staat niet overschrijden. Als een injectieflacon eenmaal op kamertemperatuur (tot 30 °C) is bewaard, mag hij niet opnieuw in de koelkast bewaard worden. Gooi de injectieflacon weg indien deze niet is gebruikt binnen 15 dagen bewaring bij kamertemperatuur of voor de oorspronkelijke vervaldatum, afhankelijk van wat eerst komt.

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

4 jaar

Qoyvolma 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

4 jaar

Individuele voorgevulde spuiten kunnen eenmalig maximaal 31 dagen bewaard worden op kamertemperatuur tot 25 °C in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht. Noteer op de doos op de daarvoor. Op elk moment vóór het einde van deze 31 dagen durende periode bij kamertemperatuur kan het product eenmaal opnieuw in de koelkast worden geplaatst en daar worden bewaard tot de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum. Gooi de spuit weg indien deze niet is gebruikt binnen 31 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 injectieflacon of voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Indien nodig kunnen individuele voorgevulde spuiten worden bewaard bij kamertemperatuur tot 25 °C, en kunnen individuele injectieflacons worden bewaard bij kamertemperatuur tot 30 °C (zie rubriek 6.3).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie

0,5 ml oplossing in een type 1-glazen injectieflacon van 3 ml, afgesloten met een van coating voorziene butylrubberen stop.

Qoyvolma 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 hypodermische roestvrijstalen naald en een flexibele naaldbeschermers van styreenbutadiëenrubber. De spuit is uitgerust met een naaldbeschermingsmechanisme dat de naald automatisch bedekt na toediening van de dosis.

Qoyvolma 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

1 ml oplossing in een type 1-glazen spuit van 1 ml met een vaste hypodermische roestvrijstalen naald en een flexibele naaldbeschermers van styreenbutadiëenrubber. De spuit is uitgerust met een naaldbeschermingsmechanisme dat de naald automatisch bedekt na toediening van de dosis.

Qoyvolma is beschikbaar in verpakkingen met één voorgevulde spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing in de injectieflacon of de voorgevulde spuit met Qoyvolma mag niet worden geschud. De oplossing moet vóór subcutane toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes of verkleuring. De oplossing is helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel en kan enkele kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Dit verschijnsel is niet ongebruikelijk voor eiwitachtige oplossingen. Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de oplossing verkleurd of troebel is of als er vreemde deeltjes in aanwezig zijn. Voor toediening dient Qoyvolma op kamertemperatuur te komen (ongeveer een half uur). Gedetailleerde instructies voor toediening staan vermeld in de bijsluiter.

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

Bij het gebruik van een injectieflacon voor eenmalig gebruik wordt een injectiespuit aanbevolen van 1 ml met een 27 gauge, ½ inch (13 mm) naald.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

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

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie

EU/1/25/1925/004

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/25/1925/001

Qoyvolma 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/25/1925/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 juni 2025

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

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Qoyvolma 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

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

Qoyvolma 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml.

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

Hulpstoffen met bekend effect

Qoyvolma bevat 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) of 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbaat 80 (E433) in elke doseringseenheid. Dit komt overeen met 0,04 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Oplossing voor injectie.

Qoyvolma 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Oplossing voor injectie.

De oplossing is helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot bleekgeel, en geformuleerd bij pH 5,7 $\pm$ 0,2. De osmolaliteit van de oplossing is 275 - 355 mmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Plaque psoriasis

Qoyvolma 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 (psoraleen en ultraviolet A) (zie rubriek 5.1).

Arthritis psoriatica (PsA)

Qoyvolma 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

Qoyvolma 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.

Colitis ulcerosa

Qoyvolma is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een biologisch geneesmiddel of deze behandelingen niet verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Plaque psoriasis

De aanbevolen dosering van Qoyvolma 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 4).

Arthritis psoriatica (PsA)

De aanbevolen dosering van Qoyvolma 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. De voorgevulde pen is niet onderzocht bij pediatrie patiënten en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrie patiënten. Zie rubriek 4.2 van de SmPC van de voorgevulde spuit voor de dosering en de wijze van toediening bij pediatrie patiënten met psoriasis van 6 jaar en ouder.

Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa

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

De eerste subcutane toediening van 90 mg Qoyvolma 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).

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 en 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 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 Qoyvolma. Bij patiënten die naar tevredenheid reageren op de behandeling met Qoyvolma kan de dosering van corticosteroïden, in overeenstemming met de zorgstandaard, worden verlaagd of gestopt.

Bij onderbreking van de behandeling van de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa 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.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij pediatrie patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg of colitis ulcerosa bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. De voorgevulde pen is niet onderzocht bij pediatrie patiënten en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrie patiënten. Zie rubriek 4.2 van de SmPC van het concentraat voor oplossing voor infusie en de voorgevulde spuit voor de dosering en de wijze van toediening bij pediatrie patiënten met de ziekte van Crohn met een gewicht van ten minste 40 kg.

Wijze van toediening

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

Na een adequate training in de techniek van het subcutaan injecteren mogen patiënten of hun verzorgers Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 naam 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 Qoyvolma wordt overwogen bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie (zie rubriek 4.3).

Alvorens een behandeling met Qoyvolma te beginnen, dient te worden nagegaan of de patiënt tuberculose heeft. Qoyvolma mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tuberculose (zie rubriek 4.3). Behandeling van latente tuberculose dient te worden begonnen vooraleer Qoyvolma wordt toegediend. Tuberculostaticabehandeling dient ook te worden overwogen alvorens Qoyvolma te beginnen bij patiënten met een voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een adequate behandelkuur niet kan worden bevestigd. Patiënten die Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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. Qoyvolma 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.

Polysorbaat 80

Qoyvolma bevat 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) of 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbaat 80 (E433) in elke doseringseenheid. Dit komt overeen met 0,04 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende vaccins mogen niet tegelijk met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma stop te zetten, waarbij de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de Qoyvolma-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

Qoyvolma 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 licht en noodzakten 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 1 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 1 **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*
Maagdarmstelselaandoeningen	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 bindweefsel-aandoeningen	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-, 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).

Overgevoelighedsreacties

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).

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

Qoyvolma 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 antigeen presenterende 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, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Door aan p40, de gemeenschappelijke subeenheid van IL-12 en IL-23, te binden, kan ustekinumab zijn klinische effecten bij psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa 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-reefief 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.

Bij patiënten met colitis ulcerosa resulteerde behandeling met ustekinumab in een verlaging van ontstekingsmarkers, waaronder CRP en fecaal calprotectine, in de inductiefase. Dit effect hield aan gedurende de onderhoudsfase en de studieverlenging tot en met week 200.

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, geblindeerd 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 2 en 3).

Tabel 2 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%)
PGA ^b '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%)
PGA ^b '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 3 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-behandelschema 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 verschijnselen, het lichamelijk functioneren en de gezondheidsgerelateerde 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 verschijnselen

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 4.

Tabel 4 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 lichamenlijk 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 ustekinumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis. De voorgevulde pen is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met psoriasis en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten.

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 Qoqvolma 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 5). 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 5: 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 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 6).

Tabel 6: 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.

Colitis ulcerosa

De veiligheid en werkzaamheid van ustekinumab werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde multicentrische studies bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12; Endoscopie-subscore ≥ 2). Het klinisch ontwikkelingsprogramma bestond uit één intraveneuze inductie studie (UNIFI-I genoemd) met behandeling tot maximaal 16 weken, gevolgd door een studie met subcutane onderhoudsbehandeling van 44 weken met gerandomiseerde terugtrekking (UNIFI-M genoemd), die samen minstens 52 weken therapie besloegen.

De werkzaamheidsresultaten weergegeven voor UNIFI-I en UNIFI-M zijn gebaseerd op centrale review van endoscopieën.

In UNIFI-I werden 961 patiënten geïncludeerd. Het primaire eindpunt voor de inductiestudie was het percentage proefpersonen dat op week 8 in klinische remissie was. Patiënten werden gerandomiseerd om in week 0 een eenmalige intraveneuze toediening te ontvangen van ofwel de aanbevolen op gewicht gebaseerde dosis ustekinumab van ongeveer 6 mg/kg (zie tabel 1, rubriek 4.2), ofwel een vastgestelde dosis van 130 mg ustekinumab, of placebo.

Gelijktijdige toedieningen van orale corticosteroïden, immunomodulatoren en aminosalicylaten waren toegestaan en 90% van de patiënten bleef minstens een van deze medicamenten ontvangen. Bij de ingesloten patiënten moesten conventionele therapie (corticosteroïden of immunomodulatoren) of minstens één biologisch geneesmiddel (een TNF α -remmer en/of vedolizumab) hebben gefaald. Bij 49% van de patiënten had conventionele therapie gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet (van deze patiënten had 94% geen biologisch geneesmiddel gehad). Bij 51% van de patiënten had een biologisch geneesmiddel gefaald of kon men het niet verdragen. Bij ongeveer 50% van de patiënten had minstens één eerdere anti-TNF α -therapie gefaald (van wie 48% primaire non-responder was) en bij 17% hadden zowel minstens één anti-TNF α -therapie als vedolizumab gefaald.

In UNIFI-I was op week 8 een significant hoger percentage patiënten in klinische remissie in de groep behandeld met ustekinumab in vergelijking met placebo (tabel 7). Al in week 2, het vroegste geplande studiebezoek, en bij elk daaropvolgende bezoek, had een hoger percentage ustekinumab-patiënten geen rectale bloeding of bereikte een normale ontlastingsfrequentie in vergelijking met placebo-patiënten. Al in week 2 werden er significante verschillen waargenomen tussen ustekinumab en placebo in de partiële Mayo-score en in symptomatische remissie.

De werkzaamheid was op geselecteerde eindpunten hoger in de groep met op gewicht gebaseerde dosis (6 mg/kg) dan bij de groep met de dosis van 130 mg. Daarom wordt de op gewicht gebaseerde dosis de aanbevolen dosis voor intraveneuze inductie.

Tabel 7: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsresultaten in UNIFI-I (week 8)

	Placebo N = 319	Aanbevolen dosis ustekinumab[£] N = 322
Klinische remissie*	5%	16% ^a
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Bij patiënten bij wie zowel een TNF α -remmer als vedolizumab hadden gefaald	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klinische respons [§]	31%	62% ^a
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b

Bij patiënten bij wie zowel een TNF α -remmer als vedolizumab hadden gefaald	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Genezing van de mucosa [†]	14%	27% ^a
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Symptomatische remissie [‡]	23%	45% ^b
Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa [‡]	8%	21% ^b

[‡] Infusiedosis van ustekinumab gebruikmakend van het op gewicht gebaseerde doseringsregime zoals gespecificeerd in tabel 1.

* Klinische remissie is gedefinieerd als een Mayo-score ≤ 2 punten, waarbij geen individuele subscore hoger is dan 1.

§ Klinische respons is gedefinieerd als een afname in de Mayo-score met $\geq 30\%$ en ≥ 3 punten t.o.v. *baseline*, met ofwel een afname t.o.v. *baseline* in de subscore rectale bloeding van ≥ 1 of een subscore rectale bloeding van 0 of 1.

¥ Een TNF α -remmer en/of vedolizumab.

† Genezing van de mucosa is gedefinieerd als een Mayo-endoscopiescore van 0 of 1.

‡ Symptomatische remissie is gedefinieerd als een Mayo-subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1 en een subscore rectale bloeding van 0.

‡ Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa is gedefinieerd als een subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1, een subscore rectale bloeding van 0 en een endoscopie-subscore van 0 of 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominaal significant ($p < 0,001$)

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

In UNIFI-M werden 523 patiënten geëvalueerd die een klinische respons bereikten met een eenmalige intraveneuze toediening van ustekinumab in UNIFI-I. 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 Qoyvolma oplossing voor injectie (injectieflacon) en Qoyvolma oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of de SmPC voor Qoyvolma oplossing voor injectie in een voorgevulde pen, 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 dan in de groep met placebo (zie tabel 8).

Tabel 8: Samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsmaten in UNIFI-M (week 44; 52 weken na instelling van de inductiedosis)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumab om de 8 weken N = 176	90 mg ustekinumab om de 12 weken N = 172
Klinische remissie**	24%	44% ^a	38% ^b
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Bij patiënten bij wie zowel een TNF α -remmer als vedolizumab hadden gefaald	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Aanhouden van klinische respons t/m week 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald, maar een biologisch geneesmiddel niet	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c

Bij patiënten bij wie therapie met een biologisch geneesmiddel had gefaald [‡]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
Bij patiënten bij wie zowel een TNF α -remmer als vedolizumab hadden gefaald	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Genezing van de mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Aanhouden van klinische remissie t/m week 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Klinische remissie zonder corticosteroïden [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Aanhoudende remissie [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Symptomatische remissie [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Na respons op ustekinumab i.v.

** Klinische remissie is gedefinieerd als een Mayo-score ≤ 2 punten, waarbij geen individuele subscore hoger is dan 1.

§ Klinische respons is gedefinieerd als een afname in de Mayo-score met $\geq 30\%$ en ≥ 3 punten t.o.v. *baseline*, met ofwel een afname t.o.v. *baseline* in de subscore rectale bloeding van ≥ 1 of een subscore rectale bloeding van 0 of 1.

‡ Een TNF α -remmer en/of vedolizumab.

† Genezing van de mucosa is gedefinieerd als een Mayo-endoscopiescore van 0 of 1.

£ Aanhouden van klinische remissie t/m week 44 is gedefinieerd als patiënten in klinische remissie t/m week 44 onder patiënten in klinische remissie aan het begin van de onderhoudsbehandeling.

€ Klinische remissie zonder corticosteroïden is gedefinieerd als patiënten in klinische remissie in week 44 die geen corticosteroïden ontvangen.

‡ Aanhoudende remissie is gedefinieerd als gedeeltelijke Mayo-remissie bij $\geq 80\%$ van alle bezoeken voor week 44 en in partiële Mayo-remissie op het laatste bezoek (week 44).

‡ Symptomatische remissie is gedefinieerd als een Mayo-subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1 en een subscore rectale bloeding van 0.

‡ Combinatie van symptomatische remissie en genezing van de mucosa is gedefinieerd als een subscore ontlastingsfrequentie van 0 of 1, een subscore rectale bloeding van 0 en een endoscopie-subscore van 0 of 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominaal significant ($p < 0,001$)

^d Nominaal significant ($p < 0,05$)

^e Niet statistisch significant

Het gunstige effect van ustekinumab op de klinische respons, genezing van de mucosa en klinische remissie werd waargenomen bij inductie en bij onderhoudsbehandeling, zowel bij patiënten bij wie conventionele therapie had gefaald maar een biologische therapie niet, als bij degenen bij wie minstens één eerdere behandeling met een TNF α -remmer had gefaald, waaronder patiënten met een primaire non-respons op therapie met een TNF α -remmer. Een gunstig effect werd ook waargenomen bij inductie bij patiënten bij wie minstens één eerdere behandeling met een TNF α -remmer en vedolizumab had gefaald, hoewel het aantal patiënten in deze subgroep te klein was om definitieve conclusies te trekken over het gunstige effect tijdens onderhoudstherapie in deze groep.

Responders in week 16 na inductie met ustekinumab

Met ustekinumab behandelde patiënten bij wie er in week 8 van UNIFI-I geen respons was, ontvingen een subcutane toediening van 90 mg ustekinumab in week 8 (36% van de patiënten). Van die patiënten bereikte 9% van de patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd tot de aanbevolen inductiedosis klinische remissie en bereikte 58% klinische respons in week 16.

Patiënten die in week 8 geen klinische respons vertoonden op inductie met ustekinumab in de UNIFI-I-studie, maar die wel respons vertoonden in week 16 (157 patiënten), kwamen in het niet-gerandomiseerde deel van UNIFI-M en bleven om de 8 weken een onderhoudsdosis ontvangen; een meerderheid van deze patiënten (62%) behield de respons en 30% bereikte remissie in week 44.

Studieverlenging

In UNIFI kwamen patiënten die de studie tot en met week 44 hadden afgerond in aanmerking voor voortzetting van de behandeling in een studieverlenging. Van de 400 patiënten die deelnamen aan en behandeld werden met ustekinumab elke 12 of 8 weken in de studieverlenging, werd de

symptomatische remissie over het algemeen gehandhaafd tot en met week 200 voor patiënten bij wie conventionele therapie (maar niet biologische therapie) had gefaald en bij wie biologische therapie had gefaald, inclusief degenen bij wie zowel de anti-TNF- als de vedolizumab-therapie had gefaald. Van de patiënten die 4 jaar behandeling met ustekinumab kregen en werden beoordeeld met de volledige Mayo-score bij onderhoudsweek 200, behield 74,2% (69/93) en 68,3% (41/60) respectievelijk mucosale genezing en klinische remissie.

De veiligheidsanalyse waarin 457 patiënten (1.289,9 persoonsjaren) tot 220 weken werden gevolgd, toonde een veiligheidsprofiel tussen week 44 en 220 dat vergelijkbaar was met het veiligheidsprofiel dat tot week 44 werd waargenomen.

In deze studieverlenging met een behandeling tot 4 jaar bij patiënten met colitis ulcerosa werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

Endoscopische normalisatie

Endoscopische normalisatie was gedefinieerd als een Mayo endoscopie-subscore van 0 en werd al in week 8 van UNIFI-I waargenomen. In week 44 van UNIFI-M werd het bereikt bij respectievelijk 24% en 29% van de patiënten die om de 12 of om de 8 weken werden behandeld met ustekinumab, tegenover 18% van de patiënten in de placebogroep.

Histologische en histo-endoscopische genezing van de mucosa

Histologische genezing (gedefinieerd als infiltratie van neutrofielen in < 5% van de crypten, geen destructie van de crypten en geen erosies, ulceraties of granulatieweefsel) werd beoordeeld in week 8 van UNIFI-I en week 44 van UNIFI-M. In week 8, na een eenmalige intraveneuze inductiedosis, bereikte een significant groter deel van de patiënten in de groep met de aanbevolen dosering histologische genezing (36%) vergeleken met patiënten in de placebogroep (22%). In week 44 werd aanhouden van dit effect waargenomen bij significant meer patiënten met histologische genezing in de groep met ustekinumab om de 12 weken (54%) en om de 8 weken (59%) in vergelijking met placebo (33%).

Een gecombineerd eindpunt van histo-endoscopische genezing van de mucosa – gedefinieerd als proefpersonen met zowel genezing van de mucosa als histologische genezing – werd geëvalueerd in week 8 van UNIFI-I en in week 44 van UNIFI-M. Patiënten die ustekinumab kregen in de aanbevolen dosering vertoonden significante verbeteringen op het eindpunt van histo-endoscopische genezing van de mucosa in week 8 (18%) in vergelijking met de placebogroep (9%). In week 44 werd aanhouden van dit effect waargenomen bij significant meer patiënten met histo-endoscopische genezing van de mucosa in de groepen die ustekinumab kregen om de 12 weken (39%) en om de 8 weken (46%) vergeleken met placebo (24%).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven werd beoordeeld aan de hand van de Inflammatoire Darmziekten Vragenlijst (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ), de SF-36-vragenlijst en de EuroQoL-5D (EQ-5D)-vragenlijst.

In week 8 van UNIFI-I vertoonden patiënten die ustekinumab ontvingen significant grotere en klinisch relevante verbeteringen op de IBDQ-totaalscore, de EQ-5D en de EQ-5D VAS, en op de SF-36 samenvattingsscore van de psychische component en de SF-36 samenvattingsscore van de lichamelijke component in vergelijking met placebo. Deze verbeteringen bleven gehandhaafd bij patiënten behandeld met ustekinumab in UNIFI-M t/m week 44. De verbetering van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten door IBDQ en SF-36, werd over het algemeen gehandhaafd tijdens de studieverlenging tot en met week 200.

Patiënten die ustekinumab ontvingen, ervoeren significant meer verbeteringen in arbeidsproductiviteit – zoals werd vastgesteld aan de hand van grotere afname in de algehele arbeidsbelemmering – en in belemmering van activiteiten – zoals vastgesteld met de WPAI-GH vragenlijst – dan patiënten die placebo kregen.

Hospitalisaties en colitis ulcerosa (CU)-gerelateerde chirurgie

Tot en met week 8 van UNIFI-I waren de percentages proefpersonen met CU-gerelateerde hospitalisaties significant lager voor proefpersonen in de groep met de aanbevolen dosis ustekinumab (1,6%, 5/322) vergeleken met proefpersonen in de placebogroep (4,4%, 14/319) en er waren geen proefpersonen die CU-gerelateerde chirurgie ondergingen in de groep van proefpersonen die de aanbevolen inductiedosis ustekinumab ontvingen, vergeleken met 0,6% (2/319) proefpersonen in de placebogroep.

Tot en met week 44 van UNIFI-M werd een significant lager aantal CU-gerelateerde hospitalisaties waargenomen bij proefpersonen in de gecombineerde ustekinumab-groep (2,0%, 7/348) vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (5,7%, 10/175). Een numeriek lager aantal proefpersonen in de ustekinumab-groep (0,6%, 2/348) onderging CU-gerelateerde chirurgie vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (1,7%, 3/175) t/m week 44.

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 of colitis ulcerosa. 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 ustekinumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. De voorgevulde pen is niet onderzocht bij pediatrische patiënten en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten.

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, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa ongeveer 3 weken, variërend van 15 tot 32 dagen over alle studies bij psoriasis en arthritis 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 en colitis ulcerosa 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 patiënten met colitis ulcerosa varieerden de mediane steady-state-dalconcentraties van 2,69 µg/ml tot 3,09 µg/ml en van 0,92 µg/ml tot 1,19 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 en colitis ulcerosa 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. Bij colitis ulcerosa lieten simulaties op basis

van populatie-PK-modelling zien dat een dosisaanpassing van 90 mg om de 12 weken naar 90 mg om de 8 weken naar verwachting zou resulteren in een verdrievoudiging van de steady-state-dalconcentraties van ustekinumab. Daarnaast werd op basis van gegevens uit klinische studies bij patiënten met colitis ulcerosa een positieve blootstellings-responsrelatie vastgesteld tussen dalconcentraties enerzijds en klinische remissie en genezing van de mucosa anderzijds.

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 en colitis ulcerosa.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa 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 biologische beschikbaarheid van ustekinumab was vergelijkbaar na toediening via een spuit of een voorgevulde pen.

De voorgevulde pen is niet onderzocht bij pediatrie patiënten en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrie patiënten.

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 I-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 orgaan toxiciteit) 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
L-histidinemonohydrochloridemonohydraat
Polysorbaat 80 (E433)
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Qoeyvolma 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

4 jaar

Qoeyvolma 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

4 jaar

Individuele voorgevulde pennen kunnen eenmalig maximaal 31 dagen bewaard worden op kamertemperatuur tot 25 °C in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht. Noteer op de doos op de daarvoor bestemde plek de datum waarop de voorgevulde pen voor het eerst uit de koelkast wordt gehaald. Op elk moment vóór het einde van deze 31 dagen durende periode bij kamertemperatuur kan het product eenmaal opnieuw in de koelkast worden geplaatst en daar worden bewaard tot de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum. Gooi de voorgevulde pen weg indien deze niet is gebruikt binnen 31 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 pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Indien nodig kunnen individuele voorgevulde pennen worden bewaard bij kamertemperatuur tot 25°C (zie rubriek 6.3).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Qoeyvolma 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

0,5 ml oplossing in een type 1-glazen spuit van 1 ml met een vaste hypodermische roestvrijstalen naald, ingebouwd in een voorgevulde pen.

Qoyvolma 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 ml oplossing in een type 1-glazen spuit van 1 ml met een vaste hypodermische roestvrijstalen naald, ingebouwd in een voorgevulde pen.

Qoyvolma is beschikbaar in een verpakking met één voorgevulde pen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing in de voorgevulde pen met Qoyvolma mag niet worden geschud. De oplossing moet vóór subcutane toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes of verkleuring. De oplossing is helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel en kan enkele kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Dit verschijnsel is niet ongebruikelijk voor eiwitachtige oplossingen. Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de oplossing verkleurd of troebel is of als er vreemde deeltjes in aanwezig zijn. Voor toediening dient Qoyvolma op kamertemperatuur te komen (ongeveer een half uur). Gedetailleerde instructies voor toediening staan vermeld in de bijsluiter.

Qoyvolma bevat geen bewaarmiddelen; daarom mag overgebleven ongebruikt geneesmiddel in de voorgevulde pen niet worden gebruikt. Qoyvolma wordt geleverd als een steriele voorgevulde pen voor eenmalig gebruik. De voorgevulde pen mag 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

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

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

EU/1/25/1925/005

Qoyvolma 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

EU/1/25/1925/006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 juni 2025

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>.

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

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Republiek Korea

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrijk

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Duitsland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Spanje

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**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.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

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

Qoyvolma 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 injecties.

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 DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

Noteer de datum waarop het product uit de koelkast is gehaald: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Kan eenmalig maximaal 31 dagen bewaard worden op kamertemperatuur (tot 25 °C), maar de oorspronkelijke vervaldatum mag niet worden overschreden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hongarije

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

EU/1/25/1925/003

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)

Qoyvolma 130 mg steriel concentraat
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 INJECTIEFLACON (45 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie
ustekinumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
45 mg/0,5 ml
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T 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 VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Kan eenmalig maximaal 15 dagen bewaard worden op kamertemperatuur (tot 30 °C), maar de oorspronkelijke vervaldatum mag niet worden overschreden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

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

EU/1/25/1925/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Qoyvolma 45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE INJECTIEFLACON (45 mg)

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

Qoyvolma 45 mg oplossing voor 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 (45 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Qoyvolma 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, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

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

Noteer de datum waarop het product uit de koelkast werd gehaald: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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 31 dagen bewaard worden op kamertemperatuur (tot 25 °C), maar de oorspronkelijke vervaldatum mag niet worden overschreden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

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

EU/1/25/1925/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Qoyvolma 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 SPIJT (45 mg)

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

Qoyvolma 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**

Qoyvolma 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, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
90 mg/1 ml
1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer

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

Noteer de datum waarop het product uit de koelkast werd gehaald: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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 31 dagen bewaard worden op kamertemperatuur (tot 25 °C), maar de oorspronkelijke vervaldatum mag niet worden overschreden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hongarije

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

EU/1/25/1925/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Qoyvolma 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 SPUIT (90 mg)

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

Qoyvolma 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

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

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
ustekinumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

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

Noteer de datum waarop het product uit de koelkast werd gehaald: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Kan eenmalig maximaal 31 dagen bewaard worden op kamertemperatuur (tot 25 °C), maar de oorspronkelijke vervaldatum mag niet worden overschreden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

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

EU/1/25/1925/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Qoyvolma 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 PEN (45 mg)

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

Qoyvolma 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 PEN (90 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Qoyvolma 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
ustekinumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

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

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
90 mg/1 ml
1 voorgevulde pen

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'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

EXP

Noteer de datum waarop het product uit de koelkast werd gehaald: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Kan eenmalig maximaal 31 dagen bewaard worden op kamertemperatuur (tot 25 °C), maar de oorspronkelijke vervaldatum mag niet worden overschreden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

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

EU/1/25/1925/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Qoyvolma 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 PEN (90 mg)

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

Qoyvolma 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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Qoyvolma?

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

Qoyvolma 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?

Qoyvolma wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:

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

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 Qoyvolma worden behandeld om de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darm. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u eerst andere medicijnen. Als u niet goed genoeg op deze medicijnen reageert of deze medicijnen niet verdraagt, kunt u met Qoyvolma worden behandeld om de klachten en verschijnselen 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 Qoyvolma 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 iedere behandeling controleren hoe gezond u bent. Zorg ervoor dat u uw arts voorafgaand aan 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 Qoyvolma 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

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

Vertel uw arts voordat u Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 ustekinumab 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 ustekinumab 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 Qoyvolma 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

Qoyvolma wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen die minder dan 40 kg wegen met de ziekte van Crohn of kinderen jonger dan 18 jaar met colitis ulcerosa, omdat het bij deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?

- Gebruikt u naast Qoyvolma 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 Qoyvolma gebruikt.
- Heeft u Qoyvolma gekregen terwijl u zwanger was? Zeg dan tegen de arts van uw baby dat u met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma gebruikt en minstens 15 weken na de laatste behandeling met Qoyvolma.
- Ustekinumab kan door de placenta heen bij de ongeboren baby komen. Heeft u Qoyvolma gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan kan uw baby een groter risico hebben om een infectie op te lopen.
- Heeft u Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma zou moeten gebruiken. U mag niet én borstvoeding geven én Qoyvolma gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

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

Qoyvolma bevat polysorbaat 80

Qoyvolma bevat 10,37 mg polysorbaat 80 (E433) in elke doseringseenheid. Dit komt overeen met 0,40 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 Qoyvolma wordt gebruikt onder begeleiding en supervisie van een arts die ervaren is in de diagnose en behandeling van de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.

Qoyvolma 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 Qoyvolma

Uw arts zal beslissen hoeveel Qoyvolma 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 Qoyvolma, 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 Qoyvolma, en daarna krijg je deze dosis om de 12 weken.

Hoe wordt dit middel toegediend?

- De eerste dosis Qoyvolma voor de behandeling van de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa 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 Qoyvolma.

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 Qoyvolma. Echter, 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 ustekinumab gebruiken (bij maximaal 1 op de 1.000 personen). De verschijnselen zijn onder andere:
 - o moeite met ademen of slikken;
 - o lage bloeddruk, die duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd kan veroorzaken;
 - o 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 of voor colitis ulcerosa, krijgt u de eerste dosis van Qoyvolma met een druppelinfuus in een ader. Dat heet een intraveneuze infusie. Bij sommige patiënten hebben zich tijdens het infuus 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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 (hersenenontsteking, hersenvliesontsteking), de longen en de ogen gemeld.

U moet alert zijn op symptomen van een infectie als u behandeld wordt met Qoyvolma. 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 verschijnselen 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 Qoyvolma 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, bloeduitstortingen, 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?

- Qoyvolma 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.
- Indien nodig kunnen individuele injectieflacons met Qoyvolma ook eenmalig maximaal 31 dagen bewaard worden op kamertemperatuur tot 25 °C in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht. Noteer op de doos op de daarvoor bestemde plek de datum waarop de injectieflacon voor het eerst uit de koelkast wordt gehaald. Op elk moment vóór het einde van deze 31 dagen durende periode bij kamertemperatuur kan het product eenmaal opnieuw in de koelkast worden geplaatst en daar worden bewaard tot de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum. Gooi de injectieflacon weg indien deze niet is gebruikt binnen 31 dagen bewaring bij kamertemperatuur of voor de oorspronkelijke vervaldatum, afhankelijk van wat eerst komt.
- U mag de injectieflacons met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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 (E385), L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, L-methionine, polysorbaat 80 (E433), sucrose en water voor injecties.

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

Qoyvolma is een helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot bleekgeel 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

Fabrikant

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrijk

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Duitsland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Spanje

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:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: + 30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: + 353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: + 36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: + 39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: + 356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: + 43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: + 351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: + 358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJ}>.

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:

Terugvinden herkomst

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

Instructies voor verdunning:

Qoyvolma 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 Qoyvolma injectieflacons op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt (zie rubriek 3, tabel 1, tabel 2). Elke 26 ml Qoyvolma 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 Qoyvolma die moet worden toegevoegd en gooi deze hoeveelheid dan weg (gooi 26 ml natriumchloride weg voor elke benodigde Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 achtenveertig 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 kan de verdunde infusieoplossing bij kamertemperatuur tot 25 °C worden bewaard. De infusie dient binnen 48 uur na verdunning in de infuuszak te worden voltooid. Niet in de vriezer bewaren.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Qoyvolma?

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

Qoyvolma 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?

Qoyvolma wordt gebruikt om de volgende ontstekingsziekten te behandelen:

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

Plaque psoriasis

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

Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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 Qoyvolma krijgen om:

- ervoor te zorgen dat de klachten en verschijnselen 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 Qoyvolma worden behandeld om de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darm. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u eerst andere medicijnen. Als u niet goed genoeg op deze medicijnen reageert of deze medicijnen niet verdraagt, kunt u met Qoyvolma worden behandeld om de klachten en verschijnselen 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 ustekinumab** of een van de andere 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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

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

Vertel uw arts voordat u Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 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 ustekinumab 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 ustekinumab 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 Qoyvolma 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

Qoyvolma 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 of colitis ulcerosa die jonger zijn dan 18 jaar, omdat het bij deze leeftijdsgroepen niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?

- Gebruikt u naast Qoyvolma 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 Qoyvolma gebruikt.
- Heeft u Qoyvolma gekregen terwijl u zwanger was? Zeg dan tegen de arts van uw baby dat u met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma gebruikt en minstens 15 weken na de laatste behandeling met Qoyvolma.
- Ustekinumab kan door de placenta heen bij de ongeboren baby komen. Heeft u Qoyvolma gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan kan uw baby een groter risico hebben om een infectie op te lopen.
- Heeft u Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma zou moeten gebruiken. U mag niet én borstvoeding geven én Qoyvolma gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Qoyvolma bevat polysorbaat 80

Qoyvolma bevat 0,02 mg polysorbaat 80 (E433) in elke doseringseenheid. 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 Qoyvolma wordt gebruikt onder begeleiding en supervisie van een arts die ervaren is in de behandeling van aandoeningen waarvoor Qoyvolma 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 Qoyvolma

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

Volwassenen van 18 jaar en ouder

Psoriasis of arthritis psoriatica

- De aanbevolen begintosis van Qoyvolma 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 begintosis zult u de volgende dosis 4 weken later krijgen, en vervolgens elke 12 weken. Die latere doses zijn gewoonlijk hetzelfde als de begintosis.

Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa

- Bij de behandeling wordt de eerste dosis van ongeveer 6 mg/kg Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 de aanbevolen dosis Qoyvolma 0,75 mg per kg lichaamsgewicht.
- Als je 60 kg tot 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Qoyvolma 45 mg.
- Als je meer dan 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Qoyvolma 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 Qoyvolma door je arts aan jou toegediend door middel van een druppelinfusie 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 Qoyvolma, 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 Qoyvolma worden gegeven. Je arts bepaalt wanneer bij jou de volgende dosis moet worden toegediend.

Hoe wordt dit middel toegediend?

- Qoyvolma wordt gegeven als een injectie onder de huid ('subcutaan'). In het begin van uw behandeling kan een arts of verpleegkundige de injectie met Qoyvolma toedienen.
- U kunt echter ook samen met uw arts besluiten dat u zichzelf de injecties met Qoyvolma toedient. In dat geval zult u instructie krijgen hoe u de Qoyvolma-injectie bij uzelf moet toedienen.
- Voor instructies over hoe Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 ustekinumab gebruiken (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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 (hersenenontsteking, hersenvliesontsteking), de longen en de ogen gemeld.

U moet alert zijn op symptomen van een infectie als u behandeld wordt met Qoyvolma. 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 verschijnselen 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 Qoyvolma 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 injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Indien nodig kunnen individuele injectieflacons met Qoyvolma maximaal eenmalig 15 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 injectieflacon voor het eerst uit de koelkast wordt gehaald en de datum waarop de injectieflacon weggegooid zou moeten worden. De datum waarop de injectieflacon weggegooid zou moeten worden mag de oorspronkelijke gedrukte vervaldatum die op de doos staat niet overschrijden. Als een injectieflacon eenmaal op kamertemperatuur (tot 30 °C) is bewaard, mag hij niet opnieuw in de koelkast bewaard worden. Gooi de injectieflacon weg indien deze niet is gebruikt binnen 15 dagen bewaring bij kamertemperatuur of voor de oorspronkelijke vervaldatum, afhankelijk van wat eerst komt.
- U mag de injectieflacons met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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.

Qoyvolma is alleen voor eenmalig gebruik. Ongebruikt geneesmiddel dat in de injectieflacon en 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 injectieflacon bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80 (E433), sucrose en water voor injectie.

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

Qoyvolma is een heldere tot licht opaalachtige (met een parelachtige glans), kleurloze tot bleekgele oplossing voor injectie. Het wordt geleverd als kartonnen doos met daarin 1 glazen injectieflacon van 3 ml voor eenmalig gebruik. Iedere injectieflacon bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml oplossing voor injectie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

Fabrikant

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrijk

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Duitsland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Spanje

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:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: + 30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: + 356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: + 43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA

Tel: + 351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: + 353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: + 36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: + 39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: + 358 29 470 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

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

Instructies voor toediening

Deze instructies voor toediening bevatten informatie over hoe Qoyvolma vanuit een injectieflacon moet worden geïnjecteerd.

Lees deze instructies voor toediening voordat u Qoyvolma gebruikt. **Injecteer uzelf of iemand anders niet voordat u is voorgedaan hoe Qoyvolma vanuit een injectieflacon moet worden geïnjecteerd.** Uw zorgverlener kan u of uw verzorger laten zien hoe u uw dosis moet bereiden en afmeten en uw injectie met Qoyvolma op de juiste manier moet toedienen, voordat u dit voor de eerste keer zelf doet. Bewaar deze instructies voor toediening. Neem contact op met uw zorgverlener als u vragen heeft.

Qoyvolma wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder.

Deze injectieflacon Qoyvolma is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Hij bevat 45 mg Qoyvolma voor injectie onder de huid (subcutane injectie).

Belangrijke informatie

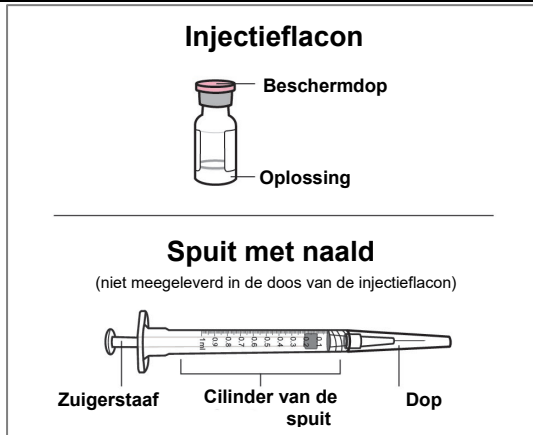
- Lees alle instructies zorgvuldig door voordat u Qoyvolma gebruikt.
- Vraag uw zorgverlener hoe vaak u het geneesmiddel moet injecteren.
- Controleer voordat u begint de doos om er zeker van te zijn dat het de juiste dosis is.
 - Als uw dosis 45 mg of minder is, krijgt u één injectieflacon van 45 mg.
 - Als uw dosis 90 mg is, krijgt u twee injectieflacons van 45 mg en **moet u uzelf twee injecties geven, de ene direct na de andere.**
- **Bij kinderen en jongeren (6 tot 17 jaar)** wordt aanbevolen Qoyvolma toe te dienen door of onder toezicht van een volwassene.
- Kinderen met psoriasis die minder dan 60 kg wegen, hebben een lagere dosis dan 45 mg nodig.
- Gebruik altijd de spuit die door uw apotheker is geleverd om er zeker van te zijn dat u de juiste hoeveelheid Qoyvolma-medicatie afmeet.
- Controleer de houdbaarheidsdatum op de injectieflacon en de doos. Als de houdbaarheidsdatum is verstreken, mag u de injectieflacon niet gebruiken. Als de houdbaarheidsdatum is verstreken, neem dan contact op met uw arts of apotheker voor hulp.
- Controleer de injectieflacon op deeltjes of verkleuring. Uw injectieflacon moet er helder tot licht opaalachtig en kleurloos tot lichtgeel uitzien met weinig witte deeltjes.
- Gebruik Qoyvolma **niet** als het bevroren, verkleurd of troebel is of grote deeltjes bevat. Neem dan een nieuwe injectieflacon.
- Om prikletsel te voorkomen, mag u de dop niet op de naald terugplaatsen.
- Gooi de gebruikte spuit en naald(en) onmiddellijk na gebruik weg.
- Gebruik een injectieflacon Qoyvolma **niet** meer dan één keer, zelfs niet als er geneesmiddel in de injectieflacon is achtergebleven. Nadat de rubberen stop is doorgeprikt, kan Qoyvolma besmet raken door schadelijke bacteriën die bij hergebruik een infectie kunnen veroorzaken. Gooi ongebruikte Qoyvolma daarom weg nadat u de injectie heeft gegeven.
- Gooi de injectieflacons Qoyvolma na gebruik veilig weg.
- Qoyvolma is uitsluitend voor subcutaan gebruik. Injecteer Qoyvolma **niet** in een ader.
- Meng Qoyvolma **niet** met andere vloeistoffen voor injectie.

Qoyvolma bewaren

- Bewaar de ongebruikte injectieflacon Qoyvolma in de koelkast tussen 2 °C en 8 °C.
 - Indien nodig kunnen individuele injectieflacons bij kamertemperatuur tot 30 °C worden bewaard gedurende één periode van maximaal 15 dagen in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Gooi de injectieflacon weg als deze bij bewaren op kamertemperatuur niet binnen 15 dagen wordt gebruikt.
- Bewaar de injectieflacon Qoyvolma in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Haal de injectieflacon Qoyvolma **niet** uit de oorspronkelijke verpakking tijdens het bewaren.
- Schud de injectieflacon Qoyvolma **nooit**.

- Het schudden van uw injectieflacon kan uw Qoyvolma-geneesmiddel beschadigen. Gebruik uw injectieflacon **niet** als deze is geschud. Neem dan een nieuwe injectieflacon.
- Verwarm de injectieflacon Qoyvolma **niet**.
- Bewaar de injectieflacon Qoyvolma **niet** in de vriezer.
- Plaats de injectieflacon Qoyvolma **niet** in direct zonlicht.
- **Houd de injectieflacon Qoyvolma en alle geneesmiddelen buiten het zicht en bereik van kinderen. Bevat kleine onderdelen.**

Uitleg terminologie (zie afbeelding A)



Afbeelding A

Voorbereiden voor het injecteren van Qoyvolma

1. Verzamel de materialen voor de injectie.

- Bereid een schoon, vlak oppervlak voor, zoals een tafel of een aanrecht, in een goed verlichte ruimte.
- Haal de doos met de injectieflacon Qoyvolma die nodig is om uw voorgeschreven dosis toe te dienen, uit de koelkast.
- Zorg ervoor dat u de volgende benodigdheden heeft (zie **afbeelding B**):
 - Doos met de injectieflacon Qoyvolma

Niet meegeleverd in de doos:

- Spuit met naald
- 2 alcoholdoekjes
- Watje of gaasje
- Pleister
- Naaldencontainer

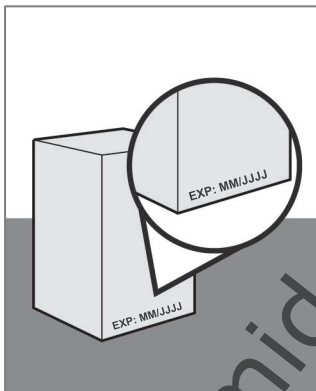
Opmerking: U heeft mogelijk een recept van uw zorgverlener nodig om spuiten met naalden erop bij uw apotheek te halen.



Afbeelding B

2. Controleer de houdbaarheidsdatum op de doos (zie afbeelding C).

- Gebruik het geneesmiddel **niet** als de houdbaarheidsdatum is verstreken. Als de houdbaarheidsdatum is verstreken, moet u de volledige verpakking terugbrengen naar de apotheek.

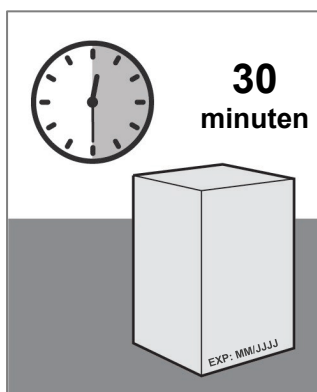


Afbeelding C

3. Wacht 30 minuten.

- Haal de doos met de injectieflacon Qoyvolma uit de koelkast.
- Laat de doos gedurende 30 minuten op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) komen (zie **afbeelding D**).
 - Verwarm de injectieflacon **niet** met warmtebronnen zoals heet water of een magnetron.

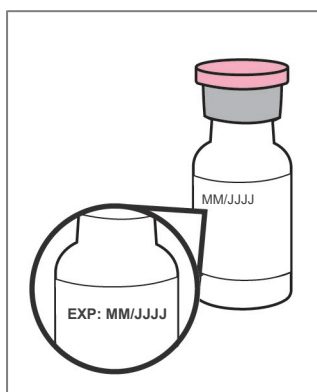
- Als de injectieflacon niet op kamertemperatuur wordt gebracht, kan dit ertoe leiden dat de injectie oncomfortabel aanvoelt en het moeilijk is om te injecteren.



Afbeelding D

4. Inspecteer de injectieflacon Qoyvolma.

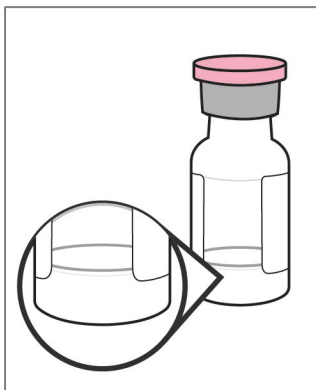
- Controleer de injectieflacon en zorg ervoor dat u het juiste geneesmiddel (Qoyvolma) en de juiste dosis heeft.
- Controleer de injectieflacon op barsten of beschadigingen.
 - Gebruik Qoyvolma **niet** als de injectieflacon gevallen of beschadigd is.
- Controleer de houdbaarheidsdatum op het etiket van de injectieflacon (zie **afbeelding E**).
 - Gebruik Qoyvolma **niet** als de houdbaarheidsdatum is verstreken.



Afbeelding E

5. Inspecteer het geneesmiddel.

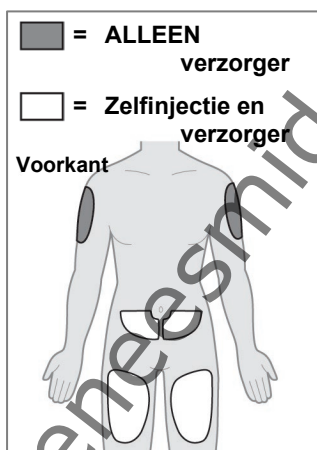
- a. Kijk naar het geneesmiddel in de injectieflacon en bevestig dat de vloeistof helder tot licht opaalachtig en kleurloos tot lichtgeel is (zie **afbeelding F**).
 - Gebruik Qoyvolma **niet** als de vloeistof verkleurd of troebel is, of zichtbare vlokken of deeltjes bevat.



Afbeelding F

6. Kies een geschikte injectieplaats (zie afbeelding G).

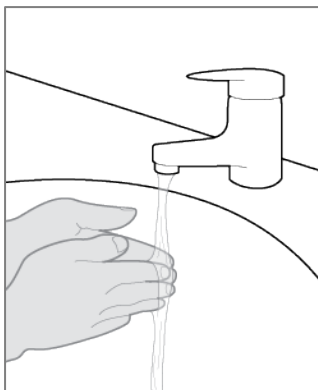
- a. U kunt injecteren in:
 - de bovenkant van uw dijen.
 - uw onderbuik, behalve binnen 5 cm rondom de navel.
 - de buitenkant van de bovenarm als u een verzorger bent.
 - Injecteer **niet** in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of gebieden waar de huid gevoelig, rood of hard is, of waar er scheurtjes in de huid zijn. Gebruik indien mogelijk geen gebieden op de huid die verschijnselen van psoriasis vertonen.
 - Injecteer **niet** door uw kleding.
- b. Kies voor elke nieuwe injectie een andere injectieplaats op een afstand van ten minste 2,5 cm van het gebied dat voor de laatste injectie is gebruikt.



Afbeelding G

7. Was uw handen.

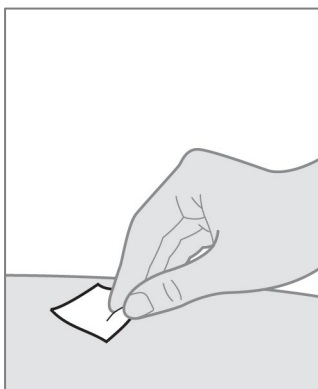
- a. Was uw handen met water en zeep, en droog ze goed af (zie **afbeelding H**).



Afbeelding H

8. Reinig de injectieplaats.

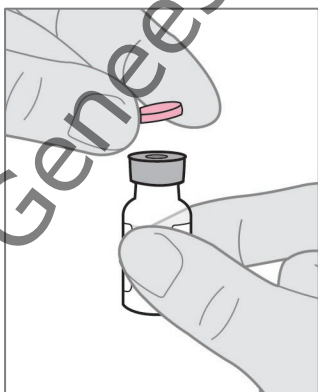
- a. Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje door hiermee een cirkelvormige beweging te maken (zie **afbeelding I**).
 - Laat uw huid drogen voordat u injecteert. Blaas **niet** op de injectieplaats en raak deze **niet** opnieuw aan voordat u de injectie toedient.



Afbeelding I

9. Verwijder de beschermdop van de injectieflacon.

- a. Verwijder de beschermdop van de injectieflacon Qoyvolma (zie **afbeelding J**).
 - Verwijder de rubberen stop **niet**.



Afbeelding J

10. Reinig de rubberen stop.

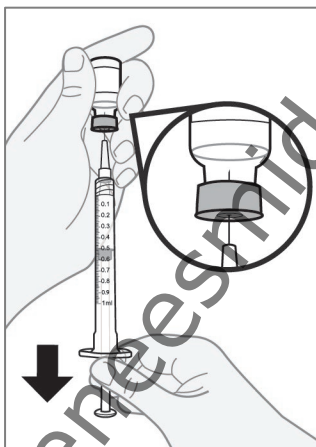
- a. Veeg de rubberen stop van de injectieflacon af met een alcoholdoekje en laat deze drogen.
 - Raak de rubberen stop **niet** aan nadat u deze heeft schoongemaakt.
- b. Plaats de injectieflacon op een vlak oppervlak.

11. Verwijder de dop van de spuit.

- a. Houd de cilinder van de spuit bij het midden vast met de naald van u af gericht en trek de dop recht van de spuit af.
- b. Gooi de dop onmiddellijk weg in een naaldencontainer (zie **stap 19. Gooi Qoyvolma weg**).
 - Plaats de dop **niet** terug op de spuit.
 - Raak de naald **niet** aan en zorg ervoor dat de naald niets aanraakt. Als u dit wel doet, kan dit prikletsel tot gevolg hebben.
 - Gebruik de spuit **niet** als deze is gevallen zonder dat de dop erop zat. Als dit gebeurt, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of zorgverlener voor verdere instructies.

12. Trek de juiste dosis op.

- a. Duw de naald door de rubberen stop van de injectieflacon.
- b. Laat de naald in de injectieflacon zitten en draai zowel de spuit als de injectieflacon ondersteboven (injectieflacon bovenop).
- c. Houd de spuit en de injectieflacon stevig in één hand vast. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de vloeistof zit.
 - Het is belangrijk dat de naaldpunt altijd in de vloeistof zit. Hierdoor wordt voorkomen dat er luchtbelletjes in de spuit ontstaan.
- d. Trek met uw andere hand aan de zuigerstaaf om de spuit te vullen met de hoeveelheid vloeistof die uw arts heeft voorgeschreven (zie **afbeelding K**).
 - Vul de spuit totdat de zwarte punt van de zuiger op één lijn ligt met de markering die overeenkomt met uw voorgeschreven dosis.

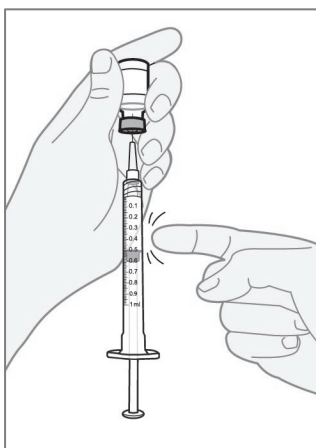


Afbeelding K

13. Controleer op luchtbelletjes.

- Haal de naald **niet** uit de injectieflacon.
- a. Houd de spuit met de naald naar boven gericht om te zien of er luchtbelletjes in zitten.
 - b. Als er luchtbelletjes zijn, tik u voorzichtig tegen de zijkant van de spuit totdat de luchtbelletjes naar de bovenkant van de spuit gaan (zie **afbeelding L**).

- c. Druk op de zuigerstaaf totdat alle luchtballen (maar geen vloeistof) zijn verwijderd.
- Leg de spuit **niet** neer en zorg ervoor dat de naald niets aanraakt.



Afbeelding L

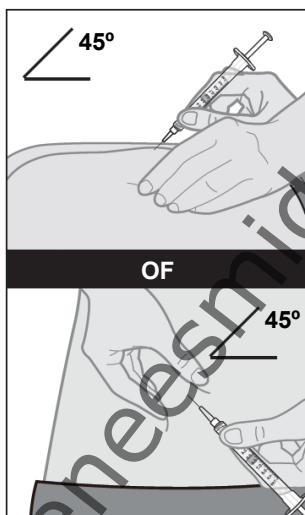
Qooyvolma injecteren

14. Breng de naald in de injectieplaats in.

- a. Houd de cilinder van de spuit vast in één hand tussen duim en wijsvinger (zie **afbeelding M**).

Gebruik de andere hand om de gereinigde huid voorzichtig tussen uw duim en wijsvinger samen te knijpen. Knijp de huid **niet** te hard samen. *Opmerking:* Het is belangrijk dat de huid wordt samengeknepen om er zeker van te zijn dat u onder de huid injecteert (in het vetrijke deel), maar niet dieper (in een spier).

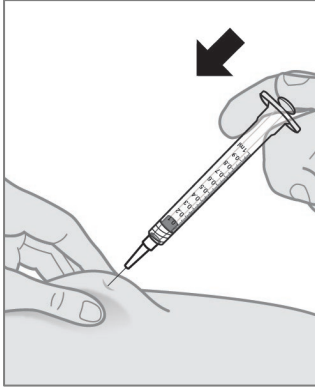
- b. Steek de naald met een snelle 'dart-achtige' beweging volledig in de samengeknepen huid onder een hoek van 45 graden (zie **afbeelding M**).
- Trek de zuigerstaaf **nooit** terug.



Afbeelding M

15. Dien de injectie toe.

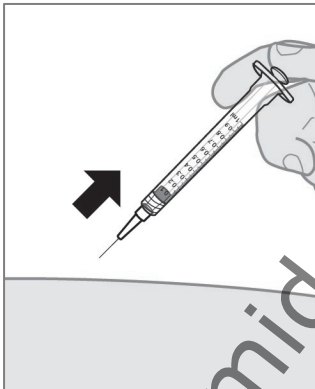
- a. Nadat de naald is ingebracht, drukt u met uw duim de zuigerstaaf langzaam en geleidelijk helemaal naar de onderkant van de cilinder van de spuit. Houd de huid voorzichtig samengeknepen.
 - Zorg ervoor dat u alle Qoyvolma-vloeistof heeft geïnjecteerd (zie **afbeelding N**).



Afbeelding N

16. Haal de spuit uit de injectieplaats.

- a. Als de spuit leeg is, laat u de samengeknepen huid los en haalt u de spuit langzaam uit de injectieplaats (zie **afbeelding O**).
 - Plaats de dop **niet** terug op de gebruikte naald. Het terugplaatsen van de dop op de gebruikte naald kan leiden tot prikletsel.
 - Gebruik de spuit **niet** opnieuw.
 - Wrijf **niet** over de injectieplaats.



Afbeelding O

Na de injectie

17. Zorg voor de injectieplaats.

- Druk na de injectie enkele seconden voorzichtig met een alcoholdoekje op de injectieplaats. Er kan een kleine hoeveelheid bloed of vloeistof op de injectieplaats aanwezig zijn. Dat is normaal.

Als er wat bloed aanwezig is, kunt u een katoenen watje of gaasje 10 seconden lang op de injectieplaats drukken.

U kunt indien nodig een kleine pleister op de injectieplaats plakken.

18. Als er voor uw dosis 2 injecties nodig zijn, dien de tweede injectie dan ONMIDDELIJK toe.

- Als uw dosis 90 mg is, heeft u twee injectieflacons van 45 mg. U moet uzelf direct na de eerste injectie een tweede injectie geven.
- a. Herhaal **stap 5-17** voor de tweede injectie met een nieuwe injectieflacon.
 - Kies een andere plaats voor de tweede injectie.

19. Gooi Qooyvolma weg.

- a. Doe de gebruikte spuit meteen na gebruik in een naaldencontainer (zie **afbeelding P**).
 - Gooi de spuit **niet** in de vuilnisbak. Als u geen naaldencontainer heeft, kunt u een normale container gebruiken die afsluitbaar en prikbestendig is.
 - Voor de veiligheid en gezondheid van u en anderen mogen naalden en gebruikte spuiten nooit opnieuw worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften.
 - 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.



Afbeelding P

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Qoyvolma?

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

Qoyvolma 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?

Qoyvolma wordt gebruikt om de volgende ontstekingsziekten te behandelen:

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

Plaque psoriasis

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

Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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 Qoyvolma krijgen om:

- ervoor te zorgen dat de klachten en verschijnselen 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 Qoyvolma worden behandeld om de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darm. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u eerst andere medicijnen. Als u niet goed genoeg op deze medicijnen reageert of deze medicijnen niet verdraagt, kunt u met Qoyvolma worden behandeld om de klachten en verschijnselen 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 ustekinumab** of een van de andere 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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

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

Vertel uw arts voordat u Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 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 ustekinumab 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 ustekinumab 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 Qoyvolma 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

Qoyvolma 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 of colitis ulcerosa die jonger zijn dan 18 jaar, omdat het bij deze leeftijdsgroepen niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?

- Gebruikt u naast Qoyvolma 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 Qoyvolma gebruikt.
- Heeft u Qoyvolma gekregen terwijl u zwanger was? Zeg dan tegen de arts van uw baby dat u met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma gebruikt en minstens 15 weken na de laatste behandeling met Qoyvolma.
- Ustekinumab kan door de placenta heen bij de ongeboren baby komen. Heeft u Qoyvolma gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan kan uw baby een groter risico hebben om een infectie op te lopen.
- Heeft u Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma zou moeten gebruiken. U mag niet én borstvoeding geven én Qoyvolma gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Qoyvolma bevat polysorbaat 80

Qoyvolma bevat 0,02 mg polysorbaat 80 (E433) in elke doseringseenheid. 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 Qoyvolma wordt gebruikt onder begeleiding en supervisie van een arts die ervaren is in de behandeling van aandoeningen waarvoor Qoyvolma 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 Qoyvolma

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

Volwassenen van 18 jaar en ouder

Psoriasis of arthritis psoriatica

- De aanbevolen begintosis van Qoyvolma 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 begintosis zult u de volgende dosis 4 weken later krijgen, en vervolgens elke 12 weken. Die latere doses zijn gewoonlijk hetzelfde als de begintosis.

Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa

- Bij de behandeling wordt de eerste dosis van ongeveer 6 mg/kg Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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.
- Een 45 mg-injectieflacon is beschikbaar voor kinderen die minder dan de volledige 45 mg-dosis moeten krijgen.
- Als je minder weegt dan 60 kg, is de aanbevolen dosis Qoyvolma 0,75 mg per kg lichaamsgewicht.
- Als je 60 kg tot 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Qoyvolma 45 mg.
- Als je meer dan 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma, 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 Qoyvolma worden gegeven. Je arts bepaalt wanneer bij jou de volgende dosis moet worden toegediend.

Hoe wordt dit middel toegediend?

- Qoyvolma wordt gegeven als een injectie onder de huid ('subcutaan'). In het begin van uw behandeling kan een arts of verpleegkundige de injectie met Qoyvolma toedienen.
- U kunt echter ook samen met uw arts besluiten dat u zichzelf de injecties met Qoyvolma toedient. In dat geval zult u instructie krijgen hoe u de Qoyvolma-injectie bij uzelf moet toedienen.
- Voor instructies over hoe Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 ustekinumab gebruiken (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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 (hersenenontsteking, hersenvliesontsteking), de longen en de ogen gemeld.

U moet alert zijn op symptomen van een infectie als u behandeld wordt met Qoyvolma. 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 verschijnselen 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma ook eenmalig maximaal 31 dagen bewaard worden op kamertemperatuur tot 25 °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. Op elk moment vóór het einde van deze 31 dagen durende periode bij kamertemperatuur kan het product **eenmaal** opnieuw in de koelkast worden geplaatst en daar worden bewaard tot de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum. Gooi de spuit weg indien deze niet is gebruikt binnen 31 dagen bewaring bij kamertemperatuur of voor de oorspronkelijke vervaldatum, afhankelijk van wat eerst komt.
- U mag de voorgevulde spuiten met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80 (E433), sucrose en water voor injectie.

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

Qoyvolma is een heldere tot licht opaalachtige (met een parelachtige glans), kleurloze tot bleekgele oplossing voor injectie. De oplossing kan enkele kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

Fabrikant

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrijk

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Duitsland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Spanje

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:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: + 356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: + 43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: + 30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS

Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: + 385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: + 353 1 223 4026

enquiry_ie@celltrionhc.com**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: + 36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: + 39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: + 357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 36 1 231 0493

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA

Tel: + 351 21 936 8542

contact_pt@celltrion.com**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel: + 386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: + 358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com**Sverige**

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact_se@celltrionhc.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

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

Instructies voor toediening

Aan het begin van de behandeling zal uw zorgverlener u helpen met uw eerste injectie. U en uw arts kunnen echter besluiten dat u zelf Qoyvolma mag injecteren. Als dit het geval is, zal u geleerd worden hoe u Qoyvolma moet injecteren. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over het toedienen van een injectie bij uzelf.

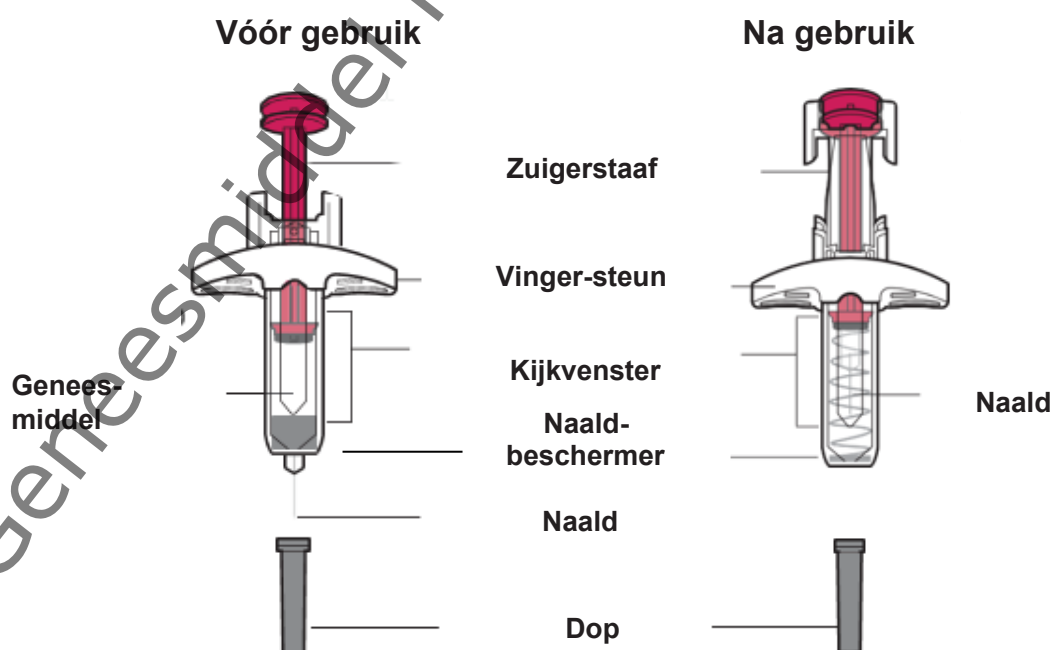
Belangrijke informatie

- Open de verzegelde doos **pas als u klaar bent** om de voorgevulde spuit te gebruiken.
- Verwijder de dop **pas vlak voordat** u de injectie toedient.
- Meng Qoyvolma **niet** met andere vloeistoffen voor injectie.
- De voorgevulde spuit kan niet opnieuw worden gebruikt. Gooi de gebruikte voorgevulde spuit onmiddellijk na gebruik weg in een naaldencontainer (zie **stap 14. Gooi Qoyvolma weg**).

Qoyvolma bewaren

- **Houd de voorgevulde spuit buiten het zicht en bereik van kinderen.** Bevat een klein onderdeel.
- Bewaar de voorgevulde spuit in de koelkast tussen 2 °C en 8 °C. **Niet** in de vriezer bewaren.
- Bewaar dit geneesmiddel verzegeld in de doos ter bescherming tegen licht.
- Indien nodig kunnen individuele Qoyvolma voorgevulde spuiten ook bij kamertemperatuur tot 25 °C worden bewaard gedurende één periode van maximaal 31 dagen in de oorspronkelijke verpakking 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 worden gehaald.
- Op elk moment vóór het einde van de bewaarperiode bij kamertemperatuur kan het product **eenmaal** opnieuw in de koelkast worden geplaatst en worden bewaard tot de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum.
- Schud de Qoyvolma voorgevulde spuit **niet**. Krachtig schudden kan het geneesmiddel beschadigen.
- Gebruik het geneesmiddel **niet** als het krachtig is geschud.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze is gevallen.

Onderdelen van de voorgevulde spuit (zie afbeelding A)



Afbeelding A

Voorbereiden voor de injectie



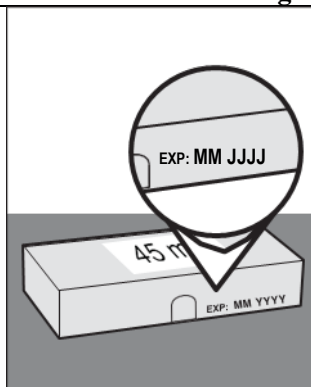
Afbeelding B

1. Verzamel de materialen voor de injectie.

- Bereid een schoon, vlak oppervlak voor, zoals een tafel of een aanrecht, in een goed verlichte ruimte.
- Haal de doos (dozen) met de voorgevulde spuit(en) om uw voorgeschreven dosis toe te dienen uit de koelkast.
- Zorg ervoor dat u de volgende benodigdheden heeft (zie **afbeelding B**):
 - Doos met voorgevulde spuit

Niet meegeleverd in de doos:

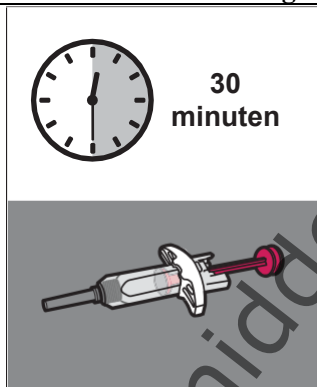
- Watje of gaasje
- Pleister
- Naaldencontainer
- Alcoholdoekje



Afbeelding C

2. Controleer de houdbaarheidsdatum op de doos (zie **afbeelding C**).

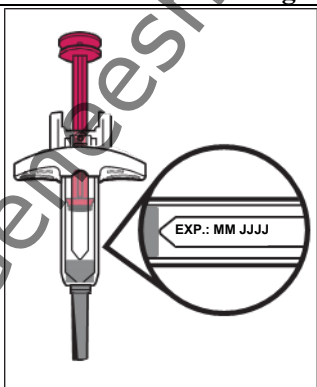
- Gebruik de spuit **niet** als de houdbaarheidsdatum is verstreken. Als de houdbaarheidsdatum is verstreken, moet u de volledige verpakking terugbrengen naar de apotheek.



Afbeelding D

3. Wacht 30 minuten.

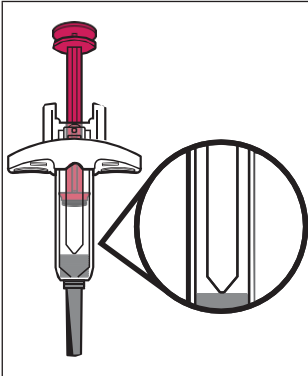
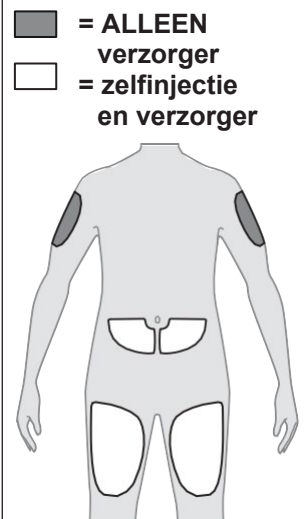
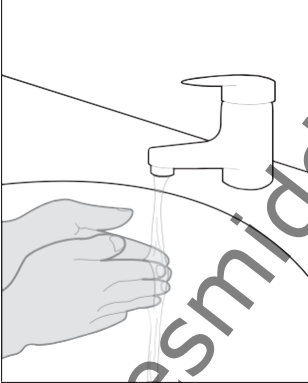
- Open de doos. Pak de voorgevulde spuit vast bij de cilinder en haal de spuit uit de doos.
- Laat de voorgevulde spuit ongeveer 30 minuten buiten de doos op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) komen (zie **afbeelding D**).
 - Zodoende kan de vloeistof op een comfortabele temperatuur voor injectie komen (kamertemperatuur).
 - Verwarm de voorgevulde spuit **niet** met warmtebronnen zoals heet water of een magnetron.
 - Houd **niet** vast aan de zuigerstaaf of aan de dop
 - Trek de zuigerstaaf **nooit** terug.

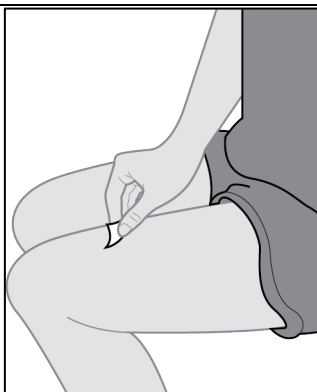


Afbeelding E

4. Inspecteer de voorgevulde spuit.

- Controleer de voorgevulde spuit en zorg ervoor dat u het juiste geneesmiddel (Qoyvolma) en de juiste dosering heeft.
- Controleer de voorgevulde spuit(en) om er zeker van te zijn dat het aantal voorgevulde spuiten en de sterkte juist zijn:
 - Als uw dosis 45 mg is, krijgt u één voorgevulde spuit Qoyvolma van 45 mg.
 - Als uw dosis 90 mg is, krijgt u twee voorgevulde spuiten Qoyvolma van 45 mg en moet u uzelf 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.
- Controleer de voorgevulde spuit op barsten of beschadigingen.
- Controleer de houdbaarheidsdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (zie **afbeelding E**).

	• Gebruik de spuit niet als de houdbaarheidsdatum is verstreken. • Schud de voorgevulde spuit niet. 5. Inspecteer het geneesmiddel. a. Controleer het geneesmiddel en bevestig dat de vloeistof helder tot licht opaalachtig en kleurloos tot bleekgeel is (zie afbeelding F). • Gebruik de voorgevulde spuit niet als de vloeistof verkleurd of troebel is. • U kunt luchtbelletjes in de vloeistof zien. Dat is normaal.
■ = ALLEEN verzorger □ = zelfinjectie en verzorger 	6. Kies een geschikte injectieplaats (zie afbeelding G). a. U kunt injecteren in: - De bovenkant van uw dijen. - Uw onderbuik, behalve binnen 5 cm rondom de navel. - De buitenkant van de bovenarm als u een verzorger bent. • Injecteer niet in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of gebieden waar de huid gevoelig, rood of hard is, of waar er scheurtjes in de huid zijn. Gebruik indien mogelijk geen gebieden op de huid die verschijnselen van psoriasis vertonen. • Injecteer niet door uw kleding. b. Kies voor elke nieuwe injectie een andere injectieplaats op een afstand van ten minste 2,5 cm van het gebied dat voor de laatste injectie is gebruikt.
	7. Was uw handen. a. Was uw handen met water en zeep, en droog ze goed af (zie afbeelding H).

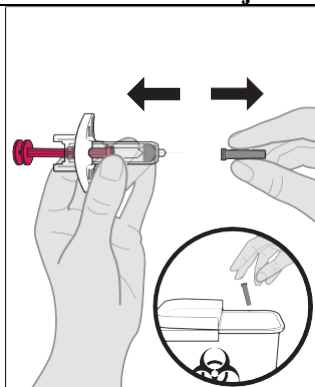


Afbeelding I

8. Reinig de injectieplaats.

- Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje met een cirkelvormige beweging (zie **afbeelding I**).
- Laat de huid drogen voordat u injecteert.
 - Blaas **niet** op de injectieplaats en raak deze **niet** opnieuw aan voordat u de injectie toedient.

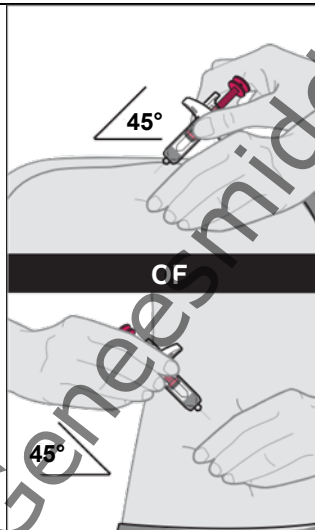
Toedienen van de injectie



Afbeelding J

9. Haal de dop eraf.

- Verwijder de naaldbeschermer wanneer u klaar bent om uw Qoyvolma te injecteren door de cilinder van de voorgevulde spuit in één hand vast te houden tussen duim en wijsvingers (zie **afbeelding J**).
 - Houd de zuigerstaaf **niet** vast tijdens het verwijderen van de dop.
 - U kunt een luchtbel in de voorgevulde spuit zien of een paar kleine druppeltjes vloeistof aan de punt van de naald. Dat is normaal.
- Gooi de dop onmiddellijk weg in een naaldencontainer (zie **stap 14 en afbeelding J**).
 - Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze is gevallen zonder dat de naaldbeschermer erop zat. Als dit gebeurt, neem dan contact op met uw arts of apotheker.
 - Injecteer de dosis onmiddellijk na het verwijderen van de naaldbeschermer.
 - Plaats de dop **niet** terug op de voorgevulde spuit.
 - Raak de naald **niet** aan. Als u dit wel doet, kan dit prikaccidenten tot gevolg hebben.

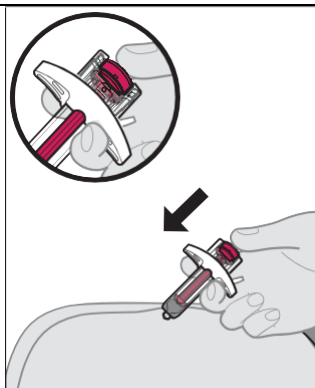


Afbeelding K

10. Breng de voorgevulde spuit in de injectieplaats in.

- Houd de cilinder van de voorgevulde spuit vast in één hand tussen duim en wijsvingers.
- Gebruik de andere hand om de gereinigde huid voorzichtig tussen uw duim en wijsvinger samen te knijpen. Knijp de huid **niet** te hard samen.

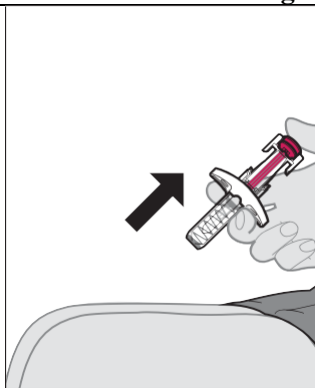
Opmerking: Het is belangrijk dat de huid wordt samengeknepen om er zeker van te zijn dat u onder de huid injecteert (in het vetrijke deel), maar niet dieper (in een spier).
- Steek de naald met een snelle 'dart-achtige' beweging volledig in de samengeknepen huid onder een hoek van 45 graden (zie **afbeelding K**).
 - Trek de zuigerstaaf nooit terug.



Afbeelding L

11. Dien de injectie toe.

- Nadat de naald is ingebracht, laat u de samengeknepen huid los.
- Duw de zuigerstaaf langzaam **zo ver mogelijk in** tot de volledige dosis van het geneesmiddel wordt geïnjecteerd en de spuit leeg is (zie **afbeelding L**).
 - Verander de positie van de voorgevulde spuit **niet** nadat de injectie is gestart.
 - Als de zuigerstaaf niet volledig wordt ingedrukt, zal de naaldbeschermer niet uitschuiven om de naald te bedekken wanneer deze wordt verwijderd.



Afbeelding M

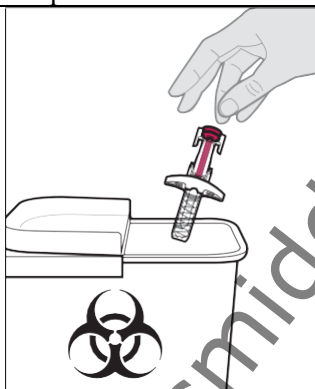
12. Haal de voorgevulde spuit uit de injectieplaats.

- Nadat de voorgevulde spuit leeg is, verwijdert u de naald langzaam door uw duim van de zuigerstaaf te tillen tot de naald volledig door de naaldbeschermer is bedekt (zie **afbeelding M**).
 - Als de naald niet is bedekt, gooi de spuit dan voorzichtig weg (zie stap 14. **Gooi Qoyvolma weg**).
 - Gebruik de voorgevulde spuit **niet** opnieuw.
 - Niet** over de injectieplaats wrijven.

Na de injectie

13. Zorg voor de injectieplaats.

- Als er een kleine hoeveelheid bloed aanwezig is, behandel de injectieplaats dan door er voorzichtig op te drukken, niet wrijven, met een watje of gaasje en breng indien nodig een pleister aan.



Afbeelding N

14. Gooi Qoyvolma weg.

- Doe de gebruikte spuit meteen na gebruik in een naaldencontainer (zie **afbeelding N**).
- Gooi de voorgevulde spuit niet in de vuilnisbak.
 - Als u geen naaldencontainer heeft, kunt u een normale container gebruiken die afsluitbaar en prikbestendig is.
 - Voor de veiligheid en gezondheid van u en anderen mogen naalden en gebruikte spuiten nooit opnieuw worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
 - 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.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Qoyvolma?

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

Qoyvolma 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?

Qoyvolma 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
- matige tot ernstige colitis ulcerosa - bij volwassenen

Plaque psoriasis

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

Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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 Qoyvolma krijgen om:

- ervoor te zorgen dat de klachten en verschijnselen 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 Qoyvolma worden behandeld om de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darm. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u eerst andere medicijnen. Als u niet goed genoeg op deze medicijnen reageert of deze medicijnen niet verdraagt, kunt u met Qoyvolma worden behandeld om de klachten en verschijnselen 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 ustekinumab** of een van de andere 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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

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

Vertel uw arts voordat u Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 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 ustekinumab 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 ustekinumab 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 Qoyvolma 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

Qoyvolma 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 of colitis ulcerosa die jonger zijn dan 18 jaar, omdat het bij deze leeftijdsgroepen niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?

- Gebruikt u naast Qoyvolma 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 Qoyvolma gebruikt.
- Heeft u Qoyvolma gekregen terwijl u zwanger was? Zeg dan tegen de arts van uw baby dat u met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma gebruikt en minstens 15 weken na de laatste behandeling met Qoyvolma.
- Ustekinumab kan door de placenta heen bij de ongeboren baby komen. Heeft u Qoyvolma gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan kan uw baby een groter risico hebben om een infectie op te lopen.
- Heeft u Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma zou moeten gebruiken. U mag niet én borstvoeding geven én Qoyvolma gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Qoyvolma bevat polysorbaat 80

Qoyvolma bevat 0,04 mg polysorbaat 80 (E433) in elke doseringseenheid. 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 Qoyvolma wordt gebruikt onder begeleiding en supervisie van een arts die ervaren is in de behandeling van aandoeningen waarvoor Qoyvolma 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 Qoyvolma

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

Volwassenen van 18 jaar en ouder

Psoriasis of arthritis psoriatica

- De aanbevolen begintosis van Qoyvolma 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 begintosis zult u de volgende dosis 4 weken later krijgen, en vervolgens elke 12 weken. Die latere doses zijn gewoonlijk hetzelfde als de begintosis.

Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa

- Bij de behandeling wordt de eerste dosis van ongeveer 6 mg/kg Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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.
- Een 45 mg-injectieflacon is beschikbaar voor kinderen die minder dan de volledige 45 mg-dosis moeten krijgen.
- Als je minder weegt dan 60 kg, is de aanbevolen dosis Qoyvolma 0,75 mg per kg lichaamsgewicht.
- Als je 60 kg tot 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Qoyvolma 45 mg.
- Als je meer dan 100 kg weegt, is de aanbevolen dosis Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma, 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 Qoyvolma worden gegeven. Je arts bepaalt wanneer bij jou de volgende dosis moet worden toegediend.

Hoe wordt dit middel toegediend?

- Qoyvolma wordt gegeven als een injectie onder de huid ('subcutaan'). In het begin van uw behandeling kan een arts of verpleegkundige de injectie met Qoyvolma toedienen.
- U kunt echter ook samen met uw arts besluiten dat u zichzelf de injecties met Qoyvolma toedient. In dat geval zult u instructie krijgen hoe u de Qoyvolma-injectie bij uzelf moet toedienen.
- Voor instructies over hoe Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 ustekinumab gebruiken (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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 (hersenenontsteking, hersenvliesontsteking), de longen en de ogen gemeld.

U moet alert zijn op symptomen van een infectie als u behandeld wordt met Qoyvolma. 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 verschijnselen 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma ook eenmalig maximaal 31 dagen bewaard worden op kamertemperatuur tot 25 °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. Op elk moment vóór het einde van deze 31 dagen durende periode bij kamertemperatuur kan het product **eenmaal** opnieuw in de koelkast worden geplaatst en daar worden bewaard tot de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum. Gooi de spuit weg indien deze niet is gebruikt binnen 31 dagen bewaring bij kamertemperatuur of voor de oorspronkelijke vervaldatum, afhankelijk van wat eerst komt.
- U mag de voorgevulde spuiten met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80 (E433), sucrose en water voor injectie.

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

Qoyvolma is een heldere tot licht opaalachtige (met een parelachtige glans), kleurloze tot bleekgele oplossing voor injectie. De oplossing kan enkele kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hongarije

Fabrikant

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrijk

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Duitsland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Spanje

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:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: + 356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: + 43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: + 30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS

Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: + 385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: + 353 1 223 4026

enquiry_ie@celltrionhc.com**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: + 36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: + 39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: + 357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 36 1 231 0493

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA

Tel: + 351 21 936 8542

contact_pt@celltrion.com**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel: + 386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com**Sverige**

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact_se@celltrionhc.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in<{MM/JJJJ}>.

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

Instructies voor toediening

Aan het begin van de behandeling zal uw zorgverlener u helpen met uw eerste injectie. U en uw arts kunnen echter besluiten dat u zelf Qoyvolma mag injecteren. Als dit het geval is, zal u geleerd worden hoe u Qoyvolma moet injecteren. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over het toedienen van een injectie bij uzelf.

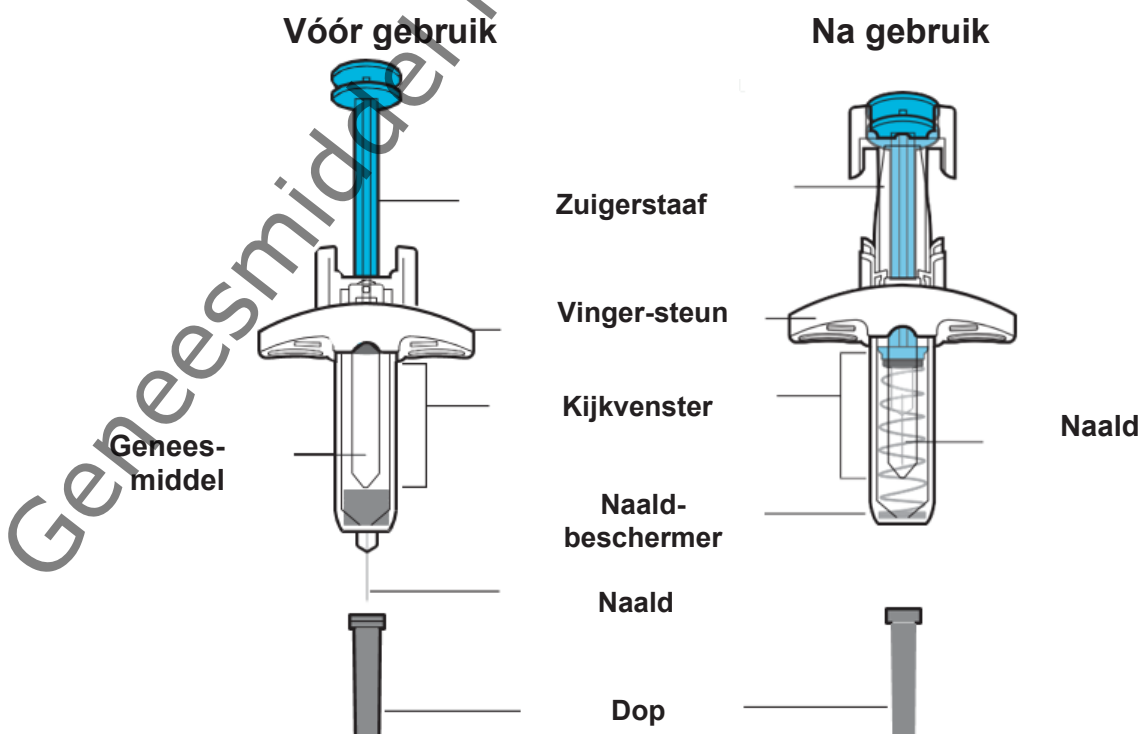
Belangrijke informatie

- Open de verzegelde doos **pas als u klaar bent** om de voorgevulde spuit te gebruiken.
- Verwijder de dop **pas vlak voordat** u de injectie toedient.
- Meng Qoyvolma **niet** met andere vloeistoffen voor injectie.
- De voorgevulde spuit kan niet opnieuw worden gebruikt. Gooi de gebruikte voorgevulde spuit onmiddellijk na gebruik weg in een naaldencontainer (zie stap 14. **Gooi Qoyvolma weg**).

Qoyvolma bewaren

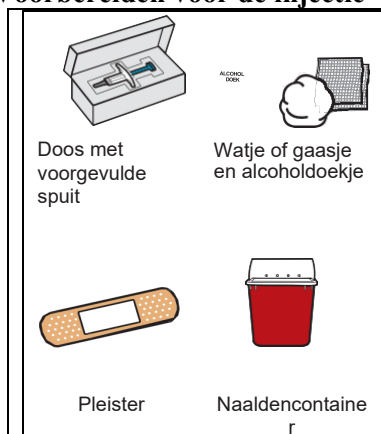
- **Houd de voorgevulde spuit buiten het zicht en bereik van kinderen.** Bevat een klein onderdeel.
- Bewaar de voorgevulde spuit in de koelkast tussen 2 °C en 8 °C. **Niet** in de vriezer bewaren.
- Bewaar dit geneesmiddel verzegeld in de doos ter bescherming tegen licht.
- Indien nodig kunnen individuele Qoyvolma voorgevulde spuiten ook bij kamertemperatuur tot 25 °C worden bewaard gedurende één periode van maximaal 31 dagen in de oorspronkelijke verpakking 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 worden gehaald.
- Op elk moment vóór het einde van de bewaarperiode bij kamertemperatuur kan het product **eenmaal** opnieuw in de koelkast worden geplaatst en worden bewaard tot de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum.
- Schud de Qoyvolma voorgevulde spuit **niet**. Krachtig schudden kan het geneesmiddel beschadigen.
- Gebruik het geneesmiddel **niet** als het krachtig is geschud.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze is gevallen.

Onderdelen van de voorgevulde spuit (zie afbeelding A)



Afbeelding A

Voorbereiden voor de injectie



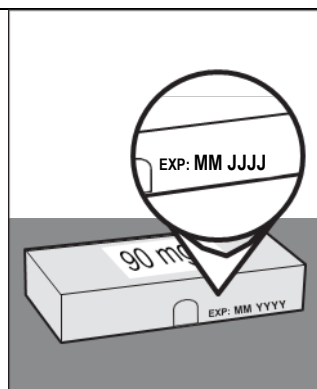
Afbeelding B

1. Verzamel de materialen voor de injectie.

- Bereid een schoon, vlak oppervlak voor, zoals een tafel of een aanrecht, in een goed verlichte ruimte.
- Haal de doos (dozen) met de voorgevulde spuit(en) om uw voorgeschreven dosis toe te dienen uit de koelkast.
- Zorg ervoor dat u de volgende benodigdheden heeft (zie **afbeelding B**):
 - Doos met voorgevulde spuit

Niet meegeleverd in de doos:

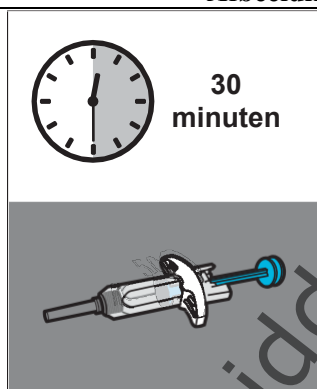
- Wetje of gaasje
- Pleister
- Naaldencontainer
- Alcoholdoekje



Afbeelding C

2. Controleer de houdbaarheidsdatum op de doos (zie **afbeelding C**).

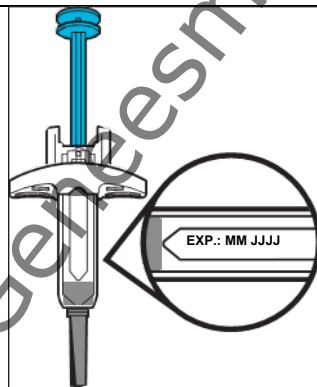
- Gebruik de spuit **niet** als de houdbaarheidsdatum is verstreken. Als de houdbaarheidsdatum is verstreken, moet u de volledige verpakking terugbrengen naar de apotheek.



Afbeelding D

3. Wacht 30 minuten.

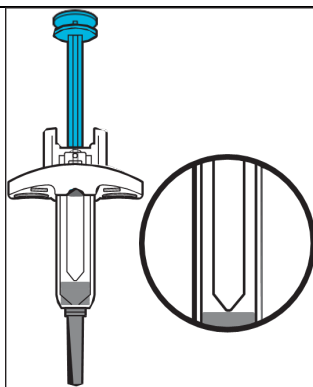
- Open de doos. Pak de voorgevulde spuit vast bij de cilinder en haal de spuit uit de doos.
- Laat de voorgevulde spuit ongeveer 30 minuten buiten de doos op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) komen (zie **afbeelding D**).
 - Zodoende kan de vloeistof op een comfortabele temperatuur voor injectie komen (kamertemperatuur).
 - Verwarm de voorgevulde spuit **niet** met warmtebronnen zoals heet water of een magnetron.
 - Houd **niet** vast aan de zuigerstaaf of aan de dop
 - Trek de zuigerstaaf **nooit** terug.



Afbeelding E

4. Inspecteer de voorgevulde spuit.

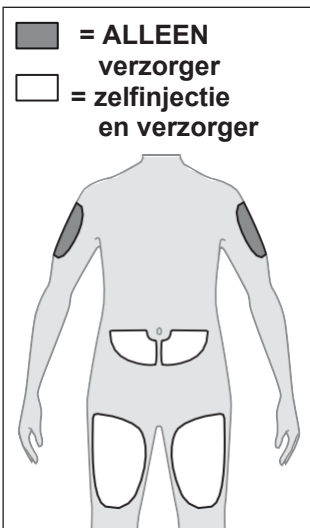
- Controleer de voorgevulde spuit en zorg ervoor dat u het juiste geneesmiddel (Qoyvolma) en de juiste dosering heeft.
- Controleer de voorgevulde spuit(en) om er zeker van te zijn dat het aantal voorgevulde spuiten en de sterkte juist zijn:
 - Als uw dosis 90 mg is, krijgt u één voorgevulde spuit Qoyvolma van 90 mg.
- Controleer de voorgevulde spuit op barsten of beschadigingen.
- Controleer de houdbaarheidsdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (zie **afbeelding E**).
 - Gebruik de spuit **niet** als de houdbaarheidsdatum is verstreken.
 - Schud de voorgevulde spuit **niet**.



Afbeelding F

5. Inspecteer het geneesmiddel.

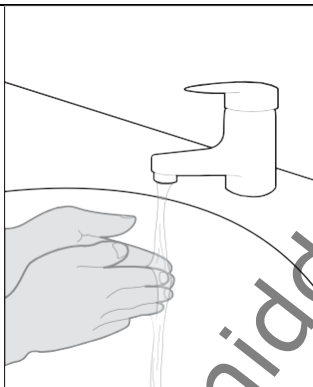
- a. Controleer het geneesmiddel en bevestig dat de vloeistof helder tot licht opaalachtig en kleurloos tot bleekgeel is (zie **afbeelding F**).
 - Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de vloeistof verkleurd of troebel is.
 - U kunt luchtbelletjes in de vloeistof zien. Dat is normaal.



Afbeelding G

6. Kies een geschikte injectieplaats (zie afbeelding G).

- a. U kunt injecteren in:
 - De bovenkant van uw dijen.
 - Uw onderbuik, behalve binnen 5 cm rondom de navel.
 - De buitenkant van de bovenarm als u een verzorger bent.
- Injecteer **niet** in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of gebieden waar de huid gevoelig, rood of hard is, of waar er scheurtjes in de huid zijn. Gebruik indien mogelijk geen gebieden op de huid die verschijnselen van psoriasis vertonen.
- Injecteer **niet** door uw kleding.
- b. Kies voor elke nieuwe injectie een andere injectieplaats op een afstand van ten minste 2,5 cm van het gebied dat voor de laatste injectie is gebruikt.



Afbeelding H

7. Was uw handen.

- a. Was uw handen met water en zeep, en droog ze goed af (zie **afbeelding H**).

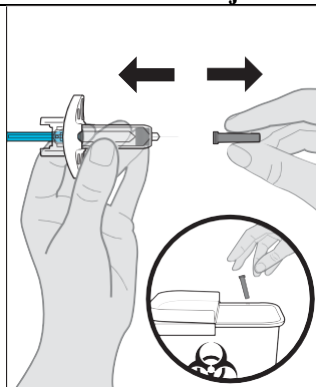


Afbeelding I

8. Reinig de injectieplaats.

- a. Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje met een cirkelvormige beweging (zie **afbeelding I**).
- b. Laat de huid drogen voordat u injecteert.
 - Blaas **niet** op de injectieplaats en raak deze **niet** opnieuw aan voordat u de injectie toedient.

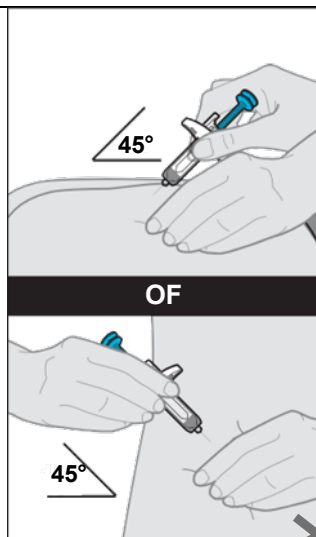
Toedienen van de injectie



Afbeelding J

9. Haal de dop eraf.

- Verwijder de naaldbeschermer wanneer u klaar bent om uw Qooyvolma te injecteren door de cilinder van de voorgevulde spuit in één hand vast te houden tussen duim en wijsvingers (zie **afbeelding J**).
 - Houd de zuigerstaaf **niet** vast tijdens het verwijderen van de dop.
 - U kunt een luchtbel in de voorgevulde spuit zien of een paar kleine druppeltjes vloeistof aan de punt van de naald. Dat is normaal.
- Gooi de dop onmiddellijk weg in een naaldencontainer (zie stap 14 en **afbeelding J**).
 - Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze is gevallen zonder dat de naaldbeschermer erop zat. Als dit gebeurt, neem dan contact op met uw arts of apotheker.
 - Injecteer de dosis onmiddellijk na het verwijderen van de naaldbeschermer.
 - Plaats de dop **niet** terug op de voorgevulde spuit.
 - Raak de naald **niet** aan. Als u dit wel doet, kan dit prikaccidenten tot gevolg hebben.

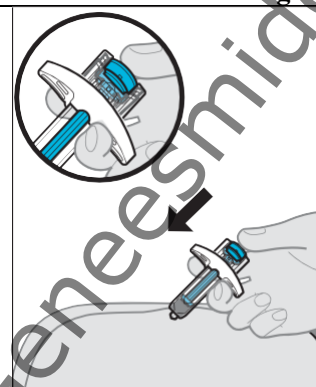


Afbeelding K

10. Breng de voorgevulde spuit in de injectieplaats in.

- Houd de cilinder van de voorgevulde spuit vast in één hand tussen duim en wijsvingers.
- Gebruik de andere hand om de gereinigde huid voorzichtig tussen uw duim en wijsvinger samen te knijpen. Knijp de huid **niet** te hard samen.

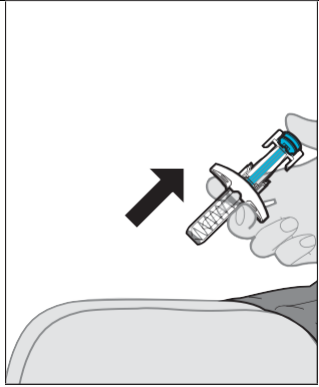
Opmerking: Het is belangrijk dat de huid wordt samengeknepen om er zeker van te zijn dat u onder de huid injecteert (in het vetrijke deel), maar niet dieper (in een spier).
- Steek de naald met een snelle 'dart-achtige' beweging volledig in de samengeknepen huid onder een hoek van 45 graden (zie **afbeelding K**).
 - Trek de zuigerstaaf **nooit** terug.



Afbeelding L

11. Dien de injectie toe.

- Nadat de naald is ingebracht, laat u de samengeknepen huid los.
- Duw de zuigerstaaf langzaam **zo ver mogelijk in** tot de volledige dosis van het geneesmiddel wordt geïnjecteerd en de spuit leeg is (zie **afbeelding L**).
 - Verander de positie van de voorgevulde spuit **niet** nadat de injectie is gestart.
 - Als de zuigerstaaf niet volledig wordt ingedrukt, zal de naaldbeschermer niet uitschuiven om de naald te bedekken wanneer deze wordt verwijderd.



12. Haal de voorgevulde spuit uit de injectieplaats.

a. Nadat de voorgevulde spuit leeg is, verwijdt u de naald langzaam door uw duim van de zuigerstaaf te tillen tot de naald volledig door de naaldbeschermer is bedekt (zie **afbeelding M**).

- Als de naald niet is bedekt, gooi de spuit dan voorzichtig weg (zie stap **14. Gooi Qoyvolma weg**).
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** opnieuw.
- **Niet** over de injectieplaats wrijven.

Afbeelding M

Na de injectie

13. Zorg voor de injectieplaats.

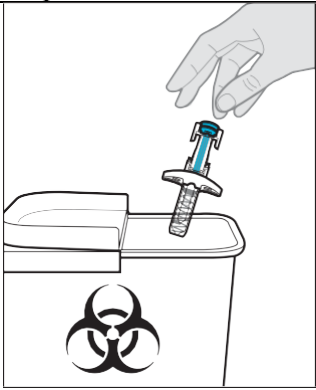
a. Als er een kleine hoeveelheid bloed aanwezig is, behandel de injectieplaats dan door er voorzichtig op te drukken, niet wrijven, met een watje of gaasje en breng indien nodig een pleister aan.

14. Gooi Qoyvolma weg.

a. Doe de gebruikte spuit meteen na gebruik in een naaldencontainer (zie **afbeelding N**).

b. Gooi de voorgevulde spuit **niet** in de vuilnisbak.

- Als u geen naaldencontainer heeft, kunt u een normale container gebruiken die afsluitbaar en prikbestendig is.
- Voor de veiligheid en gezondheid van u en anderen mogen naalden en gebruikte spuiten nooit opnieuw worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
- 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.



Afbeelding N

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Qoyvolma 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen 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.
- 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Qoyvolma?

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

Qoyvolma 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?

Qoyvolma toegediend met de voorgevulde pen wordt gebruikt om de volgende ontstekingsziekten te behandelen:

- plaque psoriasis - bij volwassenen
- arthritis psoriatica (gewrichtspsoriasis) - bij volwassenen
- matige tot ernstige ziekte van Crohn - bij volwassenen
- matige tot ernstige colitis ulcerosa - bij volwassenen

Plaque psoriasis

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

Qoyvolma toegediend met de voorgevulde pen 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.

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 Qoyvolma krijgen om:

- ervoor te zorgen dat de klachten en verschijnselen 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 Qoyvolma worden behandeld om de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darm. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u eerst andere medicijnen. Als u niet goed genoeg op deze medicijnen reageert of deze medicijnen niet verdraagt, kunt u met Qoyvolma worden behandeld om de klachten en verschijnselen 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 ustekinumab** of een van de andere 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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

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

Vertel uw arts voordat u Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 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 ustekinumab 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 ustekinumab 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 Qoyvolma 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

De Qoyvolma voorgevulde pen wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren die jonger zijn dan 18 jaar met psoriasis of met de ziekte van Crohn omdat het bij deze leeftijdsgroep niet is onderzocht. In plaats daarvan moet bij kinderen van 6 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar met psoriasis de voorgevulde spuit of de injectieflacon worden gebruikt. Voor kinderen die minstens 40 kg wegen met de ziekte van Crohn moet in plaats daarvan de oplossing voor infusie, de voorgevulde injectieflacon of spuit worden gebruikt.

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?

- Gebruikt u naast Qoyvolma 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 Qoyvolma gebruikt.
- Heeft u Qoyvolma gekregen terwijl u zwanger was? Zeg dan tegen de arts van uw baby dat u met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma gebruikt en minstens 15 weken na de laatste behandeling met Qoyvolma.
- Ustekinumab kan door de placenta heen bij de ongeboren baby komen. Heeft u Qoyvolma gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan kan uw baby een groter risico hebben om een infectie op te lopen.
- Heeft u Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma zou moeten gebruiken. U mag niet én borstvoeding geven én Qoyvolma gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Qoyvolma bevat polysorbaat 80

Qoyvolma bevat 0,02 mg polysorbaat 80 (E433) in elke doseringseenheid. 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 Qoyvolma wordt gebruikt onder begeleiding en supervisie van een arts die ervaren is in de behandeling van aandoeningen waarvoor Qoyvolma 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 Qoyvolma

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

Volwassenen van 18 jaar en ouder

Psoriasis of arthritis psoriatica

- De aanbevolen begintosis van Qoyvolma 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 begintosis zult u de volgende dosis 4 weken later krijgen, en vervolgens elke 12 weken. Die latere doses zijn gewoonlijk hetzelfde als de begintosis.

Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa

- Bij de behandeling wordt de eerste dosis van ongeveer 6 mg/kg Qoyvolma 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 Qoyvolma, 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 Qoyvolma worden gegeven. Je arts bepaalt wanneer bij jou de volgende dosis moet worden toegediend.

Hoe wordt dit middel toegediend?

- Qoyvolma wordt gegeven als een injectie onder de huid ('subcutaan'). In het begin van uw behandeling kan een arts of verpleegkundige de injectie met Qoyvolma toedienen.
- U kunt echter ook samen met uw arts besluiten dat u zichzelf de injecties met Qoyvolma toedient. In dat geval zult u instructie krijgen hoe u de Qoyvolma-injectie bij uzelf moet toedienen.
- Voor instructies over hoe Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 ustekinumab gebruiken (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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 verschijnselen 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 Qoyvolma 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, bloeduitstortingen, 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 pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Indien nodig kunnen individuele voorgevulde pennen met Qoyvolma ook eenmalig maximaal 31 dagen bewaard worden op kamertemperatuur tot 25 °C in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht. Noteer op de doos op de daarvoor bestemde plek de datum waarop de voorgevulde pen voor het eerst uit de koelkast wordt gehaald. Op elk moment vóór het einde van deze 31 dagen durende periode bij kamertemperatuur kan het product **eenmaal** opnieuw in de koelkast worden geplaatst en daar worden bewaard tot de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum. Gooi de pen weg indien deze niet is gebruikt binnen 31 dagen bewaring bij kamertemperatuur of voor de oorspronkelijke vervaldatum, afhankelijk van wat eerst komt.
- U mag de voorgevulde pennen met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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.

Qoyvolma is alleen voor eenmalig gebruik. Ongebruikt geneesmiddel dat in de voorgevulde pen 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 pen bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80 (E433), sucrose en water voor injectie.

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

Qoyvolma is een heldere tot licht opaalachtige (met een parelachtige glans), kleurloze tot bleekgele oplossing voor injectie. De oplossing kan enkele kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Het wordt geleverd als kartonnen doos met daarin 1 glazen voorgevulde pen van 1 ml voor eenmalig gebruik. Iedere voorgevulde pen bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml oplossing voor injectie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

Fabrikant

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrijk

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Duitsland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Spanje

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:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: + 30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: + 353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: + 36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: + 39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Tél/Tel: + 32 1528 7418

BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: + 356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: + 43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: + 351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: + 358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Instructies voor toediening

Aan het begin van de behandeling zal uw zorgverlener u helpen met uw eerste injectie. U en uw arts kunnen echter besluiten dat u zelf Qoyvolma mag injecteren. Als dit het geval is, zal u geleerd worden hoe u Qoyvolma moet injecteren. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over het toedienen van een injectie bij uzelf.

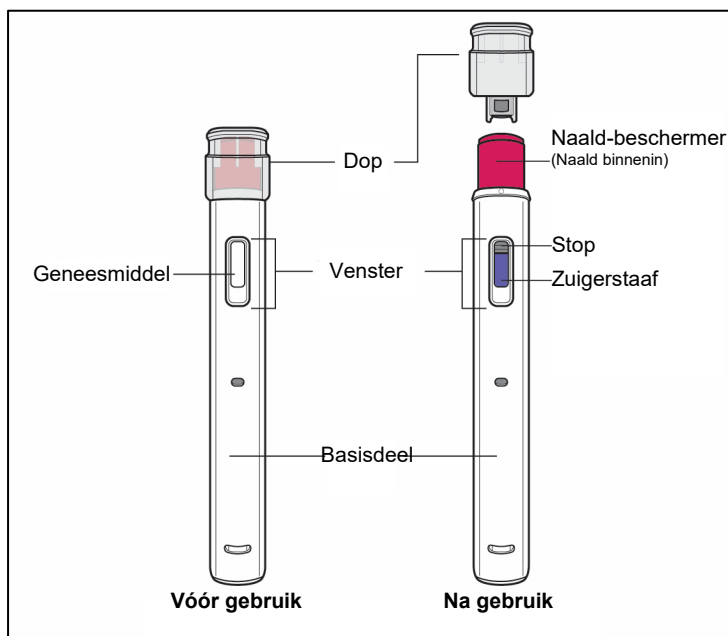
Belangrijke informatie

- Gebruik de voorgevulde pen **uitsluitend als** uw zorgverlener u heeft getraind hoe u op juiste wijze een injectie moet voorbereiden en toedienen. **Probeer niet zelf een injectie bij u toe te dienen voordat uw arts u training heeft gegeven.**
- **Gebruik de voorgevulde pen niet opnieuw.**
- Open de verzegelde doos **pas als u klaar bent** om de voorgevulde pen te gebruiken.
- Verwijder de dop **pas vlak voordat** u de injectie toedient.
- Meng Qoyvolma **niet** met andere vloeistoffen voor injectie.
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als deze gebarsten of beschadigd is.
- Gebruik het geneesmiddel **niet** als de houdbaarheidsdatum verstreken is.
- Deel de voorgevulde pen **niet** met anderen.
- De voorgevulde pen mag niet opnieuw worden gebruikt. Gooi de gebruikte voorgevulde pen onmiddellijk na gebruik weg in een naaldencontainer (zie **stap 15. Gooi de voorgevulde pen weg**).

De voorgevulde pen bewaren

- **Houd de voorgevulde pen buiten het zicht en bereik van kinderen.** Dit product bevat kleine onderdelen.
- Bewaar de voorgevulde pen in de koelkast tussen 2 °C en 8 °C.
- Bewaar de voorgevulde pen **niet** in de vriezer.
- Indien nodig kunnen individuele Qoyvolma voorgevulde pennen ook bij kamertemperatuur tot 25 °C worden bewaard gedurende één periode van maximaal 31 dagen in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Noteer op de doos op de daarvoor bestemde plek de datum waarop de voorgevulde pennen voor het eerst uit de koelkast worden gehaald.
- Op elk moment vóór het einde van de bewaarperiode bij kamertemperatuur kan het product **éénmaal** opnieuw in de koelkast worden geplaatst en worden bewaard tot de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum.
- Bewaar dit geneesmiddel verzegeld in de doos ter bescherming tegen licht.
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als deze in rechtstreeks zonlicht heeft gelegen.
- Schud de Qoyvolma voorgevulde pennen **niet**. Krachtig schudden kan het geneesmiddel beschadigen.
- Gebruik het geneesmiddel **niet** als het is geschud.
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen.
- Zorg dat de voorgevulde pen altijd droog blijft.

Onderdelen van de Qoyvolma voorgevulde pen (zie afbeelding A)



Afbeelding A

Voorbereiden voor de injectie

1. Verzamel de materialen voor de injectie.

- Bereid een schoon, vlak oppervlak voor, zoals een tafel of een aanrecht, in een goed verlichte ruimte.
- Haal de doos (dozen) met de voorgevulde pen(nen) uit de koelkast.
 - Afhankelijk van de dosis die uw zorgverlener u heeft voorgeschreven, kan het zijn dat u één voorgevulde pen of meer voorgevulde pennen moet voorbereiden en de inhoud van ze allemaal moet injecteren.
- Zorg ervoor dat u de volgende benodigdheden heeft (zie **afbeelding B**):

- Doos met voorgevulde pen

Niet meegeleverd in de doos:

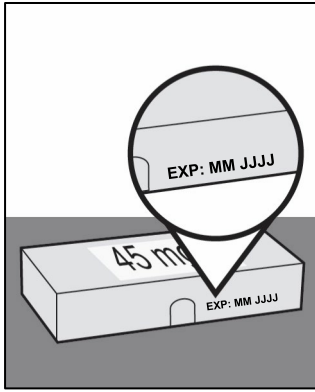
- Watje of gaasje
- Alcoheldoekje
- Pleister
- Naaldencontainer



Afbeelding B

2. Controleer de houdbaarheidsdatum op de doos (zie afbeelding C).

- Gebruik de pen **niet** als de houdbaarheidsdatum is verstreken. Als de houdbaarheidsdatum is verstreken, moet u de volledige verpakking terugbrengen naar de apotheek.



Afbeelding C

3. Wacht 30 minuten.

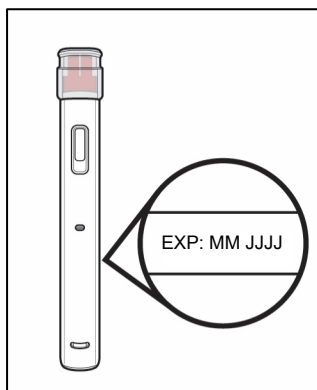
- a. Open de doos en haal de voorgevulde pen eruit.
- b. Laat de voorgevulde pen ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) komen (zie **afbeelding D**).
 - Zodoende kan de vloeistof op een comfortabele temperatuur voor injectie komen (kamertemperatuur).
 - Verwarm de voorgevulde pen **niet** met warmtebronnen zoals heet water of een magnetron.



Afbeelding D

4. Inspecteer de voorgevulde pen.

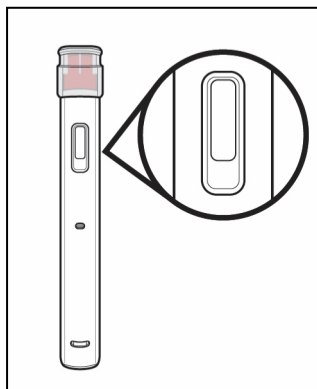
- a. Controleer de voorgevulde pen en zorg ervoor dat u het juiste geneesmiddel (Qoyvolma) en de juiste dosering heeft.
- b. Controleer de voorgevulde pen(nen) om er zeker van te zijn dat het aantal voorgevulde pennen juist is:
 - a. Als uw dosis 45 mg is, neemt u één voorgevulde pen Qoyvolma van 45 mg.
 - b. **Als uw dosis 90 mg is, neemt u twee voorgevulde pennen Qoyvolma van 45 mg en moet u uzelf 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.
- c. Controleer de voorgevulde pen op barsten of beschadigingen.
- d. Controleer de houdbaarheidsdatum op het etiket van de voorgevulde pen (zie **afbeelding E**).
 - Schud de voorgevulde pen **niet**.
 - Gebruik de voorgevulde pen **niet** als:
 - deze op een hard oppervlak is gevallen.
 - deze gebarsten of beschadigd is.
 - de houdbaarheidsdatum verstreken is.



Afbeelding E

5. Inspecteer het geneesmiddel.

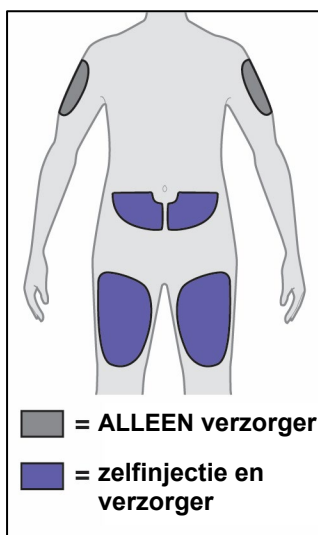
- a. Controleer het geneesmiddel en bevestig dat de vloeistof helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel is (zie **afbeelding F**).
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als de vloeistof verkleurd of troebel is, of grote deeltjes bevat.
 - U kunt luchtballen in de vloeistof zien. Dat is normaal.



Afbeelding F

6. Kies een injectieplaats (zie afbeelding G).

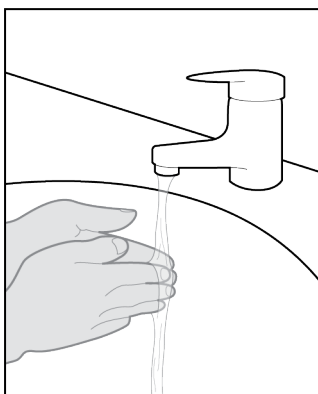
- a. U kunt injecteren in:
 - de voorkant van uw dijen.
 - uw onderbuik, behalve binnen 5 cm rondom de navel.
 - de buitenkant van de bovenarm als u een verzorger bent.
- Injecteer **niet** in moederplekken, littekens, blauwe plekken of gebieden waar de huid gevoelig, rood of hard is, of waar er scheurtjes in de huid zijn. Gebruik indien mogelijk **geen** gebieden op de huid die verschijnselen van psoriasis vertonen.
- Injecteer **niet** door uw kleding.
- b. Kies voor elke nieuwe injectie een andere injectieplaats op een afstand van ten minste 2,5 cm van het gebied dat voor de laatste injectie is gebruikt.



Afbeelding G

7. Was uw handen.

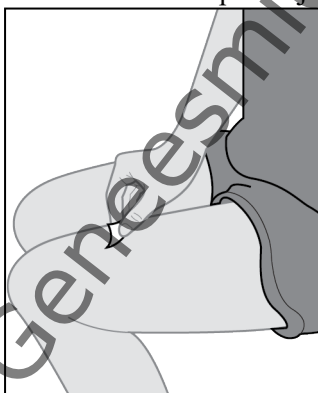
- a. Was uw handen met water en zeep, en droog ze goed af (zie afbeelding H).



Afbeelding H

8. Reinig de injectieplaats.

- a. Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje door hiermee een cirkelvormige beweging te maken (zie afbeelding I).
- b. Laat de huid drogen voordat u injecteert.
 - Blaas **niet** op de injectieplaats en raak deze **niet** opnieuw aan voordat u de injectie toedient.

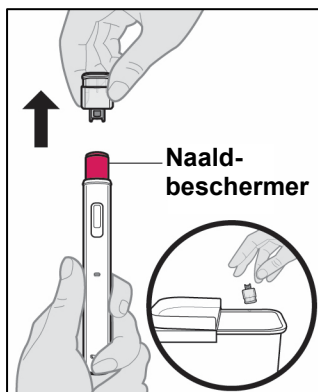


Afbeelding I

Toedienen van de injectie

9. Haal de dop eraf.

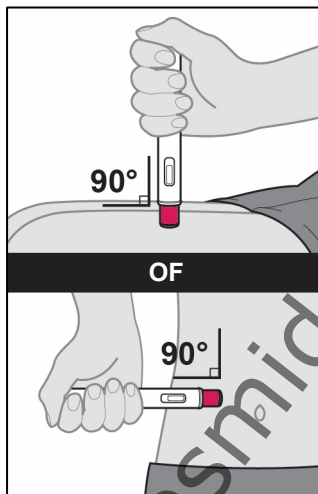
- a. Houd de voorgevulde pen in één hand vast met het basisdeel van de injector met de dop erop. Trek de dop er voorzichtig met de andere hand recht af (zie **afbeelding J**).
 - Verwijder de dop **pas als u klaar bent** om te injecteren.
 - Het is normaal dat u een paar druppeltjes vloeistof uit de naald ziet komen.
 - Raak de naald of naaldbeschermer **niet** aan. Doet u dat wel, dan kunt u zich aan de naald prikken omdat de naald binnen in de naaldbeschermer zit.
 - **Injecteer Qoyvolma binnen 5 minuten nadat u de dop heeft verwijderd.**
 - Plaats de dop **niet** terug op de voorgevulde pen.
 - b. Gooi de dop onmiddellijk weg in een naaldencontainer (zie **stap 15** en **afbeelding J**).



Afbeelding J

10. Plaats de voorgevulde pen op de injectieplaats.

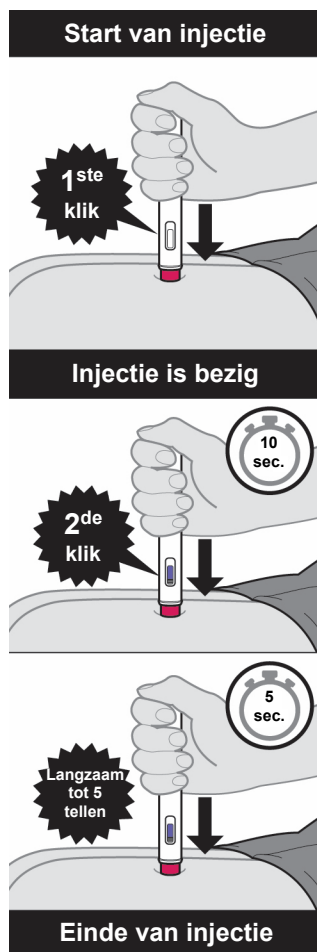
- a. Houd de voorgevulde pen zodanig dat u het venster kunt zien.
- b. Plaats de voorgevulde pen over de injectieplaats in een hoek van 90 graden, zonder in de huid te knijpen of de huid uit te rekken (zie **afbeelding K**).



Afbeelding K

11. Dien de injectie toe.

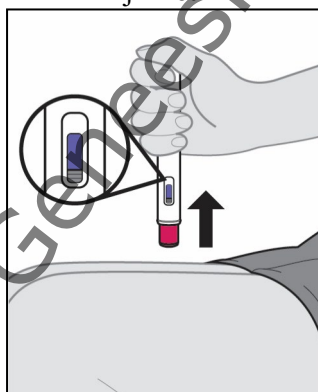
- a. Duw de voorgevulde pen **stevig** tegen de huid. Wanneer de injectie start, hoort u de 1^{ste} klik en begint de lila zuigerstaaf het venster te vullen (zie **afbeelding L**).
- b. Blijf de voorgevulde pen **stevig** tegen de huid houden en luister tot u de 2^{de} klik hoort (zie **afbeelding L**).
 - Verander de positie van de voorgevulde pen **niet** nadat de injectie is gestart.
- c. Nadat u de 2^{de} klik heeft gehoord, blijft u de voorgevulde pen **stevig** tegen de huid houden en **telt u langzaam tot 5** om zeker te zijn dat u de volledige dosis injecteert.



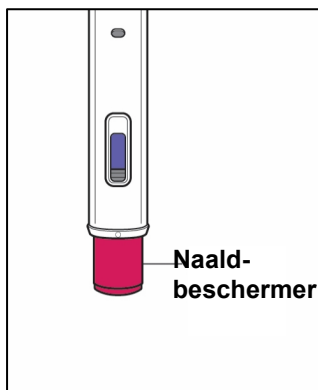
Afbeelding L

12. Haal de voorgevulde pen van de injectieplaats.

- Controleer de voorgevulde pen en zorg ervoor dat de lila zuigerstaaf met de grijze stop het venster helemaal vult.
 - Het kan zijn dat u de grijze stop in het venster ziet. Dat is normaal.
 - Is het venster niet helemaal lila geworden? Of duurt de injectie met het geneesmiddel nog altijd voort? Dan betekent dit dat u geen volledige dosis heeft gekregen. Bel uw zorgverlener onmiddellijk op.
- Verwijder de voorgevulde pen van de huid (zie **afbeelding M**).
 - Heeft u de voorgevulde pen van de injectieplaats verwijderd? Dan wordt de naald automatisch bedekt (zie **afbeelding N**). Plaats de dop **niet** terug op de pen.
 - Gebruik de voorgevulde pen **niet** opnieuw.
 - Wrijf **niet** over de injectieplaats.



Afbeelding M



Afbeelding N

13. Zijn er voor uw dosis 2 injecties nodig? Injecteer dan een tweede dosis.

- a. Heeft u twee voorgevulde pennen van 45 mg gekregen voor een dosis van 90 mg? Herhaal dan onmiddellijk **stap 5-12**.
 - Geef de injecties direct na elkaar.
 - **Kies een andere plaats voor de tweede injectie.**

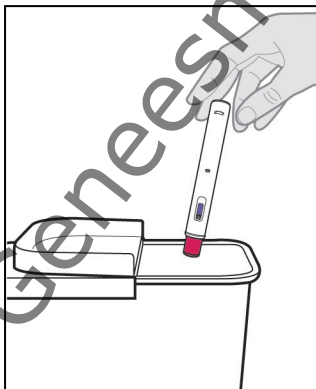
Na de injectie

14. Zorg voor de injectieplaats.

- a. Als er een kleine hoeveelheid bloed aanwezig is, behandel de injectieplaats dan door er voorzichtig op te drukken, niet wrijven, met een watje of gaasje en breng indien nodig een pleister aan.

15. Gooi de voorgevulde pen weg.

- Plaats de dop **niet** terug op de voorgevulde pen.
- a. Gooi de gebruikte voorgevulde pen weg in een naaldencontainer volgens de instructies van uw arts, verpleegkundige of apotheker (zie **afbeelding O**).
- b. Het alcoholdoekje en de verpakking mogen in de vuilnisbak worden weggegooid.
- Gooi de voorgevulde pen **niet** in de vuilnisbak.
 - Als u geen naaldencontainer heeft, kunt u een normale container gebruiken die:
 - vervaardigd is van hard plastic,
 - kan worden gesloten met een goed afsluitend, prikbestendig deksel, zonder dat scherp afval eruit kan steken,
 - rechtop staat en stabiel is tijdens gebruik,
 - lekbestendig is, en
 - op juiste wijze voorzien is van een waarschuwingsetiket voor gevaarlijk afval dat erin zit.



Afbeelding O

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Qoyvolma 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen 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.
- 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Qoyvolma?

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

Qoyvolma 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?

Qoyvolma toegediend met de voorgevulde pen wordt gebruikt om de volgende ontstekingsziekten te behandelen:

- plaque psoriasis - bij volwassenen
- arthritis psoriatica (gewrichtspsoriasis) - bij volwassenen
- matige tot ernstige ziekte van Crohn - bij volwassenen
- matige tot ernstige colitis ulcerosa - bij volwassenen

Plaque psoriasis

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

Qoyvolma toegediend met de voorgevulde pen 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.

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 Qoyvolma krijgen om:

- ervoor te zorgen dat de klachten en verschijnselen 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 Qoyvolma worden behandeld om de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darm. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u eerst andere medicijnen. Als u niet goed genoeg op deze medicijnen reageert of deze medicijnen niet verdraagt, kunt u met Qoyvolma worden behandeld om de klachten en verschijnselen 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 ustekinumab** of een van de andere 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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

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

Vertel uw arts voordat u Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 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 ustekinumab 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 ustekinumab 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 Qoyvolma 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

De Qoyvolma voorgevulde pen wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren die jonger zijn dan 18 jaar met psoriasis of met de ziekte van Crohn omdat het bij deze leeftijdsgroep niet is onderzocht. In plaats daarvan moet bij kinderen van 6 jaar en ouder en jongeren tot 18 jaar met psoriasis de voorgevulde spuit of de injectieflacon worden gebruikt. Voor kinderen die minstens 40 kg wegen met de ziekte van Crohn moet in plaats daarvan de oplossing voor infusie, de voorgevulde injectieflacon of spuit worden gebruikt.

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen of vaccins?

- Gebruikt u naast Qoyvolma 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 Qoyvolma gebruikt.
- Heeft u Qoyvolma gekregen terwijl u zwanger was? Zeg dan tegen de arts van uw baby dat u met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma gebruikt en minstens 15 weken na de laatste behandeling met Qoyvolma.
- Ustekinumab kan door de placenta heen bij de ongeboren baby komen. Heeft u Qoyvolma gekregen tijdens uw zwangerschap? Dan kan uw baby een groter risico hebben om een infectie op te lopen.
- Heeft u Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma zou moeten gebruiken. U mag niet én borstvoeding geven én Qoyvolma gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Qoyvolma bevat polysorbaat 80

Qoyvolma bevat 0,04 mg polysorbaat 80 (E433) in elke doseringseenheid. 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 Qoyvolma wordt gebruikt onder begeleiding en supervisie van een arts die ervaren is in de behandeling van aandoeningen waarvoor Qoyvolma 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 Qoyvolma

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

Volwassenen van 18 jaar en ouder

Psoriasis of arthritis psoriatica

- De aanbevolen begintosis van Qoyvolma 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 begintosis zult u de volgende dosis 4 weken later krijgen, en vervolgens elke 12 weken. Die latere doses zijn gewoonlijk hetzelfde als de begintosis.

Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa

- Bij de behandeling wordt de eerste dosis van ongeveer 6 mg/kg Qoyvolma door je arts aan jou toegediend door middel van een druppelinfusie 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 Qoyvolma, 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 Qoyvolma worden gegeven. Je arts bepaalt wanneer bij jou de volgende dosis moet worden toegediend.

Hoe wordt dit middel toegediend?

- Qoyvolma wordt gegeven als een injectie onder de huid ('subcutaan'). In het begin van uw behandeling kan een arts of verpleegkundige de injectie met Qoyvolma toedienen.
- U kunt echter ook samen met uw arts besluiten dat u zichzelf de injecties met Qoyvolma toedient. In dat geval zult u instructie krijgen hoe u de Qoyvolma-injectie bij uzelf moet toedienen.
- Voor instructies over hoe Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 ustekinumab gebruiken (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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 verschijnselen 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 Qoyvolma 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 pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Indien nodig kunnen individuele voorgevulde pennen met Qoyvolma ook eenmalig maximaal 31 dagen bewaard worden op kamertemperatuur tot 25 °C in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht. Noteer op de doos op de daarvoor bestemde plek de datum waarop de voorgevulde pen voor het eerst uit de koelkast wordt gehaald. Op elk moment vóór het einde van deze 31 dagen durende periode bij kamertemperatuur kan het product **eenmaal** opnieuw in de koelkast worden geplaatst en daar worden bewaard tot de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum. Gooi de pen weg indien deze niet is gebruikt binnen 31 dagen bewaring bij kamertemperatuur of voor de oorspronkelijke vervaldatum, afhankelijk van wat eerst komt.
- U mag de voorgevulde pennen met Qoyvolma 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 Qoyvolma 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.

Qoyvolma is alleen voor eenmalig gebruik. Ongebruikt geneesmiddel dat in de voorgevulde pen 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 pen bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80 (E433), sucrose en water voor injectie.

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

Qoyvolma is een heldere tot licht opaalachtige (met een parelachtige glans), kleurloze tot bleekgele oplossing voor injectie. De oplossing kan enkele kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten. Het wordt geleverd als kartonnen doos met daarin 1 glazen voorgevulde pen van 1 ml voor eenmalig gebruik. Iedere voorgevulde pen bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml oplossing voor injectie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hongarije

Fabrikant

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrijk

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Duitsland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Spanje

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:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: + 30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: + 353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: + 36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: + 39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Tél/Tel: + 32 1528 7418

BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: + 356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: + 43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: + 351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: + 358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Instructies voor toediening

Aan het begin van de behandeling zal uw zorgverlener u helpen met uw eerste injectie. U en uw arts kunnen echter besluiten dat u zelf Qoyvolma mag injecteren. Als dit het geval is, zal u geleerd worden hoe u Qoyvolma moet injecteren. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over het toedienen van een injectie bij uzelf.

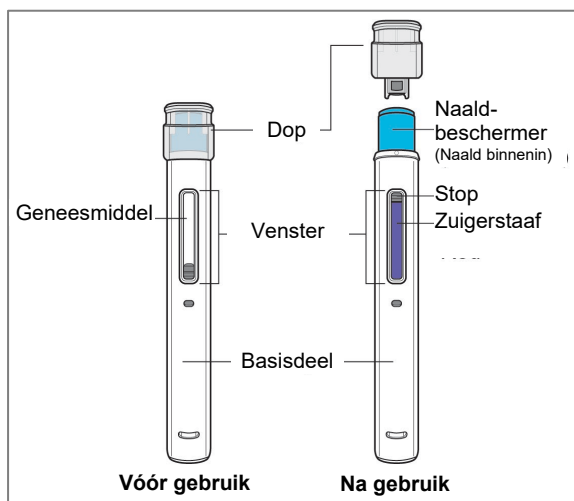
Belangrijke informatie

- Gebruik de voorgevulde pen **uitsluitend als** uw zorgverlener u heeft getraind hoe u op juiste wijze een injectie moet voorbereiden en toedienen. **Probeer niet zelf een injectie bij u toe te dienen voordat uw arts u training heeft gegeven.**
- **Gebruik de voorgevulde pen niet opnieuw.**
- Open de verzegelde doos **pas als u klaar bent** om de voorgevulde pen te gebruiken.
- Verwijder de dop **pas vlak voordat** u de injectie toedient.
- Meng Qoyvolma **niet** met andere vloeistoffen voor injectie.
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als deze gebarsten of beschadigd is.
- Gebruik het geneesmiddel **niet** als de houdbaarheidsdatum verstreken is.
- Deel de voorgevulde pen **niet** met anderen.
- De voorgevulde pen mag niet opnieuw worden gebruikt. Gooi de gebruikte voorgevulde pen onmiddellijk na gebruik weg in een naaldencontainer (zie **stap 14. Gooi de voorgevulde pen weg**).

De voorgevulde pen bewaren

- **Houd de voorgevulde pen buiten het zicht en bereik van kinderen.** Dit product bevat kleine onderdelen.
- Bewaar de voorgevulde pen in de koelkast tussen 2 °C en 8 °C.
- Bewaar de voorgevulde pen **niet** in de vriezer.
- Indien nodig kunnen individuele Qoyvolma voorgevulde pennen ook bij kamertemperatuur tot 25 °C worden bewaard gedurende één periode van maximaal 31 dagen in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Noteer op de doos op de daarvoor bestemde plek de datum waarop de voorgevulde pennen voor het eerst uit de koelkast worden gehaald.
- Op elk moment vóór het einde van de bewaarperiode bij kamertemperatuur kan het product **éénmaal** opnieuw in de koelkast worden geplaatst en worden bewaard tot de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum.
- Bewaar dit geneesmiddel verzegeld in de doos ter bescherming tegen licht.
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als deze in rechtstreeks zonlicht heeft gelegen.
- Schud de Qoyvolma voorgevulde pennen **niet**. Krachtig schudden kan het geneesmiddel beschadigen.
- Gebruik het geneesmiddel **niet** als het is geschud.
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen.
- Zorg dat de voorgevulde pen altijd droog blijft.

Onderdelen van de Qoyvolma voorgevulde pen (zie afbeelding A)



Afbeelding A

Voorbereiden voor de injectie

1. Verzamel de materialen voor de injectie.

- Bereid een schoon, vlak oppervlak voor, zoals een tafel of een aanrecht, in een goed verlichte ruimte.
- Haal 1 doos met de voorgevulde pen uit de koelkast.
- Zorg ervoor dat u de volgende benodigdheden heeft (zie **afbeelding B**):
 - Doos met voorgevulde pen

Niet meegeleverd in de doos:

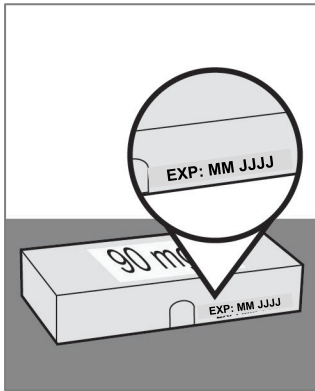
- Watje of gaasje
- Alcoheldoekje
- Pleister
- Naaldencontainer



Afbeelding B

2. Controleer de houdbaarheidsdatum op de doos (zie afbeelding C).

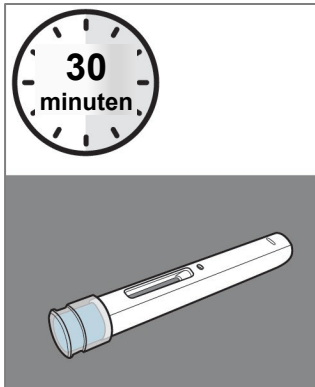
- Gebruik de pen **niet** als de houdbaarheidsdatum is verstreken. Als de houdbaarheidsdatum is verstreken, moet u de volledige verpakking terugbrengen naar de apotheek.



Afbeelding C

3. Wacht 30 minuten.

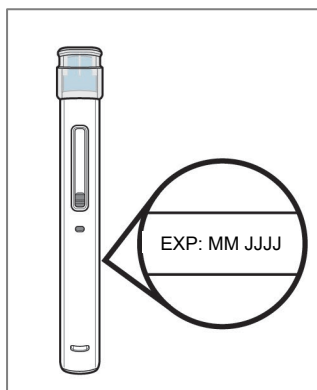
- Open de doos en haal de voorgevulde pen eruit.
- Laat de voorgevulde pen ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) komen (zie **afbeelding D**).
 - Zodoende kan de vloeistof op een comfortabele temperatuur voor injectie komen (kamertemperatuur).
 - Verwarm de voorgevulde pen **niet** met warmtebronnen zoals heet water of een magnetron.



Afbeelding D

4. Inspecteer de voorgevulde pen.

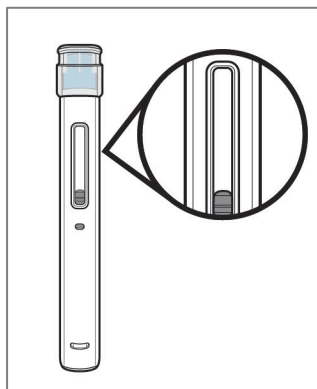
- a. Controleer de voorgevulde pen en zorg ervoor dat u het juiste geneesmiddel (Qoyvolma) en de juiste dosering heeft.
 - Als uw dosis 90 mg is, neemt u één voorgevulde pen Qoyvolma van 90 mg.
- b. Controleer de voorgevulde pen op barsten of beschadigingen.
- c. Controleer de houdbaarheidsdatum op het etiket van de voorgevulde pen (zie **afbeelding E**).
 - Schud de voorgevulde pen **niet**.
 - Gebruik de voorgevulde pen **niet** als:
 - deze op een hard oppervlak is gevallen.
 - deze gebarsten of beschadigd is.
 - de houdbaarheidsdatum verstreken is.



Afbeelding E

5. Inspecteer het geneesmiddel.

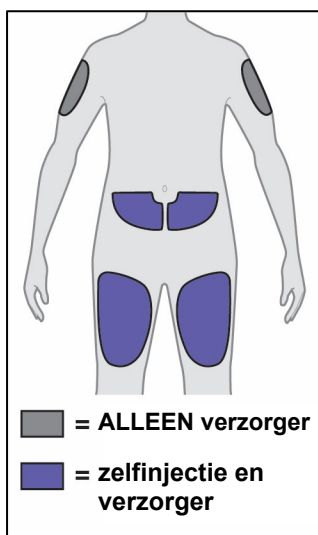
- a. Controleer het geneesmiddel en bevestig dat de vloeistof helder tot licht opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel is (zie **afbeelding F**).
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als de vloeistof verkleurd of troebel is, of grote deeltjes bevat.
 - U kunt luchtbelletjes in de vloeistof zien. Dat is normaal.



Afbeelding F

6. Kies een injectieplaats (zie afbeelding G).

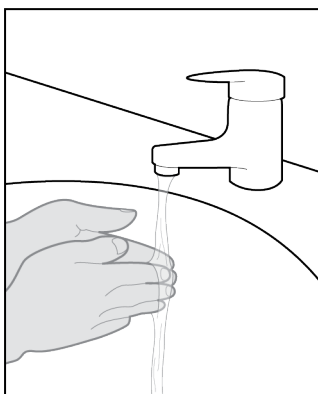
- a. U kunt injecteren in:
 - de voorkant van uw dijen.
 - uw onderbuik, behalve binnen 5 cm rondom de navel.
 - de buitenkant van de bovenarm als u een verzorger bent.
- Injecteer **niet** in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of gebieden waar de huid gevoelig, rood of hard is, of waar er scheurtjes in de huid zijn. Gebruik indien mogelijk **geen** gebieden op de huid die verschijnselen van psoriasis vertonen.
- Injecteer **niet** door uw kleding.
- b. Kies voor elke nieuwe injectie een andere injectieplaats op een afstand van ten minste 2,5 cm van het gebied dat voor de laatste injectie is gebruikt.



Afbeelding G

7. Was uw handen.

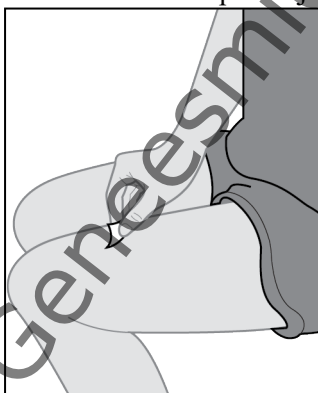
- a. Was uw handen met water en zeep, en droog ze goed af (zie afbeelding H).



Afbeelding H

8. Reinig de injectieplaats.

- a. Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje door hiermee een cirkelvormige beweging te maken (zie afbeelding I).
- b. Laat de huid drogen voordat u injecteert.
 - Blaas **niet** op de injectieplaats en raak deze **niet** opnieuw aan voordat u de injectie toedient.

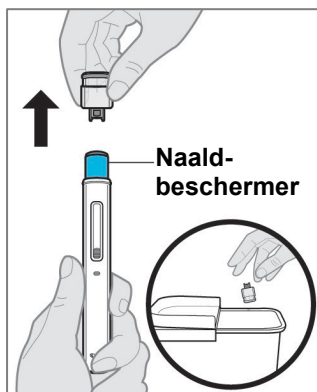


Afbeelding I

Toedienen van de injectie

9. Haal de dop eraf.

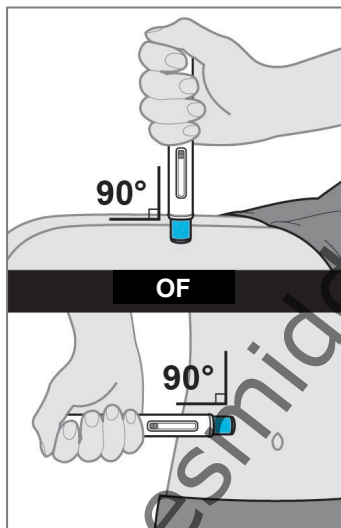
- a. Houd de voorgevulde pen in één hand vast met het basisdeel van de injector met de dop erop. Trek de dop er voorzichtig met de andere hand recht af (zie **afbeelding J**).
 - Verwijder de dop **pas als u klaar bent** om te injecteren.
 - Het is normaal dat u een paar druppeltjes vloeistof uit de naald ziet komen.
 - Raak de naald of naaldbeschermmer **niet** aan. Doet u dat wel, dan kunt u zich aan de naald prikken omdat de naald binnen in de naaldbeschermmer zit.
 - **Injecteer Qoyvolma binnen 5 minuten nadat u de dop heeft verwijderd.**
 - Plaats de dop **niet** terug op de voorgevulde pen.
 - b. Gooi de dop onmiddellijk weg in een naaldencontainer (zie **stap 14** en **afbeelding J**).



Afbeelding J

10. Plaats de voorgevulde pen op de injectieplaats.

- a. Houd de voorgevulde pen zodanig dat u het venster kunt zien.
- b. Plaats de voorgevulde pen over de injectieplaats in een hoek van 90 graden, zonder in de huid te knijpen of de huid uit te rekken (zie **afbeelding K**).



Afbeelding K

11. Dien de injectie toe.

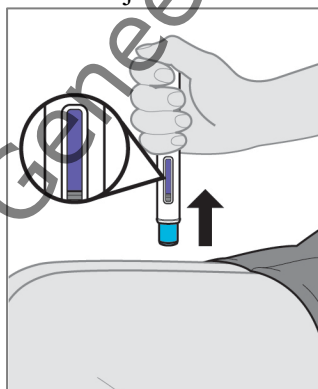
- a. Duw de voorgevulde pen **stevig** tegen de huid. Wanneer de injectie start, hoort u de 1^{ste} klik en begint de lila zuigerstaaf het venster te vullen (zie **afbeelding L**).
- b. Blijf de voorgevulde pen **stevig** tegen de huid houden en luister tot u de 2^{de} klik hoort (zie **afbeelding L**).
 - Verander de positie van de voorgevulde pen **niet** nadat de injectie is gestart.
- c. Nadat u de 2^{de} klik heeft gehoord, blijft u de voorgevulde pen **stevig** tegen de huid houden en **telt u langzaam tot 5** om zeker te zijn dat u de volledige dosis injecteert.



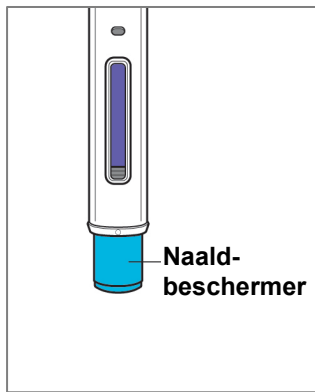
Afbeelding L

12. Haal de voorgevulde pen van de injectieplaats.

- a. Controleer de voorgevulde pen en zorg ervoor dat de lila zuigerstaaf met de grijze stop het venster helemaal vult.
 - Het kan zijn dat u de grijze stop in het venster ziet. Dat is normaal.
 - Is het venster niet helemaal lila geworden? Of duurt de injectie met het geneesmiddel nog altijd voort? Dan betekent dit dat u geen volledige dosis heeft gekregen. Bel uw zorgverlener onmiddellijk op.
- b. Verwijder de voorgevulde pen van de huid (zie **afbeelding M**).
 - Heeft u de voorgevulde pen van de injectieplaats verwijderd? Dan wordt de naald automatisch bedekt (zie **afbeelding N**). Plaats de dop **niet** terug op de pen.
 - Gebruik de voorgevulde pen **niet** opnieuw.
 - Wrijf **niet** over de injectieplaats.



Afbeelding M



Afbeelding N

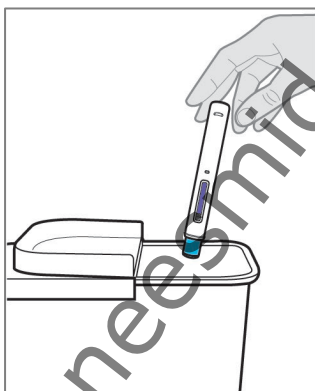
Na de injectie

13. Zorg voor de injectieplaats.

- a. Als er een kleine hoeveelheid bloed aanwezig is, behandel de injectieplaats dan door er voorzichtig op te drukken, niet wrijven, met een watje of gaasje en breng indien nodig een pleister aan.

14. Gooi de voorgevulde pen weg.

- Plaats de dop **niet** terug op de voorgevulde pen.
- a. Gooi de gebruikte voorgevulde pen weg in een naaldencontainer volgens de instructies van uw arts, verpleegkundige of apotheker (zie **afbeelding O**).
- b. Het alcoholdoekje en de verpakking mogen in de vuilnisbak worden weggegooid.
- Gooi de voorgevulde pen **niet** in de vuilnisbak.
 - Als u geen naaldencontainer heeft, kunt u een normale container gebruiken die:
 - vervaardigd is van hard plastic,
 - kan worden gesloten met een goed afsluitend, prikbestendig deksel, zonder dat scherp afval eruit kan steken,
 - rechtop staat en stabiel is tijdens gebruik,
 - lekbestendig is, en
 - op juiste wijze voorzien is van een waarschuwingsetiket voor gevaarlijk afval dat erin zit.



Afbeelding O